

**ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

*На правах рукописи*

**ГРЕБЁНКИНА ЕЛИЗАВЕТА ЮРЬЕВНА**

**ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С  
ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

3.1.21. Педиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научные руководители:** д.м.н. Усенко Д.В.

д.м.н., профессор Чугунова О.Л.

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Острые кишечные инфекции у детей .....	12
1.2. Острое повреждение почек.....	16
1.2.1. Острое повреждение почек при различных инфекционных заболеваниях.....	20
1.2.2. Острое повреждение почек при острых кишечных инфекциях без развития гемолитико-уремического синдрома у детей .....	22
1.3. Современные маркеры острого повреждения почек.....	25
1.4. Резюме по главе 1 .....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	30
2.1. Общая характеристика обследованных и дизайн исследования.....	30
2.2. Клинико-лабораторная и инструментальная диагностика, методы обследования .....	32
2.3. Методы статистического анализа .....	39
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА И ВЫРАЖЕННОСТЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ.....	41
3.2. Клинико-лабораторная характеристика детей с острой кишечной инфекцией без развития гемолитико-уремического синдрома в момент госпитализации .....	43
3.3. Оценка функционального состояния почек у детей с острой кишечной инфекцией без развития гемолитико-уремического синдрома.....	50
3.4. Резюме по главе 3 .....	54
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК, БЕЗ РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	55
4.1. Анамнестическая характеристика больных острой кишечной инфекцией, развивших острое повреждение почек.....	55
4.2. Клиническая характеристика больных острой кишечной инфекцией, развивших острое повреждение почек.....	58
4.3. Лабораторная характеристика больных острой кишечной инфекцией, развивших острое повреждение почек.....	65
4.4. Резюме по главе 4 .....	67

ГЛАВА 5. ЗНАЧЕНИЕ РАННИХ МАРКЕРОВ ОПП (ЛИПОКАЛИН-2, ЦИСТАТИН С, МОЛЕКУЛА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК-1) В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ .....	68
5.1. Динамика уровня цистатина С в сыворотке крови у детей с острыми кишечными инфекциями без развития гемолитико-уремического синдрома .....	69
5.2. Динамика уровня липокалина -2 в сыворотке крови у детей с острыми кишечными инфекциями без развития гемолитико-уремического синдрома .....	74
5.3. Динамика уровня молекулы повреждения почек -1 в моче у детей с острыми кишечными инфекциями без развития гемолитико-уремического синдрома .....	78
5.4. Корреляционный анализ новых маркеров со стандартными у детей с острыми кишечными инфекциями без развития гемолитико-уремического синдрома .....	83
5.5. Резюме по главе 5 .....	85
ГЛАВА 6. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ БЕЗ РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА .....	86
6.1. Характеристика факторов риска развития острого повреждения почек у детей с острой кишечной инфекцией средней степени тяжести .....	86
6.2. Прогноз формирования острого повреждения почек у детей с острой кишечной инфекцией без развития ГУСа .....	89
6.3. Прогностическая модель развития острого повреждения почек у детей с острой кишечной инфекцией без развития гемолитико-уремического синдрома .....	94
6.4. Алгоритм обследования детей с острой кишечной инфекцией для ранней диагностики острого повреждения почек .....	97
6.5. Резюме по главе 6 .....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	107
ВЫВОДЫ .....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	115
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Инфекционные заболевания остаются одной из наиболее часто встречающихся патологий в детском возрасте. Преобладают острые респираторные вирусные инфекции, второе место сохраняют острые кишечные инфекции (ОКИ) [Николаева С.В., Усенко Д.В., Горелов А.В., 2019; Иванов И.Е., Борин Е.Н., 2020]. Это обусловлено рядом анатомо-функциональных и иммунологических возрастных особенностей, определяющих более высокий риск развития ОКИ именно в раннем детском возрасте: пониженная кислотность желудочного сока у грудных детей, функциональная недостаточность фагоцитов, дефицит продукции защитных факторов мукозального иммунитета и незавершенный процесс микробной колонизации кишечника [Цыркунов В.М., 2017г; Парфенчик И.В., 2018; Farfan-Garacia A.E. et al, 2020].

На современном этапе заболеваемость ОКИ проявляет тенденцию к росту, особенно у детей раннего возраста: в 2021 г. зарегистрировано 343,85 случаев ОКИ на 100 тыс. населения, а экономический ущерб превысил 19,5 млрд. [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году», 2022].

В последние годы все большую актуальность приобретают инфекционные заболевания, вызванные сочетанием двух и более этиологических агентов, характеризующиеся отсутствием типичной клинической картины, возникновением нарушений гомеостаза и развитием полиорганной недостаточности, что требует переоценки подходов к их терапии и разработки современных ранних маркеров нарушений работы различных органов и систем [Николаева С.В., Горелов А.В., 2018; Aktas O. et al, 2019]. За последние несколько лет в России наметилась тенденция к снижению заболеваемости сальмонеллезами, тем не менее данная инфекция сохраняет лидирующие позиции в структуре ОКИ. Также отмечается снижение числа заболевших шигеллезами. Заболеваемость кампилобактериозом на протяжении последних лет демонстрирует умеренный рост, в том числе за счет повышения эффективности лабораторной диагностики заболевания [Николаева С.В., Тхакушинова Н.Х., 2019]. По данным отечественных и зарубежных исследований от 50 до 80% случаев ОКИ у детей обусловлено диареегенными вирусами, в первую очередь ротавирусами группы А и норовирусами 2 генотипа [Sakalkina E.V., 2018].

Течение ОКИ у детей способствует изменению функционального состояния почек и формированию патологии различной степени тяжести, начиная от легких форм и до развития тяжелого острого повреждения почек [Парфенчик И.В., 2018; Bradshaw C., 2019; Burke R.M., 2020]. Несмотря на многочисленные исследования по взаимосвязи между бактериальными

инфекционными заболеваниями и поражением почек [Тареев Е.М., Боткин С.П., Захарьин Г.А.], а также доказанную в последние годы роль вирусных инфекций в развитии и прогрессировании болезней почек у детей [Длин В.В., Чумакова О.В., 2002; Тэгай С.В., 2003; Tsai J.D., 2003; Омарова З.М., 2005; Лутошкин И.С., 2006; Brown D.D., 2019; Bjornstad E.C. et al, 2022], углубленная оценка роли возбудителей инфекционных диарей в формировании острого повреждения почек (ОПП) при ОКИ без гемолитико-уремического синдрома (ГУСа) в детском возрасте не проводилась. Данные научной литературы в первую очередь посвящены проблеме типичного ГУСа у детей и практически не описывают начальные доклинические стадии ОПП [Bhandari J., Sedhai Y.R., 2020]. Практически не встречается исследований по изучению нарушения функции почек у детей, развивших ОКИ средней степени тяжести. Ряд вопросов, посвященных ведению детей с ОКИ, все еще остаются без ответа [Ходжаева И.А., 2020; Ezeonwu V.U., 2021].

Осложнения в виде развития ОПП являются недооцененными. ОПП у детей относится к группе ациклических патологических состояний, то есть заканчивающихся неблагоприятно при отсутствии адекватного лечения. В связи с этим своевременность диагностики, объективная оценка клинического статуса и адекватная интенсивная терапия определяют прогноз патологии почек в детском возрасте и общий исход заболевания [Van H., 2022].

Настоящая работа посвящена проблеме выявления нарушения функции почек при ОКИ на начальном этапе, которое не идентифицируется обычными тестами (оценкой клиренса креатинина и уровня альбуминов в моче, диуреза), и приводит к развитию последовательной цепи событий: ишемия, циркуляторная гипоксия и воспаление с повреждением отдельных структур нефрона. Данные изменения могут быть обратимы на ранней стадии заболевания при условии своевременной диагностики первых двух стадий ОПП в остром периоде ОКИ, что позволяет остановить прогрессирование нарушения функции почек и предотвратить формирование хронической болезни почек (ХБП), что является крайне актуальным для медицины в целом, так и для инфекционных болезней и педиатрии в частности.

### **Степень разработанности темы исследования**

В России и за рубежом все чаще регистрируется у детей на фоне ОКИ снижение функции почек. По данным Парфенчик И.В. (2018), дети с ОКИ, проходившие лечение в отделении реанимации, в 31,7% случаев развивали острую почечную недостаточность, в том числе в 9,8% - ренального генеза. Важно отметить, что у 65% пациентов наблюдалось снижение диуреза до поступления в стационар, после госпитализации практически у трети больных выявлялась олигурия, а у 3,3% - анурия [Парфенчик И.В., 2018].

За последние годы исследователями была доказана также роль вирусных инфекций в развитии и прогрессировании болезней почек у детей. Так, в работах Длина В.В., Чумаковой О.В. (2002), Тэгай С.В. (2003), Tsai J.D. (2003), Омаровой З.М. (2005), Лутошкина И.С. (2006), Филиппова А.В. (2007), представлена высокая частота хронической болезни почек, ассоциированной с вирусными гепатитами и герпес-вирусными инфекциями (ЦМВ, ВЭБ).

По данным зарубежных авторов, частота ОПП у детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии, составляет от 8 до 30% [Andreoli S.P., 2002; Chan J.C., 2002, Andreoli S.P., 2004; Andreoli S.P., 2009].

В последние годы в клинической практике получило распространение исследование ранних маркеров ОПП в биологических жидкостях [Cottam D., 2022; Patschan D., 2023; Смирнов А.В., 2015; Tomotaki S., 2017]. Установлено, что молекула повреждения почек 1 (КИМ-1) определяется только в моче людей, проксимальные канальцы которых подверглись ишемическому или токсическому воздействию. У здоровых людей КИМ-1 в моче практически не выявляется [Ichimura T. et al., 2008]. Однако на сегодняшний день нормативы экскреции КИМ-1 точно не обозначены [Heinzl M.W. et al., 2022].

Цистатин С исследуется, в первую очередь, в сыворотке крови, однако в ряде исследований изучался его уровень в моче. Например, при остром тубулярном некрозе содержание цистатина С в моче увеличивалось [Conti M., 2006], а при начальных стадиях ОПП данный маркер был более показательным в сыворотке крови [Liangos O., 2009; Koyner J.L., 2010; Nejat M., 2010; Soto K., 2010].

Современным маркером, позволяющим проводить раннюю диагностику ОПП, является липокалин-2 (NGAL). Показана его диагностическая значимость при ГУСе [Lukasz A, 2014]. У пациентов с хроническим гломерулонефритом концентрация липокалина-2 в моче коррелирует с дистрофией эпителия почечных канальцев [Heinzl M.W. et al., 2022].

Комплексных исследований по изучению эффективности липокалина-2, цистатина С и молекулы повреждения почек-1 в ранней диагностике ОПП у детей с ОКИ без ГУСа не осуществлялось.

### **Цель исследования**

Оптимизация диагностики нарушения функции почек у детей с острыми кишечными инфекциями средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту встречаемости и выраженность нарушения функции почек при острых кишечных инфекциях средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома у детей.
2. Изучить клинико-лабораторные особенности течения острых кишечных инфекций, протекающих с нарушением функции почек.
3. Оценить значимость маркеров острого повреждения почек (липокалин-2, цистатин С молекула повреждения почек 1) в крови и моче в диагностике нарушения функции почек у детей при острых кишечных инфекциях.
4. Определить группы риска формирования острого повреждения почек у детей с острой кишечной инфекцией средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома, и разработать алгоритм диагностики данных пациентов.

### **Научная новизна исследования**

Впервые у детей с ОКИ средней степени тяжести проведена оценка функционального состояния почек с использованием современных биомаркеров клубочковой (цистатин С) и канальцевой (липокалин-2, молекула повреждения почек-1) дисфункции. Установлена высокая чувствительность и специфичность оценки сывороточного уровня цистатина С и липокалина-2 при прогнозировании и для ранней диагностики ОПП у детей с ОКИ средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома,

Впервые определена частота развития острого повреждения почек у детей с ОКИ средней степени тяжести, без развития гемолитико-уремического синдрома.

Впервые определены факторы риска, способствующие формированию нарушения функции почек у детей с ОКИ без развития гемолитико-уремического синдрома.

Разработан алгоритм динамического наблюдения детей, больных ОКИ с развитием ОПП без формирования гемолитико-уремического синдрома.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Впервые на современном методическом уровне представлена характеристика, частота и структура острого повреждения почек у детей с ОКИ средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома.

Для оптимизации ранней диагностики острого повреждения почек у детей с ОКИ и своевременной коррекции терапии, направленной на предотвращение ухудшения функции почек и снижение риска развития хронической болезни почек (ХБП), целесообразно оценивать уровень цистатина С и липокалина-2 в сыворотке крови, имеющих более высокую чувствительность и специфичность, а также рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по «Bedside» («прикроватной») формуле Шварца 2009 г. и на основе содержания цистатина С.

Предложен научно-обоснованный алгоритм диагностики и разработана программа ЭВМ для оценки риска ОПП у детей в остром периоде ОКИ без ГУСа, что позволит своевременно оценить прогноз поражения почек и оптимизировать терапевтическую тактику с персонализированным подходом к пациентам группы риска.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования явились научные концепции в области инфекционной патологии, педиатрии, нефрологии, эпидемиологии и статистики, объясняющие закономерности развития инфекционного процесса и ОПП, а также их теоретической основы. Выполнено проспективное исследование, которое носило комплексный характер, базировалось на основе наблюдения, клинико-anamnestических, лабораторно-инструментальных данных, в том числе включавших определение биомаркеров ОПП в сыворотке крови и моче, применения описательно-оценочных и современных статистических методик. Представлен дизайн исследования, содержащий представление анамnestических данных, использование клинико-лабораторных, аналитических и статистических методов. Результаты исследований после систематизации, анализа, статистической обработки описаны в главах собственных исследований. Отдельно изложены выводы и практические рекомендации, усовершенствован алгоритм ведения детей, перенесших ОКИ с развитием ОПП без формирования ГУСа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. ОКИ средней степени тяжести без развития ГУСа у детей сопровождается повышением уровня маркеров ОПП уже в начальном периоде заболевания, в том числе уровня липокалина-2 у 18,8% больных, цистатина С – у 27%, а также сывороточного уровня креатинина у 13% пациентов. У 13,7% детей, госпитализированных с ОКИ средней степени тяжести без развития ГУСа, развивается ОПП, в большинстве случаев (97,3%) регистрируется первая стадия по KDIGO.



2. Наличие ОПП у детей с ОКИ средней степени тяжести без ГУСа достоверно ассоциировано с быстрой манифестацией клинических проявлений заболевания, что определяло раннюю госпитализацию (на 2-3 день болезни), с преобладанием гастроэнтеритической формы, сопровождавшейся фебрильной лихорадкой (у 59,5%), эксикозом II степени (у 78,4%), многократной рвотой (у 100%) и диарей до 10 раз в сутки (у 40,5%), а также снижением диуреза в 100% случаев. Доминировала вирусная этиология диарей, преимущественно вызванная ротавирусным возбудителем и рота-норовирусной сочетанной инфекцией.

3. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для раннего выявления ОПП у детей с ОКИ обладают уровни цистатина С (94,6% и 84,5%) и липокалина 2 в сыворотке крови (97,3% и 85,8%). Содержание молекулы повреждения почек 1 в моче и соотношение uKIM-1/uCr не являются достоверными критериями начальных стадий ОПП в раннем периоде ОКИ. Формула Шварца (1976 г) для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее чувствительна для ранней диагностики ОПП на начальных стадиях ОКИ, чем определение СКФ с учетом уровня цистатина С и по «Bedside» (прикроватной) формуле Шварца (2009 г).

4. При анализе анамнестических данных прослеживается четкая тенденция к повышению риска развития ОПП у детей с ОКИ при отсутствии адекватной оральной регидратации на догоспитальном этапе. Среди факторов неблагоприятного преморбидного фона у больных основной группы чаще встречались анемия I степени, перенесенные в течение последних 6 месяцев ОКИ и ОРВИ.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Диссертантом создан дизайн исследования, сформированы группы наблюдения и проведен отбор пациентов, с учетом критериев включения и невключения, сформулированы цели и задачи, определены группы пациентов и методы исследований для решения поставленных задач. Проведен обзор имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Автором лично получено письменное согласие родителей или законных представителей детей на участие в исследовании. Выполнен сбор анамнеза, осмотр, курация больных, заполнены карты первичной документации на каждого ребенка, а также создана база данных пациентов. Автором осуществлялся забор биологического материала (крови и мочи), подготовка образцов к исследованию, определены уровни цистатина С и липокалина-2 в сыворотке крови, а также молекулы повреждения почек – 1 в моче, методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), рассчитана скорость клубочковой фильтрации различными способами, с последующей интерпретацией лабораторно-инструментальных данных. Автором

проведены статический анализ, с использованием современных компьютерных программ, интерпретация результатов, созданы все публикации по теме представленной работы.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты используются в практической работе клинических баз ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, клинического отдела инфекционной патологии, применяются в программах обучения ординаторов и повышения квалификации врачей-педиатров, инфекционистов в образовательном центре ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Также планируется внедрение в лечебную работу инфекционных отделений ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы (гл. врач – Афуков И.И.).

Разработана программа для ЭВМ «Оценка риска развития острого повреждения почек у детей 1-7 лет при острых кишечных инфекциях» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 202366156 от 31.05.2023 г.).

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Диссертационное исследование, полученные научные положения и практические рекомендации, основаны на статистическом анализе достаточного объема клинического и лабораторного материала, включающего современные методы исследования, в соответствии с поставленной целью и задачам. Выводы, сформулированные по итогам диссертации обоснованы. Результаты научно-исследовательской работы были неоднократно представлены на конференциях и конгрессах: XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского (2021, Москва), XIV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского (2022, Москва), XV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского (2023, Москва), XI Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (2023, Москва), Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность- 2023» (2023, Москва). Конгресс с международным участием «Здоровые дети - будущее страны 2023» (2023, Санкт-Петербург). Диссертация апробирована на заседании Клинического отдела инфекционной патологии 18 апреля 2023г и на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 16 мая 2023 года, протокол №63.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствует паспортам научных специальностей 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.1.21. Педиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют направлениям исследований в пунктах 1, 2, 3 и 4 паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и пунктам 3,6 и 7 паспорта специальности 3.1.21. Педиатрия.

### **Публикации**

Основные научные результаты диссертации изложены в 6 печатных работах, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных положений диссертационной работы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 51 рисунком. Состоит из введения, обзора литературных источников, материалов и методов исследования, клинической характеристики, четырех глав собственных наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает в себя 54 отечественных и 137 иностранных источников.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Острые кишечные инфекции у детей

Инфекционные заболевания сохраняют высокую распространенность в детском возрасте. Наиболее часто встречаются острые респираторные вирусные инфекции, несколько реже - острые кишечные инфекции (ОКИ) [14]. ОКИ являются ведущей причиной госпитализации детей раннего возраста, и одним из основных факторов формирования большого числа хронической гастроинтестинальной патологии (синдрома раздражённого кишечника, функциональных нарушений гепатобилиарного тракта, функциональной диареи и др.), провоцирует развитие аллергических заболеваний и способствует поражению других органов и систем [51]. Исследователи из Катара оценили состав кишечной микробиоты у 70 детей, страдающих вирусной или смешанной вирусно-бактериальной инфекцией, вызванной двумя основными вирусами (ротавирусом и норовирусом) и двумя патогенными бактериями (энтероагрегативной кишечной палочкой (ЕАЕС) и энтеропатогенной кишечной палочкой). Согласно их данным, значительно увеличен показатель тяжести у детей с вирусно-бактериальными смешанными инфекциями по сравнению с детьми только с вирусными инфекциями. Это связано с типом секретируемых токсинов и способом патогенеза, оказываемого каждым типом, что способствует развитию различных осложнений [139].

Регистрируемая заболеваемость острыми кишечными инфекциями, после существенного снижения в 2020 г. (до 289,16 случаев на 100 тыс. населения), демонстрирует значимый рост, и в 2021 году достигла уровня 343,85 случаев на 100 тыс. населения [26]. Острые кишечные инфекции неустановленной этиологии также имеют тенденцию к росту – в 2021 году они выявлялись в 227,43 случаях на 100 тыс. населения, что на 17,5% выше, чем в 2020 году. [26].

Несмотря на то, что проводятся исследования этиологии, эпидемиологии и патогенеза ОКИ, вызываемые широким спектром вирусных и бактериальных возбудителей, совершенствуются методы их терапии и диагностики, острые диареи по всем миру остаются одной из пяти причин смерти детей младше 5 лет [154].

Значимость проблемы изучения ОКИ обусловлена в том числе и большим риском развития осложнений у детей, а также - значительными экономическими издержками [109,119,163,184,190].

ОКИ, вызванные различными штаммами микроорганизмов, зачастую имеют сходные клинические проявления. Доказано преобладание вирусной этиологии в развитии ОКИ [25,54,122]. В Букараманге, Колумбия, Южная Америка ученые провели проспективное

исследование для оценки этиологии ОКИ среди детей в возрасте до 5 лет. Было проанализировано 24 патогена с использованием различных диагностических систем, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР), микроскопию и иммуноферментный анализ. Исследование включало 861 участника, 431 случай и 430 контрольных. Энтеропатогены были выявлены в 71% случаев и в 54% контрольных групп ( $p < 0,001$ ). Коинфекция была установлена в 28% случаев и в 14% контрольных групп ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты показали, что гастроэнтерит, вызванный норовирусом, определялся в 14% (95% ДИ: 10–18%), ротавирусом- 9,3% (6,4–12%), аденовирусом- 3% (1–4%), астровирусом- 2,9% (0,6–5%), энтеротоксигенная кишечная палочка (ЕТЕС) выявлялась в 2,4% (0,4–4%) случаях, *Cryptosporidium sp.* 2% (0,5–4%), *Campylobacter sp.* 2% (0,2–4%) и *Salmonella sp.* 1,9% (от 0,3 до 3,5%). За исключением *Cryptosporidium*, паразитарные инфекции не вызывали гастроэнтерит. Норовирус и ротавирус составили основную долю среднетяжелой и тяжелой формы гастроэнтерита в этом исследовании [111]. Турецкие врачи Осман Акташ с соавт. (2019 год) обследовали 375 детей с 0 до 5 лет, страдавших острой диареей, на наличие ротавируса, норовируса, астровируса и аденовируса с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией с последующей обычной ПЦР. Присутствие ротавируса, норовируса, астровируса и аденовируса в образцах обнаруживалось путем амплификации областей VP6, RdRp, ORF-1b и Hexon соответственно. Образцы кала также были исследованы на невирусные энтеропатогены с помощью обычных методов. В ходе исследования преобладал вирусный патоген, который определялся в 59,2% образцов кала. Ротавирус оказался наиболее часто наблюдаемым возбудителем (32,3%), за которым следовали норовирус (20,3%), аденовирус (9,6%) и астровирус (5,6%). Все образцы были отрицательными на бактериальные патогены. Двадцать семь (7,2%) образцов являлись положительными на кишечные гельминты и простейшие. В общей сложности было выявлено 39 сочетанных инфекций (10,4%), в том числе 38 двойных (ротавирус в сочетании с норовирусом) и 1 тройная (рота-норо-аденовирусная инфекция). Наиболее частые сочетанные инфекции наблюдались между норовирусом и ротавирусом, а также норовирусом с аденовирусом [77]. Ротавирус, норовирус также оказались основными патогенами, вызывающие ОКИ у шанхайских детей [75].

В Российской Федерации процент ротавирусной и норовирусной этиологии ОКИ составляет от 20 до 70 %. Вакцинация показала свою высокую эффективность в разных странах в плане снижения заболеваемости ротавирусной инфекции (РВИ) [92,118,164]. Тем не менее, в нашей стране она не нашла широкого распространения и осуществляется, главным образом, по эпидемическим показаниям [21,165].

ОКИ вирусной этиологии наиболее распространены в зимне-весенний период, но могут встречаться и как спорадические случаи. Существенным также является вклад бактериальных

возбудителей - патогенных эшерихий, сальмонелл и др.), даже с учетом существенно меньшей их доли в этиологической структуре [46].

В последние годы бактериальные ОКИ все чаще регистрируются в вариантах в сочетании с вирусами, характеризуются отсутствием типичной клинической картины, нарушением гомеостаза, быстрой декомпенсацией водно-электролитных нарушений и развитием тяжелых поражений органов и систем, требующих индивидуального подхода к терапии и усовершенствования диагностики, включая разработку современных маркеров жизнеугрожающих изменений [25,54,80,152].

Обезвоживание является одним из ведущих звеньев патогенеза различных состояний, осложняющих течение ОКИ [6]. На фоне эксикоза отмечается снижение ОЦК, провоцирующим развитие острого повреждения почек. Современный подход коррекции синдрома эксикоза при ОКИ включает в себя использование регидратационной терапии (энтеральной и/или парентеральной), при этом стартовой является пероральная регидратация [39]. В связи с этим очень важна согласованность действий на догоспитальном этапе врача и родственников пациента по своевременному введению ребенку правильного питания, адекватной регидратационной и симптоматической терапии, способствующих в случае госпитализации сокращению койко дней за счет возможности воздержаться от инфузионной терапии, а в некоторых случаях – отказаться от стационарного лечения [18]. Наиболее важной целью лечения является поддержание гидратационного статуса и эффективное противодействие потерям жидкости и электролитов. [174]. По мнению ряда авторов, переносимость препаратов для пероральной регидратации определяется их осмолярностью. Было доказано, что транспорт глюкозы и натрия связан в тонкой кишке. Стало очевидно, что другие растворенные вещества, такие как аминокислоты, также поглощаются активным транспортом, опять же в сочетании с ионами натрия. Натрий может проникать в энтероцит с помощью дополнительных механизмов, включая «электрогенный» транспорт, не взаимодействующий с питательными веществами, с использованием селективных ионных каналов. Котранспорт, связанный с растворенным веществом натрия, является энергозависимым процессом, градиент натрия внутри клетки поддерживается насосом аденозинтрифосфатазы Na-K на базолатеральной мембране энтероцита. Доказано, что снижение осмолярности стандартных глюкозо-электролитных оральных регидратационных средств приводило к улучшению водопоглощения. Полимеры глюкозы обеспечивают привлекательный вариант доставки глюкозы в тонкую кишку при низкой осмолярности [116]. Хотя, возможно, при приготовлении раствора самостоятельно в домашних условиях с соответствующими концентрациями глюкозы и натрия могут возникать серьезные ошибки. В связи с чем в педиатрии рекомендуется применение гипотонических растворов (75 мэкв/л натрия и 75 мэкв/л глюкозы) с осмолярностью (245 мосм/л) для пероральной регидратации. В настоящее время значению

осмолярности растворов, рекомендуемых в педиатрической практике, уделяется ключевое значение [39,42,135,141].

В отечественной клинической практике степень дегидратации определяется потерей массы тела ребенка. При потере до 5% массы тела развивается эксикоз I степени, от 6 до 10% - эксикоз II степени, при потере более 10% массы – эксикоз III степени. В зависимости от степени дегидратации рекомендовано пероральное введение жидкости дополнительно: при эксикозе I степени - 30-50 мл/кг/сут, при эксикозе II степени - 60-90 мл/кг/сут. При эксикозе III степени, формировании ОПП, отеков, а также – при малоэффективности оральной регидратации (по причине многократной рвоты или нарушения техники выпаивания), используется инфузионная терапия (ИТ) в объеме 110 – 150 мл/кг/сут на фоне оральной регидратации (ОРР) [40,42]. Сохраняющиеся патологические потери (ПП) требуют восполнения потери жидкости на каждую дефекацию в объеме 10 мл/кг, рвоту – 20 мл/кг в течение 20-30 мин. [53]. При отсутствии данных о кратности дефекаций и частоте рвоты при поступлении в стационар, объем жидкости для восполнения патологические потерь (ПП) определяется из расчета 30 - 40 мл/кг/сут [16,19]. Потери вследствие ОКИ более 20% массы тела, что соответствует максимальной – III - степени дегидратации, в детском возрасте являются критически тяжелыми с высокой вероятностью летального исхода [22,43]. Согласно мнению экспертов ВОЗ (2015 г) и ESPGHAN (2014 г), критерием тяжести состояния могут служить разработанные шкалы. Для оценки степени эксикоза используется бальная шкала дегидратации Clinical Dehydration Scale (CDS), состоящая из 4 клинических элементов: общий вид, глаза, слизистые оболочки и слезы. Каждый элемент оценивается от 0 до 2, а общий балл колеблется от 0 до 8. В зависимости от которого, определяется - отсутствие обезвоживания (оценка CDS: 0), легкое обезвоживание (оценка CDS: 1–4) и умеренное/тяжелое обезвоживание (оценка CDS: 5–8) [1,6,50,90,113]. Также рекомендуется оценивать факт дыхательных нарушений, изменение тургора кожи и др. [1,17,50].

Актуальность проблемы острых кишечных инфекций связана не только с их большой распространенностью, но и с высокой частотой регистрации среднетяжелых и тяжелых форм, затяжным и осложненным течением заболеваний. Несмотря на достаточное количество литературных данных, посвященных изучению диарейных заболеваний и их лечению, многие клинические и организационные аспекты проблемы ОКИ, особенно у детей раннего возраста, остаются нерешенными. Лечение неотложных состояний при ОКИ часто сводится лишь к купированию различной степени эксикоза с помощью пероральной и внутривенной регидратации [11].

Одна из причин осложнений ОКИ у детей, согласно данным литературы, обусловлена тактикой проводимого лечения, в частности, использованием нефротоксичных антибактериальных препаратов, жаропонижающих средств, вызывающих в некоторых случаях

угнетение кроветворения, поражение печени, почек, поджелудочной железы вплоть до развития некроза. Ряд противорвотных препаратов могут вызвать сердечную аритмию путем удлинения интервала QT. Существенной проблемой практического здравоохранения остается необоснованное применение антибактериальных препаратов в стартовой терапии ОКИ, в том числе при лечении вирусной диареи, что не только повышает риски нарастания дисбиотических нарушений, но и обуславливает развитие антимикробной резистентности возбудителей. Детям, страдающим хроническими заболеваниями, требуется пристальное внимание в связи с возможным развитием панкреатита, гепатита и поражением других органов и систем вследствие необходимости длительно получать противосудорожные, цитостатические, противовоспалительные и противомикробные препараты. Следовательно, осложнения, часто возникающие у детей с ОКИ, связаны как с наличием сопутствующей хронической патологии, так и с патогенными свойствами самого возбудителя, а также могут быть ятрогенного характера [47,55,91].

## **1.2. Острое повреждение почек**

Согласно клиническим рекомендациям, острое повреждение почек (ОПП) – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7-ми суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности. Острое повреждение почечной паренхимы может быть обусловлено не только ренальными (почечными), но также преренальными и постренальными факторами [30]. Понимание острого повреждения почек эволюционировало от восприятия одного заболевания к многофакторному синдрому со сложной патофизиологией и различным прогнозом. До 2004 года использовалось более 50 различных определений ОПП (или «острой почечной недостаточности»), а зарегистрированные случаи, распространенность и исходы были очень вариабельными [148].

В 2004 году на конференции Acute Kidney Injury Network (Амстердам), было предложено использовать термин «острое повреждение почек» (ОПП, acute kidney injury — АКІ) вместо «острая почечная недостаточность», и сохранение диагноза «ОПН» только для наиболее тяжелых случаев ОПП [5,160].

При ОПП происходит острое, внезапное повреждение различных структур почки и нарушение ренальных функций вследствие изменения клубочковой фильтрации [24]. В настоящее время определяющие критерии ОПП основаны исключительно на абсолютном или относительном повышении креатинина в сыворотке крови или снижении диуреза [177]. Острое



повреждение почек - это клинический синдром, характеризующийся резким снижением функции почек, что приводит к накоплению продуктов жизнедеятельности и критическому дисбалансу в гомеостазе жидкости и электролитов. Термин «ОПП» заменил термин «острая почечная недостаточность», чтобы охватить дисфункцию почек в диапазоне от умеренно повышенного уровня креатинина в сыворотке крови до тяжелых форм, требующих заместительной почечной терапии. Было установлено, что даже небольшое увеличение креатинина связано с неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными исходами [133]. Наше современное понимание механизмов, участвующих в ОПП, учитывает гетерогенность заболевания. Различные нефротоксические триггеры вызывают дивергентные реакции в почках на генетическом, молекулярном, клеточном и функциональном уровне, что приводит к различным паттернам повреждения [140]. Например, обезвоживание способствует активации метаболических путей, соответствующих голоданию (таких как глюконеогенез, липидный обмен), а также противовоспалительных молекул и преимущественно влияет на продолговатый мозг. Напротив, ишемия стимулирует гены, связанные с воспалительными, коагуляционными и эпителиальными путями восстановления [133].

При ОПП отмечается быстрый рост сывороточного креатинина – за 48 часов более чем на 50% (относительные значения) и/или объективно зарегистрированная олигурия (снижение диуреза до значений менее 0,5 мл/кг/час в течение более, чем 6 часов [73,128,179].

Нарушения клубочковой фильтрации, возникающие в результате прямого повреждения паренхимы почек, занимают основное место в патогенезе ОПП [82].

В 2012 году инициативной группой по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек - «Kidney Disease Improving Global Outcomes» (KDIGO) - была разработана унифицированная классификация ОПП. При установлении тяжести ОПП следует обращать внимание на исходный (базальный) уровень почечных функций [127]. ОПП обычно определяется и стадируется по степени тяжести на основе сывороточного креатинина и диуреза. Критерии KDIGO, которые гармонизируют AKIN с критериями RIFLE, в настоящее время наиболее часто используются для классификации ОПП как у взрослых, так и у детей [128] (Таблица 1).

Возможные исходы ОПП: полное выздоровление, выздоровление с дефектом (развитие хронической болезни почек) и безвозвратная потеря органа с развитием терминальной почечной недостаточности [150].

Согласно исследованиям, проводимым в последние годы, у пациентов, находящихся в медицинских учреждениях, развитие ОПП связано с длительностью проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и долгосрочным пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Формирование ОПП приводит к более тяжелому исходу, даже на фоне

проведенной коррекции, что отражается на тяжести заболевания у пациентов любого возраста [182].

Таблица 1 - Стадии острого повреждения почек (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) [128]

Стадия	Сывороточный креатинин	Темп диуреза
1	В 1,5 – 1,9 раза выше исходного или повышение на $> 0,3 \text{ мг/дл}$ ( $> 26,5 \text{ мкмоль/л}$ )	$< 0,5 \text{ мл/кг/час}$ за 6-12 ч
2	В 2,0 - 2,9 раза выше исходного	$< 0,5 \text{ мл/кг/час}$ за $> 12 \text{ ч}$
3	В 3 раза выше исходного, или повышение до $> 4 \text{ мг/дл}$ ( $> 353,6 \text{ мкмоль/л}$ ), или начало заместительной почечной терапии, или у больных $< 18$ лет, снижение рСКФ до $< 35 \text{ мл/мин/1,73м}^2$	$< 0,3 \text{ мл/кг/час}$ за $> 24 \text{ ч}$ или анурия в течение 12 ч

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ОПП ассоциирована с атрофией почечных канальцев, с интерстициальным фиброзом, с воспалением и ишемией паренхимы, с повреждением эндотелия, способствующие формированию профибротических факторов при ОПП [59,71,115,123,142,158,159].

Выделяют преренальные (на фоне снижения общего объема циркулирующей крови (ОЦК) или падения артериального давления), ренальные (повреждение почечной паренхимы) и постренальные (острое нарушение тока мочи из почек) причины ОПП [156]. Специфические характеристики различных сегментов нефрона частично объясняют вариабельную регионарную восприимчивость клеток почечных канальцев к повреждающим стимулам. На характер травмы дополнительно влияют сопутствующие заболевания и особенности клинического ведения. Также определенную роль играют неадаптивное восстановление и взаимодействие между поврежденными клетками проксимальных канальцев. Возможно, дальнейшее уточнение механизмов острого повреждения почек будет способствовать разработке новых методов терапии [148].

Клиническая картина ОПП: характерна олигоанурия (отмечается не всегда), гиперазотемия, отеки, различные нарушения неврологического статуса, артериальная гипертензия, электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкалиемия), метаболический ацидоз, низкая осмолярность мочи, отек легких, сердечная недостаточность разной степени выраженности.

Проводится наблюдение за основными синдромами ОПП: 1. Оценка уровня сывороточного креатинина и мочевины для контроля азотемии; 2. Контроль веса, выпитой жидкости, диуреза, артериального давления (АД) для выявления гипергидратации; 3. Исследование кислотно-основного состояния (КОС) крови для обнаружения ацидоза; 4. Регистрация специфических изменений на ЭКГ, анализ уровней натрия и калия в сыворотке крови для установления электролитных нарушений [3,29,31,34,48].

Ультразвуковое исследование почек (УЗИ) способствует дифдиагностике острого (отек паренхимы) и хронического (нефросклероз) повреждения почек. Дуплексное сканирование сосудов почек позволяет провести оценку кровотока [117]. Ранее распознавание острого повреждения почек (ОПП) имеет важное значение для своевременного начала поддерживающей терапии, направленной на восстановление почечной перфузии, которая может предотвратить или ослабить развитие острого тубулярного некроза. Параметры, полученные при доплерографии почечных артерий, являются быстрыми, неинвазивными и воспроизводимыми характеристиками, которые могут быть перспективными для прогнозирования ОПП у детей. Проведенное исследование для прогнозирования ОПП у детей в критическом состоянии показало, что параметры почечного кровотока могут точно предсказать возникновение тяжелого ОПП и коррелируют с диурезом и использованием диуретиков [66].

Вопросы терапии и диагностики ОПП регламентированы клиническими протоколами, но затруднительным остается вопрос профилактики [72]. Устранение факторов риска, выявление доклинических стадий ОПП, исключение нефротоксичных препаратов показывают наибольшую эффективность [44].

Установлена связь ОПП с долгосрочными последствиями (Таблица 2): у переживших ОПП чаще встречаются хронические заболевания почек, а также стойкое снижение их функции [60,93,182].

Таблица 2 - Исходы у детей, перенесших ОПП [182]

	Кратковременные исходы	Среднесрочные последствия	Отдаленные последствия	
ОПП	↑ смертности; ↑ срока пребывания в ОРИТ; ↑ длительности ИВЛ	Полное или неполное выздоровление	Протеинурия; гипертензия; ↓ СКФ, ХБП	Отделения реанимации и интенсивной терапии
	↑ срока пребывания в стационаре	Полное или неполное выздоровление	Протеинурия Гипертензия ↓ СКФ ХБП	Отделения неотложной помощи

У пациентов с развившимся ОПП ухудшается прогноз течения и исхода болезни. Формирование ОПП связано с более длительным нахождением в медицинском учреждении, с отсутствием восстановления функции почек до первоначального уровня, с развитием протеинурии, гипертензии и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как проявлением ХБП [182]. В настоящее время мировым сообществом признано, что больные после перенесенного ОПП по-прежнему подвержены риску серьезных долгосрочных почечных и внепочечных осложнений и требуют последующего наблюдения. Подчеркивается, что у детей даже после одного эпизода ОПП отмечается длительно снижение функции почек, что обуславливает необходимость их дальнейшего наблюдения. «Возвращение сывороточного креатинина к исходному уровню» после эпизода ОПП больше не может рассматриваться как «полное восстановление почек» у детей, перенесших ОПП [49,96,120,189]. В связи с этим у детей с ОКИ даже средней степени тяжести, в том числе получающих стационарное лечение, необходима ранняя диагностика ОПП.

### **1.2.1. Острое повреждение почек при различных инфекционных заболеваниях**

ОПП остается одним из ведущих осложнений при различной инфекционной патологии. Согласно исследованию итальянских ученых, ОПП имеет широкое распространение у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП). По данным ретроспективного анализа клинических и биохимических данных 186 детей (48,4% мужского пола; средний возраст  $2,6 \pm 2,4$  года), госпитализированных по поводу подтвержденной рентгенологически ВП. ОПП было обнаружено у 38/186 (20,4%) пациентов. Ни один пациент не нуждался в гемодиализе и не развил 3-ю стадии ОПП, 5 (2,7%) достигли 2-й стадии ОПП и 33 (17,7%) - 1-й стадии ОПП. Средняя продолжительность пребывания составила  $6,0 \pm 1,7$ ;  $6,9 \pm 2,3$  и  $12,2 \pm 1,5$  дня для пациентов без ОПП, ОПП 1 стадии и ОПП 2 стадии ( $p < 0,001$ ) соответственно. Продолжительность симптомов до госпитализации (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,09-1,43;  $p = 0,001$ ), тяжелая пневмония (ОШ 11,9; 95% ДИ 4,3-33,3;  $p < 0,001$ ) и уровни С-реактивного белка в сыворотке (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,04-1,23;  $p = 0,004$ ) были независимыми предикторами ОПП. Примерно у 1/5 детей, госпитализированных по поводу ВП, в целом наблюдалось течение ОПП 1 стадии с более длительным пребыванием у пациентов с 2 стадией ОПП [64].

Бьорнстад Э.К. с соавторами (2022 год), показали, что инфекция SARS-CoV-2 увеличивает риск острого повреждения почек. ОПП, связанное с SARS-CoV2, часто встречается при бимодальном возрастном распределении, которое не полностью объясняется известными факторами риска или сопутствующими факторами [168].

Тяжелая форма малярии может вызвать значительную полиорганную дисфункцию, включая ОПП [134].

Ученые из Бангладеш описали клинические и лабораторные характеристики ОПП у детей с диареей и внебольничной пневмонией. Было обнаружено, что обезвоживание, сепсис и гипернатриемия связаны у детей с диареей с возникновением ОПП. После надлежащей коррекции обезвоживания постоянно повышенный уровень креатинина может быть связан с сепсисом и пневмонией [94]

Холера в Индии остается одной из основных инфекционных болезней. У большинства пациентов отмечались значительная рвота, диарея от умеренной до тяжелой степени, обезвоживание и гиповолемический шок. Холера вызывает серьезные осложнения, такие как тяжелый электролитный дисбаланс, включая гипонатриемию и гипокалиемию, ОПП и протеинурию, вторичную по отношению к обезвоживанию или инфекции. Проведенное исследование показывает, что ОПП может возникать при инфекции *Vibrio cholerae* [187].

В Бельгии зарегистрирован случай диареи, связанной с *C. difficile*, сопровождающейся ОПП, требующим заместительной почечной терапии у 15-летнего мальчика [70].

Французские ученые провели ретроспективный анализ случаев лептоспироза у детей, госпитализированных в университетские больницы. Всего был зарегистрирован 21 случай (средний возраст  $13,4 \pm 3,4$  года), болели, в основном, мальчики (соотношение 6: 1). У 18 (86%) пациентов было ОПП, в том числе у 4 (19%) - с олигоанурией, не потребовавших проведения острого диализа. Около 30% пациентов имели признаки тубулопатии, включая гипофосфатемию, гипокалиемию или канальцевую протеинурию [81].

ОПП при сыпном тифе возникает в большом проценте случаев у пациентов в тропиках [170].

Лихорадка Денге является одним из наиболее распространенных заболеваний, переносимых членистоногими, и чаще встречается в тропических странах. Клинический спектр заболевания варьирует от недифференцированной лихорадки до тяжелой геморрагической лихорадки и шока с полиорганной дисфункцией. ОПП не является частым осложнением лихорадки Денге, но в случае развития может привести к высокой смертности среди детской возрастной группы [67].

Распространенность ОПП при инфекционных заболеваниях растет, существует необходимость в своевременной диагностике и лечении для предотвращения формирования ХБП у детей [57,68,69,124,146]. Возникновение ХБП даже после одного эпизода ОПП не является редкостью и риск отдаленных последствий в виде гипертонии, протеинурии и изменения СКФ значимо выше, чем в общей популяции. Целесообразно, чтобы все пациенты, выписанные после ОПП, развившегося на фоне ОКИ, должны находиться под наблюдением врача-педиатра и, при

возможности, нефролога на предмет долгосрочных последствий ОПП. Благодаря динамическому наблюдению и проведению мониторингов АД, сывороточного креатина и протеинурии после эпизода ОПП возможна коррекция терапии для профилактики прогрессирования заболевания и восстановления функции почек [161].

### **1.2.2. Острое повреждение почек при острых кишечных инфекциях без развития гемолитико-уремического синдрома у детей**

Малоизученной стороной патогенеза ОКИ у пациентов раннего и младшего возраста является развитие осложнений со стороны почек. Исследования, представленные в отечественной и зарубежной литературе, посвящены, преимущественно, типичному гемолитико-уремическому синдрому (СТЕС-ГУС), возникшему в результате воздействия бактериальной кишечной инфекции тяжелой степени, но не рассматривают ранние доклинические фазы ОПП вследствие развития ОКИ легкой и средней степени тяжести как бактериальной, так и вирусной этиологии [12,171]. В эксперименте было установлено, что введение сальмонеллезного эндотоксина животным вызывало дозозависимое ОПП, возникшее после однократного применения эндотоксина *S. typhimurium* [2,36]. Имеются лишь единичные работы, посвященные формированию нарушений функций почек у детей с ОКИ разной степени тяжести, не сопровождающиеся развитием ГУС [15,36,76,84,108].

Острое повреждение почек - явление, характеризующееся быстрым снижением функции почек, снижением выведения метаболитов, нарушением водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. ОПП четко ассоциировано с ухудшением непосредственного исхода заболевания [10,76]. Почечная дисфункция у детей с ОКИ может протекать как в виде легких, субклинических форм, так и в виде прогрессирования до критических состояний [36]. Почки поддерживают гомеостаз жидкостей организма, электролитов, осмолярности и pH, выделяют продукты обмена веществ, гормоны и биологически активные молекулы. Поскольку ОПП нарушает гомеостаз, тяжелый ОПП потенциально смертелен. ОПП в условиях полиорганной недостаточности часто приводит к летальному исходу, несмотря на коррекцию регидратационной терапии [56]. К сожалению, опубликованных исследований по частоте встречаемости ОПП у детей с ОКИ достаточно мало. По данным Бредшоу С. с соавт. (2019), при обследовании 113195 детей, получавших стационарное лечение в связи с диареей, средняя частота развития ОПП составляла 1,0%, 0,6% и 0,8% для инфекционной, неинфекционной и любой диареи, соответственно. ОПП, требующая заместительной почечной терапии (ЗПТ), чаще регистрировалась у пациентов с инфекционной диареей (0,04%). По мнению авторов возраст

влияет на возможное развитие ОПП при различном генезе диарейных заболеваниях, в связи с более поздним обращением за медицинской помощью [65].

Согласно данным исследований Копачевской К.А. с соавт. (2019), у детей с ОКИ в остром периоде заболевания отмечался мочево́й синдром в виде протеинурии у 7,7% детей, микрогематурии – у 4,3%, а также у 15,3% определялась оксалурия, у 14,7% - уратурия, у 13,3% - ацетонурия, у 10% - бактериурия, у 2,6% - глюкозурия [15].

Были опубликованы результаты исследования, проведенного Индийскими учеными Бхактхаватчалам Суприя с соавт. (2020г), которыми изучались исходы заболевания у пациентов с ОКИ, поступивших в медицинское отделение интенсивной терапии Института высшего образования и исследовательского центра Шри Рамачандры, Ченнаи. В 50% случаев не требовалось гемодиализа и ОПП, развившееся на фоне ОКИ, разрешалось при консервативном лечении (коррекции водно-электролитных нарушений и антибактериальной терапии). 50% пациентов имели ОПП на фоне ОКИ и зависели от ЗПТ даже через 1 месяц после выписки, поскольку у них сохранялась олигурия [84].

Оценка объемного статуса (степени обезвоживания) имеет решающее значение у всех пациентов с ОПП. С одной стороны, гиповолемия, например, после диарейного обезвоживания, вредна, но и перегрузка жидкостью связана с неблагоприятными исходами. По данным Парфенчик И.В. (2018 год), в остром периоде ОКИ у 41,6% детей формируется транзиторное нарушение функции почек, которое купируется на фоне инфузионной терапии в течение суток [37]. При этом необходимо учитывать нефротоксичность эндотоксинов бактериальных возбудителей ОКИ и возможность развития в некоторых случаях ренальной ОПП [8,9,13,180]. Обсуждается количество, скорость и тип жидкостей, которые будут использоваться у пациентов в критическом состоянии. Поскольку гиперхлоремия связана с повреждением канальцев, замедленным восстановлением функции почек и повышенной смертностью, большинством исследователей предпочтение отдается сбалансированным/буферным кристаллоидам с более низкими концентрациями хлоридов [178].

По данным итальянских ученых (Пьерлуиджи Марзуйо с соавт. 2021год), около четверти госпитализированных детей дошкольного возраста могут страдать от ОПП на фоне гастроэнтерита. ОПП было выявлено у 28/114 (24,6%) пациентов. Ни одному ребенку не потребовался гемодиализ, у 2 (1,8%) была зарегистрирована 3-я стадия ОПП, у 2 (1,8%) - 2-я стадия ОПП и у 24 (21,0%) - 1-я стадия ОПП. Средняя продолжительность пребывания составила  $3,6 \pm 1,2$ ;  $5,0 \pm 1,8$  и  $10,5 \pm 5,8$  дней для пациентов с отсутствием, легким и тяжелым ОПП ( $p < 0,001$ ), соответственно. Продолжительность симптомов на догоспитальном этапе (ОШ = 2,5; 95% ДИ = 1,3-5,0;  $p = 0,006$ ), обезвоживание > 5% (ОШ = 43,1; 95% ДИ = 5,4-344,1;  $p < 0,001$ ) и уровни бикарбоната в сыворотке (ОШ = 1,6; 95% ДИ = 1,2-2,1;  $p = 0,001$ ) были независимыми

предикторами ОПП. Особое внимание следует уделять оральной регидратации и здоровью почек пациентов дошкольного возраста, особенно при наличии увеличенной продолжительности симптомов на догоспитальном уровне, обезвоживания и снижения уровня бикарбоната в сыворотке [63].

В Соединенных Штатах, используя данные базы детских стационаров, были изучены дети, госпитализированные с первичным диагнозом диарейного заболевания (N=113195). Для выявления ОПП использовали Международную классификацию болезней, девятый пересмотр, клиническая модификация. Средняя частота ОПП у детей, госпитализированных с диарейным заболеванием, составила 0,8% [65]. В Японии аденовирусный гастроэнтерит является частой причиной диареи и рвоты у младенцев, что приводит к преренальному ОПП [62].

Помимо обезвоживания и степени поражения желудочно-кишечного у детей с ОКИ важна выраженность интоксикации, одним из критериев которой является лихорадка [51]. Также распространенной причиной развития ОПП у детей является применение нефротоксичных препаратов, в частности, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), которые в детской практике обычно используются с жаропонижающей целью. Дети на фоне приема НПВС склонны к развитию нефропатии [147]. Ибупрофен широко используется у детей во всем мире. По данным китайских ученых (Синь Сюй и соавт, 2018 год), согласно многоцентровому исследованию, всем пациентам в возрасте от 1 месяца до 18 лет из 25 общих и детских больниц Китая в 2013-2015 годах, госпитализированным с ОКИ, проводилось 2-х кратное определение креатинина сыворотки крови в течение любого 7-дневного окна в течение первых 30 дней госпитализации. В общей сложности 19908 (20%) детей с ОПП были выявлены среди 101836 стационарных педиатрических пациентов, из которых у 7220 (7% всех госпитализированных) диагноз установлен по месту жительства и у 12688 (13%) - в больнице. До 96% из этих случаев ОПП не был вынесен в диагноз при выписке. Совокупная частота ОПП у младенцев (28%) была в два раза выше, чем у подростков (12%). Воздействие нефротоксичных препаратов, в основном НПВС и ингибиторов протонной помпы, было распространено среди госпитализированных детей и сопровождалось более высоким риском развития ОПП [58]. По данным Чугуновой О.Л. с соавт. (2017 год), у 120 детей в возрасте от 1 года до 16 лет с пероральными химическими отравлениями на 1-е сутки поступления в отделение токсикологии определяли уровень маркеров ОПП (KIM-1, NGAL и цистатина С) в моче методом иммуноферментного анализа. Наиболее значимо данные маркеры повышались при отравлении НПВС [45,112].

Всё вышеперечисленное указывает на необходимость усиления клинической настороженности врачей всех специальностей в плане возможного формирования ОПП у детей, получающих медицинскую помощь в стационаре с целью предотвращения прогрессирования



ОПП, исключения нефротоксических препаратов и проведении динамического контроля функции почек.

### 1.3. Современные маркеры острого повреждения почек

Отсутствие настороженности, а также необходимость проведения комплексного лабораторно-инструментального обследования, в том числе на догоспитальном этапе, что достаточно сложно реализовать в качестве рутинного наблюдения, являются провоцирующими факторами развития ОПП у детей при ОКИ средней степени тяжести [52]. Следовательно, актуальной является разработка новых прогностически значимых маркеров нарушения функции почек у детей и общепринятой тактики ведения пациентов с ОКИ. Обнаружение биомаркеров ОПП, вызванных преимущественно повреждением почечной ткани, имеет важное значение для ранней диагностики ОПП. Идеальным биомаркером должен быть тот, который можно легко измерить, без вмешательства в другие биологические переменные, и способен прояснить ранние фазы повреждения почек [5,83]. Открытие биомаркеров повреждения почек (например, NGAL, KIM-1, IL-18, TIMP-2, IGFBP7 и CCL14) и альтернативных функциональных маркеров (например, цистатина С и проэнкефалина) дало представление о потенциальной этиологии, патофизиологии и прогнозе ОПП [157].

В последние годы для выявления нарушения функции почек предлагаются к использованию ранние маркеры ОПП [86,97]. Среди них наиболее изученным является NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin - липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), другое название - липокалин-2. NGAL является компонентом врожденного иммунитета к бактериальным инфекциям и экспрессируется иммунными клетками, гепатоцитами и почечными канальцевыми клетками при различных патологических состояниях [83]. Липокалин-2 повышается уже через 2-6 часов после повреждения почки, в то время как уровень креатинина повышается только через 48-72 часов [151]. NGAL представляет собой гликопротеин с массой 25 кДа, который связан с нейтрофильной желатиназой. Обычно он присутствует в тканях легких, желудка, толстой кишки и проксимальных эпителиальных клетках канальцев. На ранних стадиях NGAL экспрессируется в ответ на ишемическое или нефротоксическое повреждение почек и может даже служить прогностическим маркером ОПП. Исследования показывают, что NGAL повышается в течение 3 часов после травмы и достигает пикового уровня через 6 часов. Уровни могут оставаться повышенными до 5 дней. Основным недостатком является то, что NGAL также секретируется из других тканей при стрессе и, следовательно, не очень специфичен для повреждения почек. Mishra et al. (2005г) оценили NGAL в моче у пациентов, перенесших корригирующие операции на сердце, и обнаружили, что NGAL

в моче очень чувствителен и может предсказать ОПП уже через 2 часа после операции со специфичностью 0,98 при пороговом значении 50 мкг / л [85,143,191]. NGAL экспрессируется в эпителиальных клетках канальцев. При остром повреждении этих органов экспрессия NGAL многократно увеличивается. NGAL является важным компонентом врожденной иммунной системы, необходимым для борьбы с бактериальными инфекциями. Регенерирующие канальцевые эпителиальные клетки экспрессируют более высокие уровни NGAL после повреждения почки. Необходимо отметить, что нарастание NGAL часто возникает до появления других почечных маркеров, участвующих в определении функции почек. В конкретных случаях повышенные уровни NGAL часто являются достоверными предикторами необходимости трансплантации почки после тяжелого повреждения почек [136]. NGAL продемонстрировал хорошую диагностическую значимость в прогнозировании ОПП в педиатрической практике. Было показано, что NGAL мочи обнаруживает НПВС-опосредованное повреждение почечных канальцев в начальной фазе повреждения почек (через 24-48 часов после введения НПВС) в когортном исследовании детей с врожденным пороком сердца, перенесших сердечно-легочное шунтирование [191]. NGAL играет роль в подавлении размножения микроорганизмов в очаге повреждения, а также активизации репаративного ответа клеток [87]. При повреждении проксимальных канальцев почки происходит снижение реабсорбции и увеличение синтеза NGAL в клетках канальцев [138].

Содержание липокалина-2 в моче и сыворотке крови коррелирует с уровнем сывороточного креатинина у пациентов с ОПП [103,104].

Экспериментально на животных было показано, что ген NGAL является одним из наиболее активируемых в почках на ранних стадиях ОПП. В результате индукции экспрессии NGAL в дистальном отделе нефрона и снижения обратного захвата в проксимальном отделе из-за повреждения канальцев концентрация NGAL в моче и плазме быстро повышается в случае ОПП [144,186]. NGAL обнаруживаются уже до начала протеинурии или изменения СКФ и, таким образом, может представлять собой биомаркер, который непосредственно отражает повреждение почек [162].

Celik et al. (2013) в своих исследованиях обнаружил значительное повышение NGAL в моче и крови у пациентов с 1-2 степенью дегидратации на фоне острого гастроэнтерита при ротавирусной инфекции, сопровождающееся отсутствием повышения сывороточного креатинина, что подтвердило диагностическую ценность NGAL в ранней диагностике ОПП [114]. Уровень NGAL более чувствителен и специфичен при прогнозировании ОПП у детей, чем у взрослых [83,172].

Для оценки изменения СКФ в настоящее время используется цистатин С в сыворотке крови, позволяющий определить ОПП через 2-6 часов от начала развития данного поражения почек [83,101].

Цистатин С свободно фильтруется клубочком, полностью реабсорбируется и вообще не секретирован, поэтому является эндогенным маркером почечной дисфункции. Экскреция с мочой низкомолекулярного белка цистатина С коррелирует с тяжестью ОПП [185]. Цистатин С является ингибитором протеиназы с небольшой молекулярной массой 13 кДа, что позволяет ему свободно фильтроваться в клубочке, диссеминироваться на поверхности клетки и полностью реабсорбироваться и катаболизироваться проксимальными канальцами [100,106,137]. Учитывая, что почка является единственным органом, способным очищать цистатин С, это более точный маркер для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), чем креатинин (Bhosale and Kuikarini, 2020г). По сравнению с креатинином уровни цистатина С не изменяются в зависимости от возраста, пола или мышечной массы (Pozzoli et al., 2018г). Проведенные исследования определили, что увеличение цистатина С указывает на повреждение канальцев и предсказывает ОПП за 24–48 ч до увеличения сывороточного креатинина, что позволяет предположить, что цистатин С может идентифицировать субклиническое повреждение почек, протекающее еще без снижения функции почек (Fang et al., 2018г). У критически больных пациентов крайне важно выявить больных с субклиническим ОПП, у которых есть повреждение почек, но нормальные уровни сывороточного креатинина. Избежать роста ОПП можно при условии своевременной постановки диагноза и принятия профилактических мер. Среди ранних диагностических маркеров цистатин С считается одним из самых перспективных показателей [85,153,175,191].

Молекула повреждения почек-1 (КИМ-1) является еще одним биомаркером повреждения канальцев, который был впервые идентифицирован в 2002 году и широко изучался [129]. КИМ-1 (Kidney injury molecule-1, молекула повреждения почек-1) — является поверхностным белком из суперсемейства иммуноглобулинов. Повышение его концентрации в моче более специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов. Содержание КИМ-1 опережает рост уровня мочевины и креатинина при начальных стадиях ОПП [79,131,176]. Однако исследования на детях показали, что повышение уровня КИМ-1 в моче происходит с задержкой по сравнению с NGAL в моче, но полезно для выявления повреждения почек отдельно или как часть панели биомаркеров [102]. Его высокие концентрации также предполагают неблагоприятный исход ОПП. Пороговый уровень экскреции КИМ-1 в настоящее время не определен [126,167]. В последние годы КИМ-1 используется в качестве чувствительного индикатора для раннего выявления повреждения почечных канальцев с явными преимуществами: в нормальных тканях почек он практически не выражен, однако его экспрессия значительно повышена в мышечных моделях ишемии-реперфузионного повреждения и

лекарственно-индуцированного ОПП, а КИМ-1 активируется преимущественно в сегментах S3 грызунов и человека, где он вставляется в апикальную мембрану проксимального канальца и остается в эпителиальных клетках, присутствующих до выздоровления [186]. Кроме того, он очень специфичен, особенно для ишемического или нефротоксического ОПП, редко экспрессируемого в других органах, не подверженного преренальной азотемии, инфекциям мочевыводящих путей и хроническому заболеванию почек [79]. КИМ-1 легко обнаружить в моче, где он увеличивается в течение первого часа после канальцевой токсичности или ишемического повреждения, задолго до креатинина сыворотки [98,188]. КИМ-1 в моче можно использовать для дифференциации пациентов с острым тубулярным некрозом от пациентов с неострым тубулярным некрозом, а измерение уровней uКИМ-1 у пациентов без ОПП может служить маркером раннего повреждения почек и прогнозировать неблагоприятные клинические исходы, такие как потребности в диализе и смертность [126]. КИМ-1 может выявлять пациентов с субклиническим ОПП, которые подвергаются более высокому риску неблагоприятных последствий [98]. КИМ-1 в моче может быть полезным биомаркером для субклинического ОПП, связанного с обструкцией, согласно Olvera-Posada et al. (2016). Значение заключается не только в способности идентифицировать маркер обструкции в моче, но и в возможности количественно определить степень почечной недостаточности для изменения парадигмы лечения [132]. При сравнении трех перспективных биомаркеров ОПП в моче, КИМ-1, NGAL и IL-18, мочевого КИМ-1 имел максимальную диагностическую эффективность при первоначальной диагностике ОПП у детей с гиповолемией, кардиогенным или асептическим шоком до того, как изменения сывороточного креатинина стали очевидными [79]. Уровни КИМ-1 в моче соответствуют степени повреждения почечной ткани и могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных почечных исходов у пациентов с ОПП. Кроме того, корреляция мочевого уровня КИМ-1 и сывороточной концентрации КИМ-1 может повысить чувствительность и специфичность для выявления серьезного ОПП, позволяя начинать своевременную терапию [130]. Тем не менее, увеличение КИМ-1 отмечается при воспалительных заболеваниях, что снижает специфичность прогнозирования ОПП [191].

Таким образом, ранние маркеры ОПП в крови и моче нарастают еще до появления азотемии, что помогает своевременно диагностировать ОПП [88].

Рабочая группа Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) и эксперты, разработавшие национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению ОПП 2016 г., включила липокалин-2, молекулу повреждения почек-1, а также L-FABP и интерлейкин 18 - IL-18 в перечень биомаркеров, рекомендованных для ранней диагностики ОПП [5,24,105].

Однако, в литературе имеется малое количество работ, в которых описывается развитие нарушений функции почек при развитии ОКИ без ГУСа у детей, а также – прогнозированию

исхода [36]. Вклад указанных ранних маркеров ОПП при ОКИ у детей в своевременную диагностику заболевания остается недооцененным.

#### **1.4. Резюме по главе 1**

Принимая во внимание большое число ежегодно регистрируемых случаев ОКИ, а также тяжесть их течения в детском возрасте, требуется дополнительное изучение частоты встречаемости, факторов риска и исходов ОПП, как одного из серьезных осложнений, часто поздно диагностируемых и приводящих к удлинению сроков госпитализации, повышению уровня смертности и прогрессированию до ХБП. При этом, если дегидратация и эндотоксикоз безусловно, являются значимыми факторами патогенеза, то наличие у пациентов нескольких хронических заболеваний, прием большого количества лекарственных средств могут играть также основную роль, требуя пристального изучения. В целом, необходима крайняя настороженность врачей всех специальностей в отношении возможности развития ОПП при различных инфекционных заболеваниях у детей, в первую очередь сопровождающихся диарейным синдромом, с целью профилактики прогрессирования ОПП, а также предотвращения развития тяжелых и жизнеугрожающих состояний, исключения нефротоксических препаратов и контроля функции почек в динамике.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика обследованных и дизайн исследования

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (заведующая отделом - д.м.н. Понежева Ж.Б.). С февраля 2020 г по февраль 2021 г было проведено клиничко-лабораторное обследование детей раннего и дошкольного возраста, госпитализированных во 2-е инфекционное отделение (зав. отделением - Легошина Н.Ю.) ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы (главный врач - к.м.н., главный внештатный детский специалист анестезиолог - реаниматолог, доцент кафедры детской хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Афуков И.И.; Президент больницы - д.м.н., профессор Корсунский А.А.) с острыми кишечными инфекциями средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома.

Проводимое исследование было сплошным, когортным, поперечным, проспективным. Как того требует биомедицинская этика Женевской конвенции по правам человека (1997) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), для проведения исследования врач провел подробные беседы с родителями детей, находящихся на стационарном лечении - врач объяснил цель исследования и планируемые манипуляции. Критерии включения и невключения были подробно изложены на этих беседах. От родителей и/или законных представителей несовершеннолетних пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании (Рисунок 1).

Критерии включения пациентов в общую основную группу исследования

1. Дети в возрасте от 1 года до 7 лет
2. Установленный диагноз ОКИ средней степени тяжести (определенная по совокупности клиничко-лабораторных данных)
3. Госпитализация в первые 2-3 дня заболевания
4. Время пребывания в стационаре не менее 4-х дней
5. Наличие подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) на участие в исследовании

Критерии невключения:

1. Наличие аномалии развития органов мочевой системы
2. Наличие тяжелой сопутствующей патологии (инфекции органов мочевой системы, гломерулонефрита в анамнезе, сахарного диабета, миокардитов и другой сердечно-сосудистой патологии), а также -лактазной недостаточности

## 3. Развитие гемолитико-уремического синдрома



Рисунок 1 – Дизайн исследования [разработан автором]

В исследовании принимали участие 270 детей с ОКИ средней степени тяжести без ГУСа в возрасте от 1 года до 7 лет. Согласно результатам проведенного обследования пациенты с ОКИ были разделены на 2 группы: основная группа - больные ОКИ, развившие ОПП (n=37 детей) и группа сравнения - больные ОКИ без развития ОПП (233 ребенка) (Таблица 3).

Таблица 3 – Общая характеристика обследованных детей с ОКИ без развития ГУСа (n=270)

Показатели больных ОКИ без ГУСа средней степени тяжести, (n=270)	Абс.	%	95% ДИ
Девочки	128	47,4	41,3 – 53,5
Мальчики	142	52,6	46,5 – 58,7
С 1 года до 2 лет 11 месяцев	141	52,2	46,1 – 58,3
С 3 до 7 лет	129	47,8	41,7 – 53,9

Продолжение таблицы 3

Больные с ОКИ средней степени тяжести	270	100,0	98,6 – 100,0
Основная группа - больные ОКИ, развившие ОПП	37	13,7	9,8 – 18,4
Группа сравнения - больные ОКИ без развития ОПП	233	86,3	81,6 – 90,2

Группу практически здоровых детей составили 55 пациентов в возрасте от 1 года до 7 лет, соматически здоровых, проходивших диспансеризацию в КДЦ ДГКБ имени Н.Ф. Филатова ДЗМ (главный врач д.м.н., профессор Чубарова А.И.) (Таблица 4). Больные ОКИ средней степени тяжести и группа практически здоровых детей были сопоставимы по полу и возрасту. Медиана возраста составила 2 года (IQR 1,00 – 4,00 года).

Таблица 4 – Общая характеристика группы практически здоровых детей (n=55)

Показатели группы практически здоровых детей (n=55)	Абс.	%	95% ДИ
Группа практически здоровых детей	55	100,0	93,5 – 100,0
Девочки	21	38,2	25,4 – 52,3
Мальчики	34	61,8	47,7 – 74,6
С 1 года до 2 лет 11 месяцев	29	52,7	38,8 – 66,3
С 3 до 7 лет	26	47,3	33,7 – 61,2

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы (№23 от 21.01.2020г) и Этическим комитетом ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (16.02.2021г).

## 2.2. Клинико-лабораторная и инструментальная диагностика, методы обследования

С родителями проводилась подробная беседа, чтобы собрать максимально подробный анамнез жизни и заболевания, данные эпидемиологического анамнеза. Всем пациентам был проведен анализ клинических данных по специально разработанной карте, в том числе оценивалась адекватность оральной регидратации на догоспитальном этапе. Критерии адекватности соответствовали общепринятым лечебным подходам – адекватной



считалось «выпаивание» пациенту на догоспитальном этапе специализированного регидратационного раствора (характеристики раствора - 75 мэкв/л натрия, 75 мэкв/л глюкозы и осмолярность 245 мкмоль/л) в объеме не менее 80 мл/кг в течении суток, неадекватная – менее 50 мл/кг в течении суток, отсутствие регидратации – пациент не получал специализированных регидратационных растворов. В настоящее время осмолярности растворов, рекомендуемых для использования в педиатрии, отводится ключевое значение в эффективности пероральной регидратации [4].

На этапе стационарного лечения всем пациентам проводилась стандартизованная регидратационная терапия, а именно - раннее назначение регидратационных растворов для оральной регидратации в два этапа: первый - (в первые 6 часов) – общее количество жидкости 50-80 мл/кг за 6 часов в целях восполнение потерь, произошедших до госпитализации; на втором этапе объем регидратационной терапии составлял 80-100 мл/кг жидкости в сутки, что обеспечивает восполнение текущих потерь жидкости в организме при ОКИ, а его продолжительность - до выздоровления или перехода к парентеральной коррекции обезвоживания.

После сбора анамнеза и объективного осмотра пациентов с оценкой физического развития: роста, массы тела, применяющего стандартные процедуры и регулярно калибруемые приборы (ростомер с точностью измерения 0,1 см и шкала веса с точностью изменения 50 гр), осуществлялся забор биологического материала. Все материалы для исследования отбирались из тех же образцов биологических жидкостей, которые необходимы для общепринятых лабораторных методов диагностики. Пробирки центрифугировали в течение 5 мин при 3500 об/мин, затем сыворотку переносили в несколько эппендорфов объемом 1 и 2 мл. И моча, и сыворотка крови хранились в холодильнике в течение суток после отбора проб, центрифугировались и аликвотировались, хранились при  $-20^{\circ}\text{C}$  не более 1 недели, а затем переносились на глубокое хранение при  $-80^{\circ}\text{C}$  до обработки.

Всем больным были выполнены общепринятые лабораторно-инструментальные методы исследования, а именно: анализ кислотно-основного состояния крови, клинический и биохимический анализ крови, общий и биохимический анализ мочи, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости, ЭКГ. Дополнительно произведена этиологическая интерпретация ОКИ с использованием бактериологического, иммунохроматографического, серологического, молекулярно-генетического методов. Данные исследования проводились на базе клинко-диагностической лаборатории (глав. специалист лабораторной службы Галеева Е.В.), в отделении ультразвуковой (зав. отделением Елков А.Ю.) и функциональной диагностики (зав. отделением Аболтина А.Э.) ДГКБ № 9 имени Г.Н.

Сперанского, а также на базе клинико-диагностической лаборатории ДГКБ им Н.Ф. Филатова (зав. отделением Павлушкина Л.В.).

Для оценки нарушения функции почек проводили исследование современных биомаркеров ОПП - цистатина С и липокалина-2 в сыворотке крови, молекулы повреждения почек-1 в моче (Рисунок 2). Исследования проводились на базе лаборатории клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, совместно с к.м.н. Алешиной Н.И.

Уровни сывороточного цистатина С, липокалина-2 и молекулы повреждения почек -1 в моче определяли с использованием наборов Bio Vendor (Human Cystatin C Elisa; Human Lipocalin-2/NGAL Elisa) и Product Manual (KIM-1 (human) Elisa Kit), с автоматической обработкой на микропланшетном ридере Anthos 2020 (Anthos Labtec Instruments GmbH, Австрия) при длине волны  $450 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$  с коррекцией 630 нм (либо в интервале от 550 до 650 нм) с построением стандартной кривой оптической плотности и определением концентрации исследуемых маркеров ОПП в соответствии с инструкциями производителя. Данная методика основана на «сэндвич»-методе твердофазного ИФА с применением моноклональных антител (МКА) к двум различным эпитопам антигена. Анализ проводился согласно инструкциям фирм-производителей. На первом этапе калибровочные образцы с известной концентрацией определяемого фактора, а также исследуемые образцы инкубировали в лунках стрипованного планшета с высокоспецифичными МКА к определяемому фактору, иммобилизованными на поверхности лунок. Затем проводили два последовательных цикла: инкубирование микропланшета при комнатной температуре ( $25^\circ \text{C}$ ) в течение 30 минут, на орбитальном шейкере при непрерывном встряхивании (300 об/мин). После чего лунки трижды очищали промывочным буфером с последующей декантацией. Остатки жидкости удаляли постукиванием рамки со стрипами в перевернутом положении на фильтровальную бумагу. На втором этапе определяемый фактор, связанный в лунках с первыми МКА, обрабатывали вторыми МКА, мечеными биотипом. После инкубации процесс промывки повторяли. На третьем этапе во все лунки планшета вносили конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена. Инкубацию проводили в течение 20 минут-1 часа, в зависимости от производителя, при постоянном встряхивании. После удаления избытка конъюгата в лунки добавляли субстратную смесь. Интенсивность окрашивания была пропорциональна концентрации детерминанта в анализируемом образце. Ферментативная реакция останавливалась добавлением стоп-реагента, а интенсивность окрашивания измерялась на фотометре для ИФА при длине волны 450 нм. Нормативные показатели исследуемых маркеров ОПП определялись в соответствии с инструкцией производителя: Cystatin C - 567-1053 нг/мл, Lipocalin-2/NGAL-0,79-1,47 нг/мл и KIM-1-120-700 пг/мл.

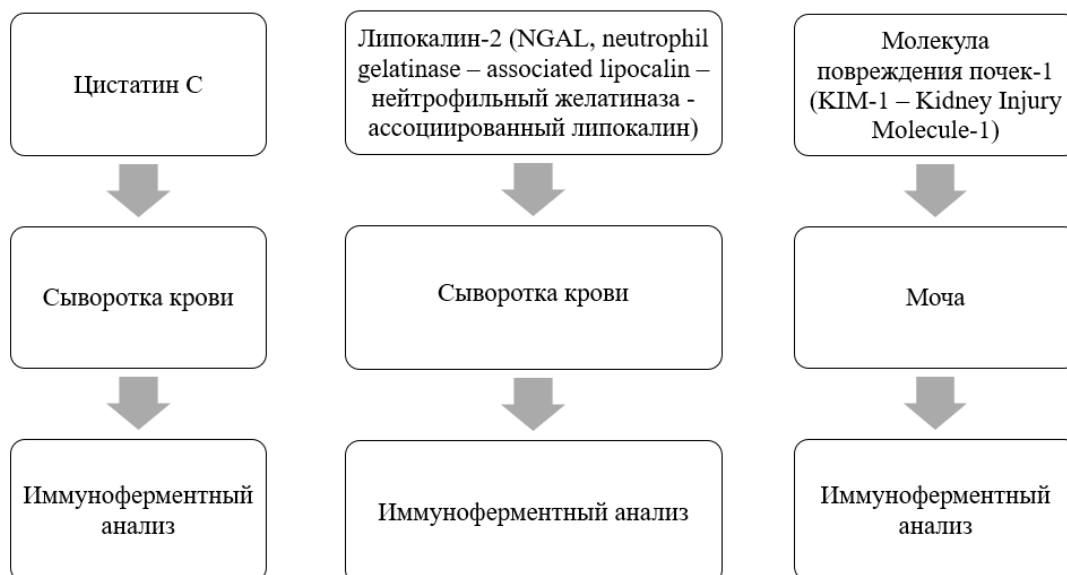


Рисунок 2 – Специальные методы исследования (определение маркеров ОПП) [разработан автором]

Для оптимизации диагностики острого повреждения почек при ОКИ у детей, была проведена оценка значимости ранних маркеров ОПП (липокалина-2, цистатина С и молекулы повреждения почек-1) в крови и моче. Учитывая отсутствие у детей общепринятых нормативов их уровня, проведено обследование 55 пациентов, составивших группу практически здоровых детей. Полученные результаты представлены в таблице (Таблица 5).

Таблица 5 – Референтные значения уровней маркеров повреждения почек у практически здоровых детей (n=55)

Маркеры ОПП	Группа практически здоровых детей			
	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	min	max
Цистатин С [нг/мл] в сыворотке крови	566,16 ± 203,08	511,26 – 621,07	200,00	925,49
Липокалин-2 (NGAL) [нг/мл] в сыворотке крови	19,20	9,00 – 26,40	9,00	72,90
Молекула повреждения почек-1 (uKIM -1) [пг/мл] в моче	136,08	62,48 – 249,44	62,48	602,00
Соотношение kim-1/креатинин [пг/мг] в моче	50,12	25,69 – 118,13	10,04	773,68

Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводилась с применением различных формул расчета. (Рисунок 3).

1. Формула Шварца 1976 г [169]
2. «Bedside» (прикроватная) формула Шварца 2009 г [145]
3. Формула на основе содержания цистатина С [27].

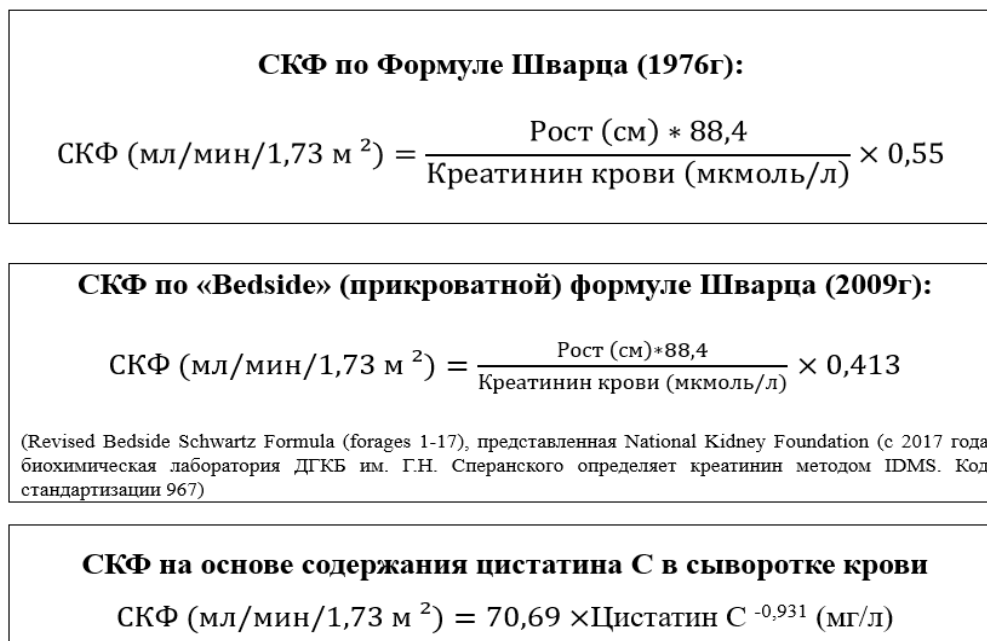


Рисунок 3 – Формулы для расчета СКФ у детей [разработан автором]

Стадию ОПП определяли на основании унифицированной классификации по KDIGO, в основе которой лежит исходный (базальный) уровень креатинина. В случае отсутствия данных о предыдущем уровне сывороточного креатинина на момент поступления у ранее здорового ребенка, возможно рассчитать базовый уровень сывороточный креатинина по формуле. Предполагаемый исходный уровень СКФ считается равным 120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Используя уравнение:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2) = \frac{\text{Рост (см)} * 88,4 * 0,413}{\text{Креатинин крови (мкмоль/л)}} = \frac{\text{Рост (см)} * 36,5}{\text{Креатинин крови} \left( \frac{\text{мкмоль}}{\text{л}} \right)}$$

или  $\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2) = \frac{\text{Рост (см)} * 0,413}{\text{Креатинин крови (мг/дл)}}$ , рассчитывается базовый уровень креатинина в сыворотке крови [78].

Следовательно,

$$\text{Сывороточный креатинин (мкмоль/л)} = \frac{\text{Рост (см)} * 36,5}{\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2)} = \frac{\text{Рост (см)} * 36,5}{120 \text{ (мл/мин/1,73 м}^2)}$$

Коэффициент 36,5 получен путем умножения 88,4 на 0,413 из «bedside» («прикроватной») формуле Шварца, где 88,4 – коэффициент пересчета мг/дл в мкмоль/л (для креатинина крови).

Таким образом полученные данные нормы креатинина для данного ребенка мы сравнивали с результатами уровня его креатинина на момент поступления. Если показатели креатинина выше на 50% или на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) за 48 часов, то у этих детей ОПП была уже на момент поступления в стационар.

Оценка формы тяжести ОКИ проводилась на основании расчета интегрального индекса по формы тяжести ОКИ был использован «интегральный индекс клинических симптомов» (ИИКС) по методу Плоскиревой А.А. и соавторов [33,38,41].

Формула расчета ИИКС:

$$\text{ИИКС} = \left( \frac{A * 100}{11} + \frac{B * 100}{36} + \frac{C * 100}{24} \right) / 3$$

где «А» - объем поражения ЖКТ и других органов (наличие или отсутствие); «В» - выраженность основных симптомов ОКИ; «С» - объективизация жалоб пациента (родителей) (от 0 - отсутствие симптома до 3 - наиболее выраженное проявление симптома).

«Легкая форма» ОКИ устанавливалась при величине показателя ИИКС от 1 до 35% - «среднетяжёлая форма» - от 36 до 70% -, а при ИИКС 71% и более – диагностировалась «тяжёлая форма» заболевания.

При поступлении нами определялась степень дегидратации по шкале CDS (Clinical Dehydration Scale), которая основывается на субъективной оценке интенсивности клинических проявлений в балльной системе [113] (Таблица 6).

Таблица 6 - Степень дегидратации по шкале CDS (Clinical Dehydration Scale) [113]

Оценочные критерии	Баллы		
	0	1	2
Общее состояние	Нормальное	Жажда, беспокойство или вялость, раздражительность при прикосновении	Сонливость, адинамия, холодный пот
Глазные яблоки	Норма	Слегка запавшие	Глубоко запавшие
Слизистые оболочки (язык)	Влажные	Липкие, суховатые	Сухие
Слезы	Слезоотделение в норме	Слезоотделение снижено	Слезоотделение отсутствует
Интерпретация: 0 баллов-дегидратация отсутствует 1-4 балла- дегидратация I степени 5-8 баллов - дегидратация II-III степени			

Клиническое и лабораторно-инструментальное обследование пациентов проводилось при госпитализации и в динамике на 3-и сутки пребывания в стационаре (Таблица 7).

Таблица 7 – Объем и кратность проведенных обследований

Методы исследования	Материал	Количество обследуемых	Количество исследований
Общепринятые лабораторные методы диагностики			
Клинический анализ крови	Кровь	325	595
Биохимический анализ крови	Кровь	325	362
Кислотно-основное состояние	Кровь	325	614
Общий анализ мочи	Моча	325	384
Биохимический анализ мочи	Моча	325	384
Методы этиологической расшифровки ОКИ			
Копрология	Кал	325	325
Бактериологическое исследование кала	Кал	270	270
Серологическое исследование кала	Кал	270	270
Молекулярно-генетическое исследование кала	Кал	270	270
Определение специфических участков РНК или ДНК в кале (ПЦР), ротавирус, аденовирус, энтеровирус, кампилобактер	Кал	270	270
Специальные методы исследования			
Определение уровня цистатина С	Кровь	325	452
Определение уровня липокалина -2 (NGAL)	Кровь	325	452
Определение уровня Молекулы острого повреждения почек (КIM1)	Моча	325	452
Инструментальные методы диагностики			
ЭКГ		325	325
УЗИ органов брюшной полости		325	325
УЗИ почек		325	325
Оценка скорости клубочковой фильтрации			
Формула Шварца 1976 г		325	362
«Bedside» (прикроватная) формула Шварца 2009 г		325	362
Формула на основе содержания цистатина С		325	362

Продолжение таблицы 7

Оценка степени тяжести и дегидратации при поступлении	
Расчет интегрального индекса клинических симптомов	270
Степень дегидратации по шкале CDS (Clinical Dehydration Scale)	270
Работа с медицинской документацией	
Истории болезни	270
Амбулаторные карты	55

Для анализа полученных результатов, в соответствии с принятыми в доказательной медицине методами, была проведена их статистическая обработка.

### 2.3. Методы статистического анализа

Статистический анализ полученные результаты исследования были выполнены с помощью программного комплекса StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Для оценки нормальности распределения количественных показателей применяли критерий Шапиро-Уилка (при числе пациентов менее 50) или Колмогорова-Смирнова (при числе пациентов более 50). При нормальном распределении для оценки показателей применяли среднее арифметическое (M) и стандартные отклонения (SD) (при границах доверительного интервала 95% (95% ДИ)), в иных случаях - медиану (Me) и интервал квартилей (Q1 - Q3). Для сравнения количественных показателей с неравной дисперсией между двумя группами с нормальным распределением применялся t-критерий Уэлча. Сопоставление между группами количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни.

При анализе нормального распределения количественных показателей, для двух взаимосвязанных выборок, применялся парный t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных переменных, распределение которых не соответствовало нормальному, в двух связанных группах применялся критерий Уилкоксона.

Полученные данные, разделенные на группы, описывались абсолютными значениями и в процентах. Для сравнения относительных пропорций применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона (для ожидаемых значений больше 10), точный критерий Фишера (для ожидаемых значений меньше 10). Относительные пропорции также сопоставлялись с помощью теста  $\chi^2$  Пирсона при анализе многопольных таблиц контингентов.

Метод логистической регрессии позволил построить прогностическую модель риска развития ОПП. Коэффициент  $R^2$  Найджелкерка послужил средством определения, объясняющая ту часть дисперсии, которая объяснима логистической регрессией. Метод анализа ROC-кривых использовался для оценки диагностической роли количественных показателей при прогнозировании развития ОПП.



### ГЛАВА 3. ЧАСТОТА И ВЫРАЖЕННОСТЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

#### 3.1. Половозрастная характеристика пациентов с острой кишечной инфекцией без развития гемолитико-уремического синдрома в общей основной группе

Было обследовано 270 детей в возрасте от 1 года до 7 лет больных ОКИ. В соответствие с общепринятой классификацией участники были распределены на 2 группы по возрастам: ранний возраст (с 1 года до 2 лет 11 месяцев – 141 (52,2%) ребенок, дошкольный возраст (3-7 лет) – 129 (47,8%) детей. Распределение пациентов по возрастам представлено на рисунке (Рисунок 4).

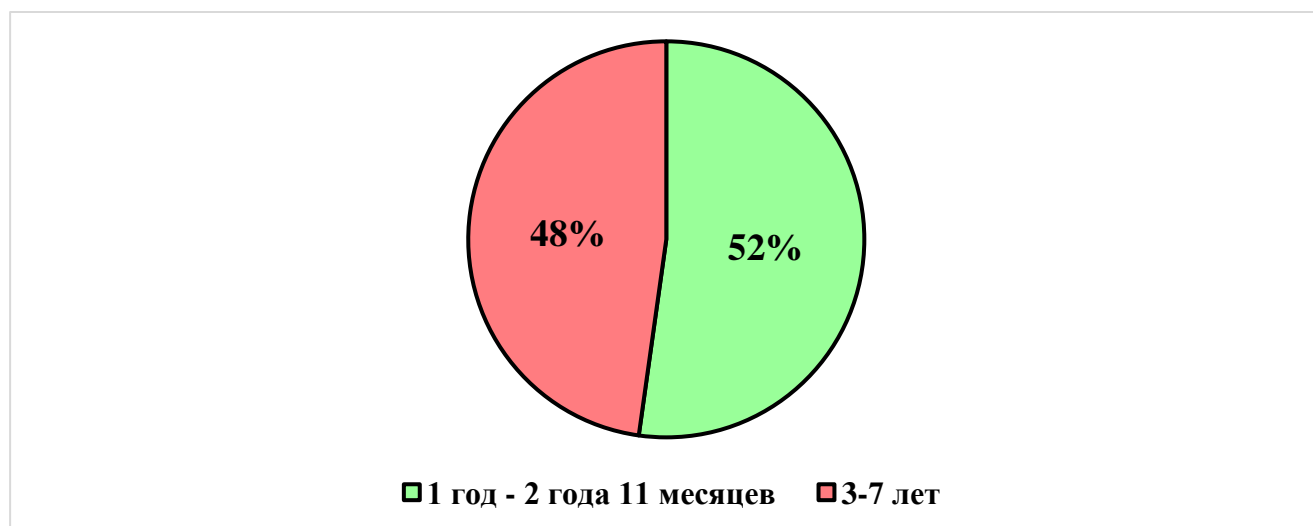


Рисунок 4 – Возрастная характеристика пациентов с ОКИ средней степени тяжести (n=270)

Среди 270 пациентов с ОКИ средней степени тяжести без развития ГУСа, мальчиков было 142 (52,6%) (с 1-3 лет - 80 (56,7%) детей, с 3-7 лет - 62 (48,1%)), а девочек - 128 (47,4%) (с 1-3 лет - 61 (43,7%) ребенок, с 3-7 лет - 67 (51,9%)). Гендерное распределение больных в исследуемых группах представлено на рисунке (Рисунок 5).

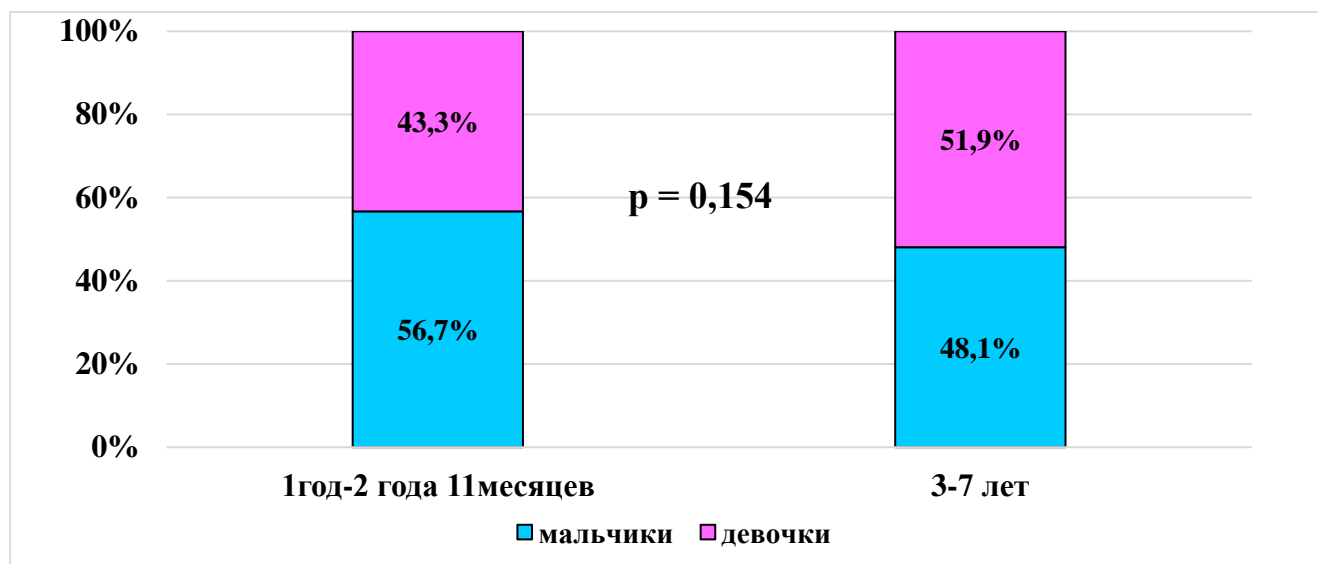


Рисунок 5 – Половозрастная характеристика больных ОКИ средней степени тяжести (n=270)

Группу практически здоровых детей составили 55 пациентов в возрасте от 1 года до 7 лет, проходящих диспансеризацию в КДЦ ДГКБ имени Н.Ф. Филатова ДЗМ, не имеющих острой и хронической патологии; у них определялись нормальные показатели как объективного состояния (физического развития, артериального давления), так и стандартных лабораторно-инструментальных исследований. В представленной работе данную группу детей выделили как условно здоровых, в нее вошли пациенты раннего возраста (от 1 года до 2 лет 11 месяцев) – 29 (52,7%) и дошкольного возраста (3-7 лет) – 26 (47,3%). Распределение пациентов по возрастам представлено на рисунке (Рисунок 6).

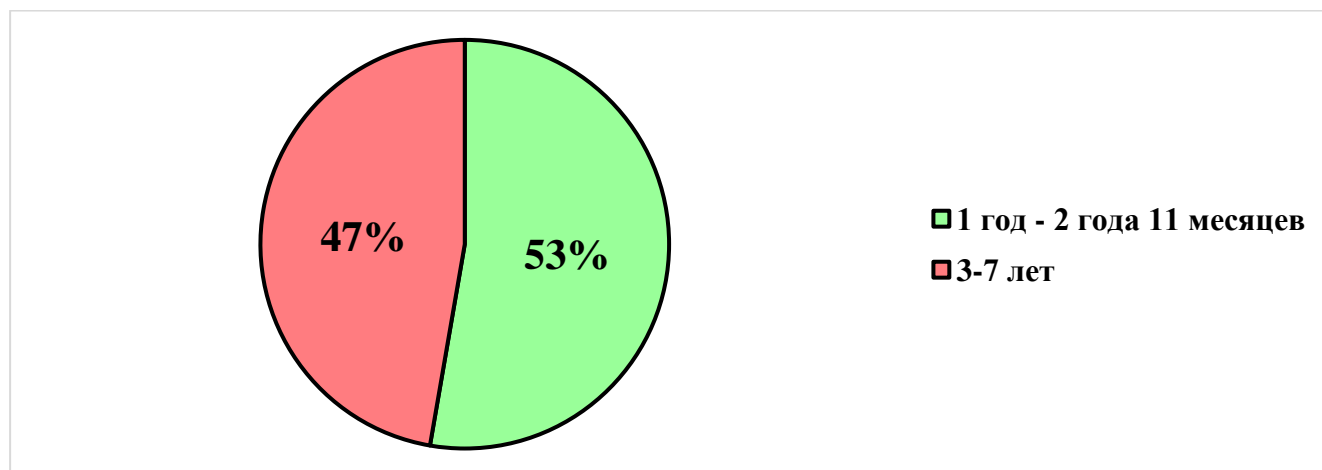


Рисунок 6 – Возрастная характеристика пациентов группы практически здоровых детей (n=55)

В группе практически здоровых детей обследовано 34 (61,8%) мальчика (1-3 лет - 18 (62,1%), 3-7 лет - 16 (61,5%)) и 21 (38,2%) девочка (1-3 лет - 11 (37,9%), 3-7 лет - 10 (38,5%)). Распределение пациентов по гендерному признаку в контрольной группе представлено на рисунке (Рисунок 7)

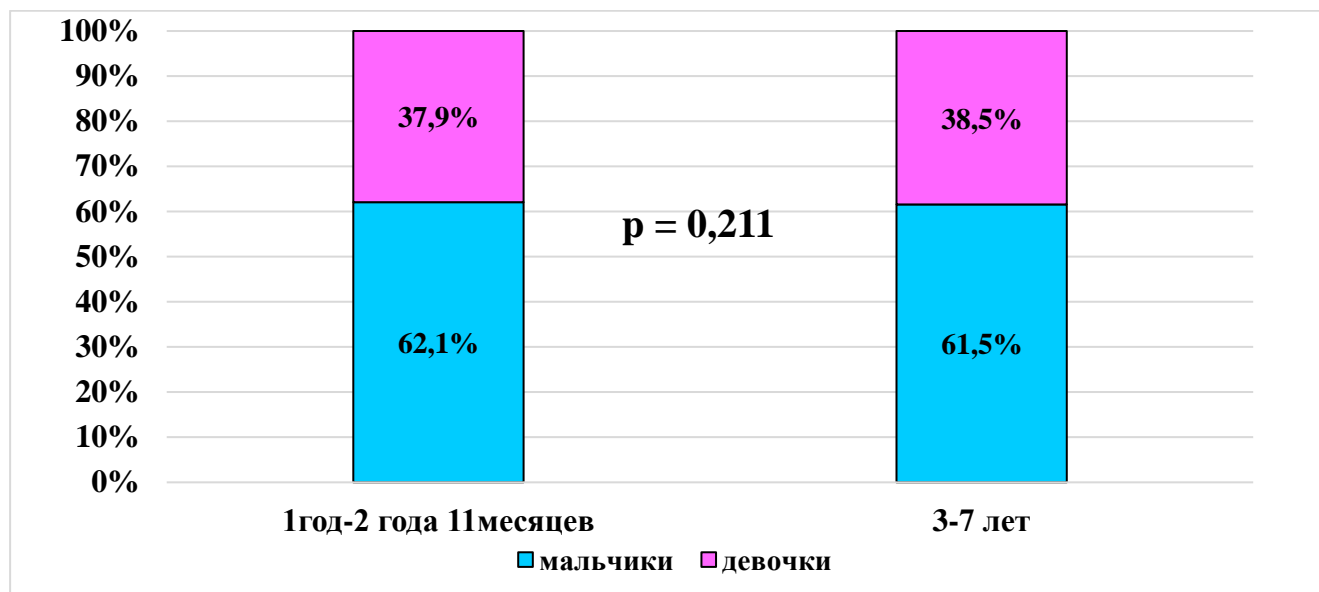


Рисунок 7 – Половозрастная характеристика пациентов группы практически здоровых детей (n=55)

Таким образом, значимых различий по возрасту и полу обследованных детей общей основной группы и контрольной группы выделено не было.

### **3.2. Клинико-лабораторная характеристика детей с острой кишечной инфекцией без развития гемолитико-уремического синдрома в момент госпитализации**

Больные с ОКИ в большинстве случаев госпитализировались на 2-3 сутки заболевания (93 (34,5%) и 101 (37,4%) соответственно). Каждый четвертый пациент поступал в стационар на 4-е сутки заболевания - 64 (23,7%) детей, и только 12 (4,4%) поступили на 5-й день заболевания (Рисунок 8).

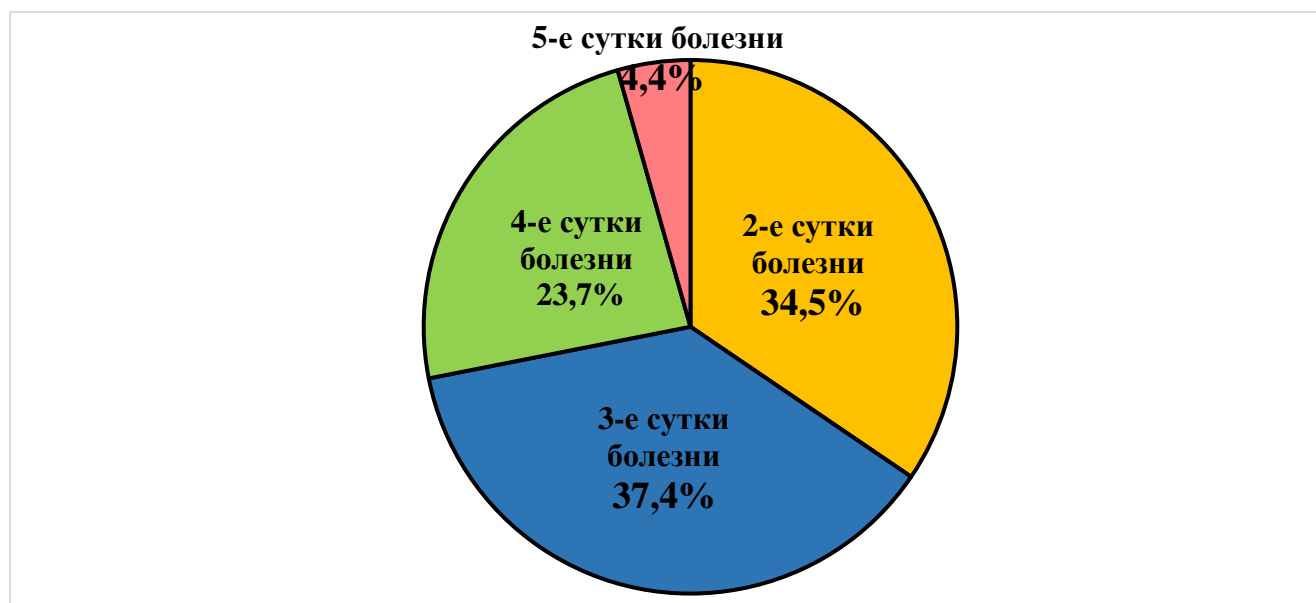


Рисунок 8 – Распределение больных ОКИ средней степени тяжести по срокам госпитализации (n=270)

ОКИ протекает с преимущественным поражением верхних отделов ЖКТ – гастритическая у 62 (23%) и гастроэнтеритическая – у 118 (43,7%) соответственно. Доля пациентов с гастроэнтероколитом составила 51 (18,9%), гемоколитом 26 (9,6%) и энтеритом 13 (4,8%) больных. Распределение пациентов общей основной группы по топике поражения представлена на рисунке (Рисунок 9).

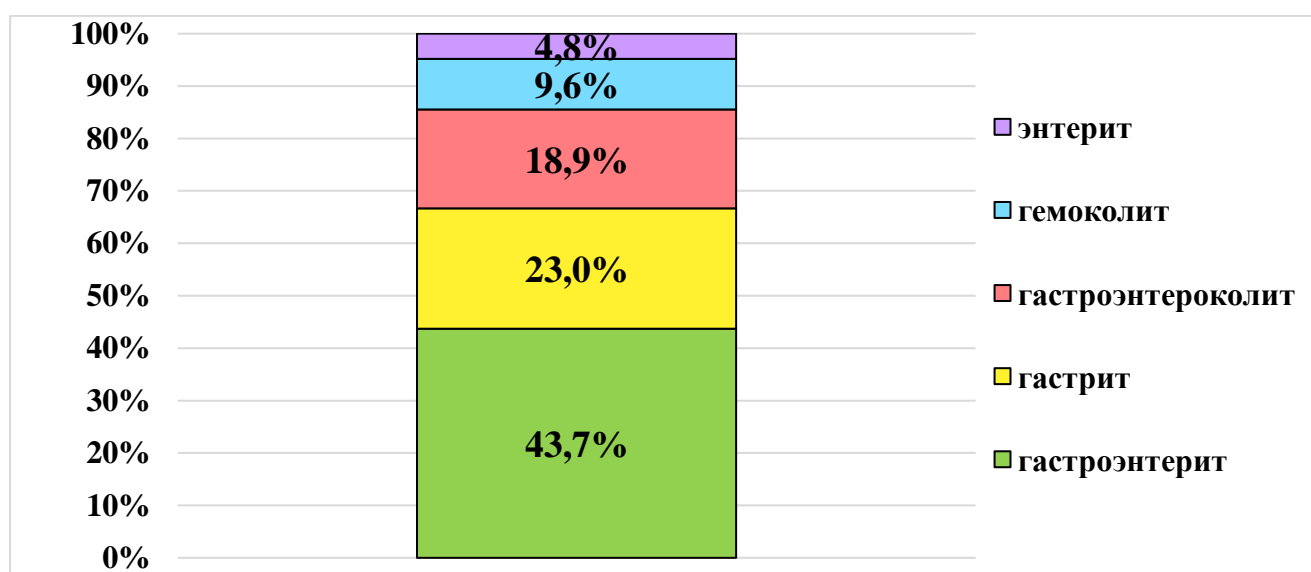


Рисунок 9 – Распределение пациентов с ОКИ средней степени тяжести по топике поражения (n=270)

Как показано на рисунке (Рисунок 10) этиология острой кишечной инфекции была установлена у 145 (53,7%) пациентов. В структуре ОКИ установленной этиологии преобладали вирусные возбудители, доля которых составила 116 (80%), бактериальные - 19 (13,1%) и вирусно-бактериальные - 10 (6,9%), соответственно.

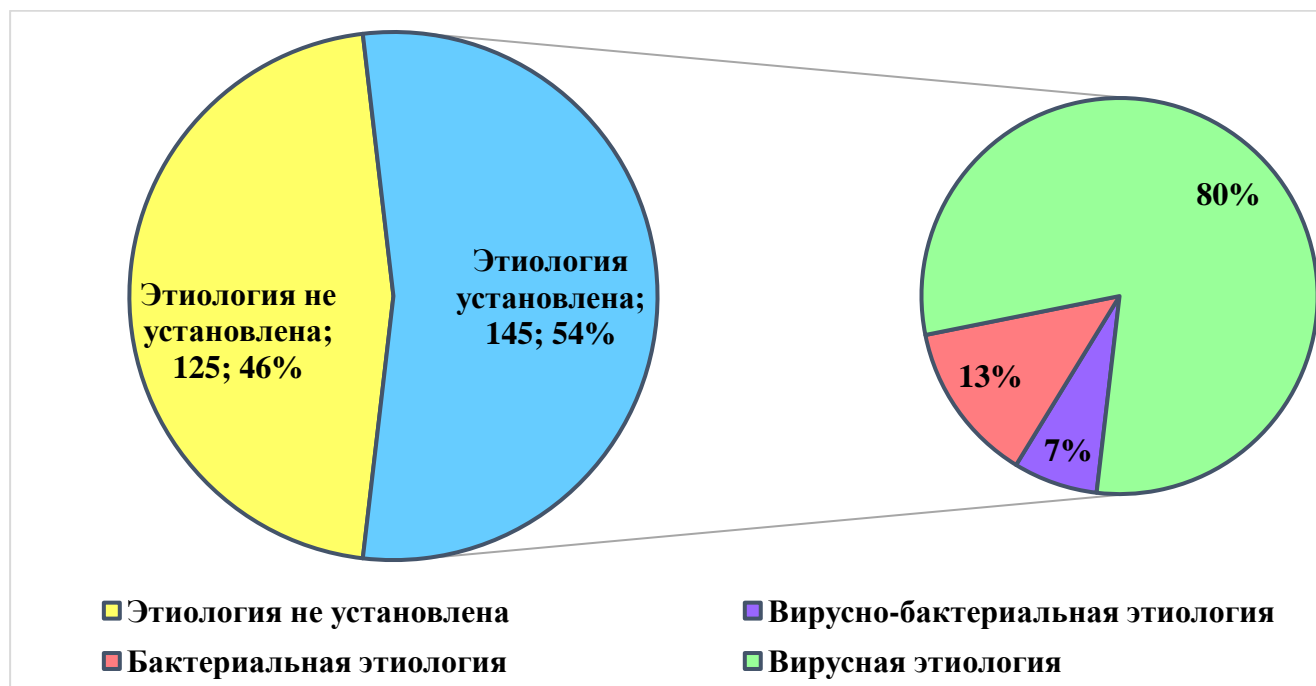


Рисунок 10 – Распределение пациентов с ОКИ средней степени тяжести по этиологии (n=270)

Мы проанализировали топику поражения у пациентов с различной этиологией ОКИ. Согласно полученным данным, указанным в Таблица 8, были выявлены статистически значимые различия топики поражения ЖКТ, в зависимости от этиологии,  $p < 0,001$ . При вирусной этиологии преобладала гастроэнтеритическая форма – 78 (67,2%), при бактериальной и сочетанной этиологии гастроэнтероколитическая форма имела место у половины детей: 11 (57,9%) и 5 (50%), соответственно. Среди детей с неустановленной этиологией ОКИ доля пациентов с гастритом составила 39 (31,2%), гастроэнтеритом - 35 (28,0%), гастроэнтероколитом- 25 (20,0%), реже встречались гемоколит и энтерит.

Таблица 8 – Оценка топики поражения у пациентов с ОКИ, в зависимости от этиологии (n=270)

Топика поражения	Этиология				p
	вирусная	Бактериальная	вирусно-бактериальная	не установлена	
Гастрит	21 (18,1%)	0 (0,0%)	2 (20,0%)	39 (31,2%)	<0,001*
Энтерит	1 (0,9%)	4 (21,1%)	0 (0,0%)	8 (6,4%)	
Гастроэнтерит	78 (67,2%)	3 (15,8%)	2 (20,0%)	35 (28,0%)	p не уст. – вир. <0,001
Гастроэнтероколит	10 (8,6%)	11 (57,9%)	5 (50,0%)	25 (20,0%)	p не уст. – бак. <0,001
Гемоколит	6 (5,2%)	1 (5,3%)	1 (10,0%)	18 (14,4%)	p вир. – бак. <0,001
					p <sub>вир.-вир.-бак.</sub> =0,006

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Структура ОКИ установленной этиологии не имела существенных различий среди детей раннего и дошкольного возраста ( $p=0,468$ ). Также преобладали вирусные возбудители, доля которых составила у детей 1-3 лет - 65 (46%), больных 3- 7 лет - 51 (39,5%), бактериальные у детей 1-3 лет- 12 (8,5%), пациентов 3- 7 лет -7 (5,4%) и вирусно-бактериальные 1-3 лет- 5 (3,6%), с 3 до 7 лет – 5 (9,9%) соответственно. Распределение больных ОКИ с установленной этиологией по возрасту представлено на рисунке (Рисунок 11).

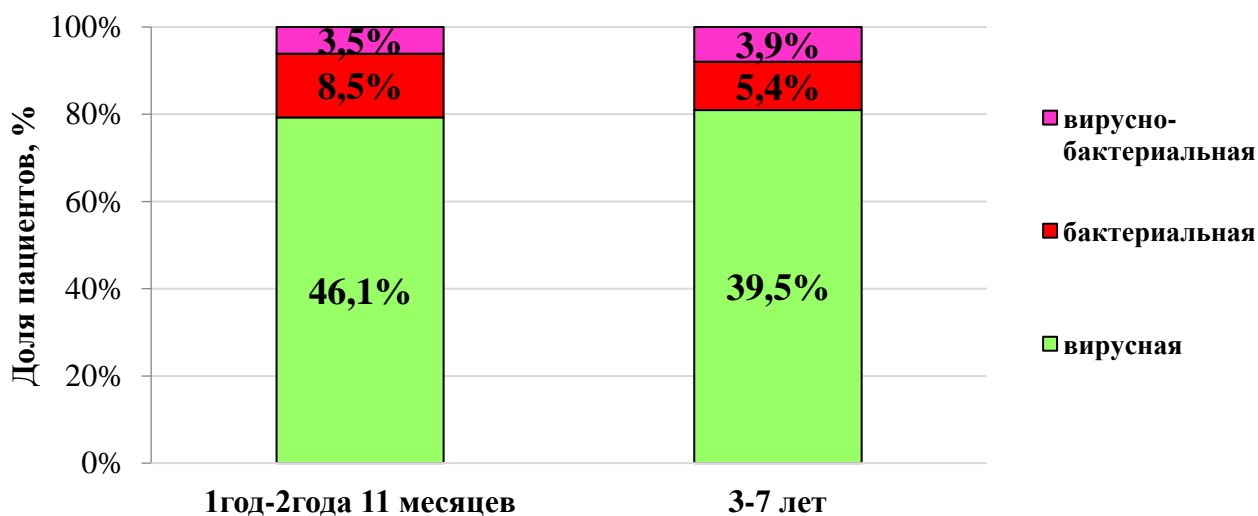
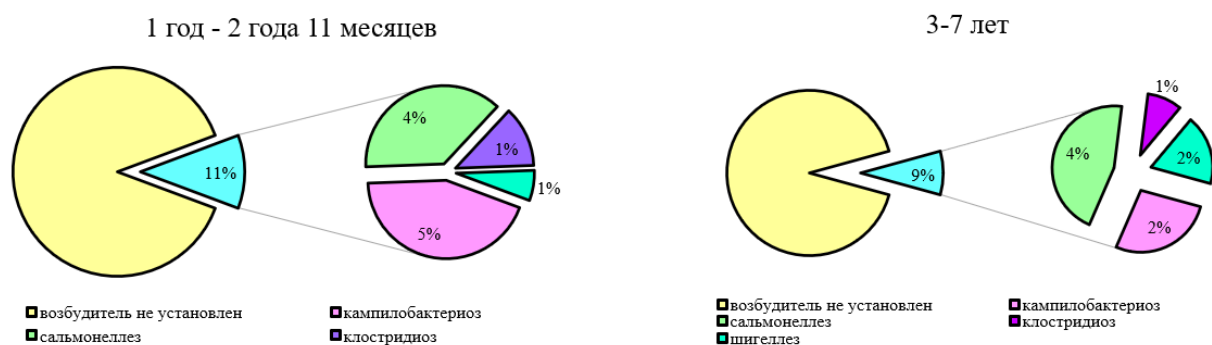


Рисунок 11 – Распределение больных ОКИ с установленной этиологией по возрасту (n=145)

Доля ОКИ бактериальной этиологии составила 16 (11%) у детей раннего и 11 (9%) - дошкольного возраста, а основную роль играли сальмонеллезная: с 1-3 лет- 6 (4% ), с 3 до 7 лет -5 (4%) и кампилобактерная: с 1-3 лет - 7 (5%), с 3-7 лет - 3 (2%) инфекции.

ОКИ вирусной этиологии диагностировано у 62 (48%) детей раннего и 56 (43%) дошкольного возраста. При этом если доля ротавирусной инфекции у пациентов 1-3 лет – 30% (42), с 3-7 лет - 44 (35%) не имела достоверных различий ( $p=0,593$ ), также как и доля норо-ротавирусной – 5(1%) и 5 (1%),  $p=0,468$ , то доля ОКИ норовирусной этиологии была достоверно выше у детей раннего возраста – 23 (17%), с 3-7 лет - 9 (7%),  $p=0,015$  ( Рисунок 12).

### Бактериальная этиология



### Вирусная этиология

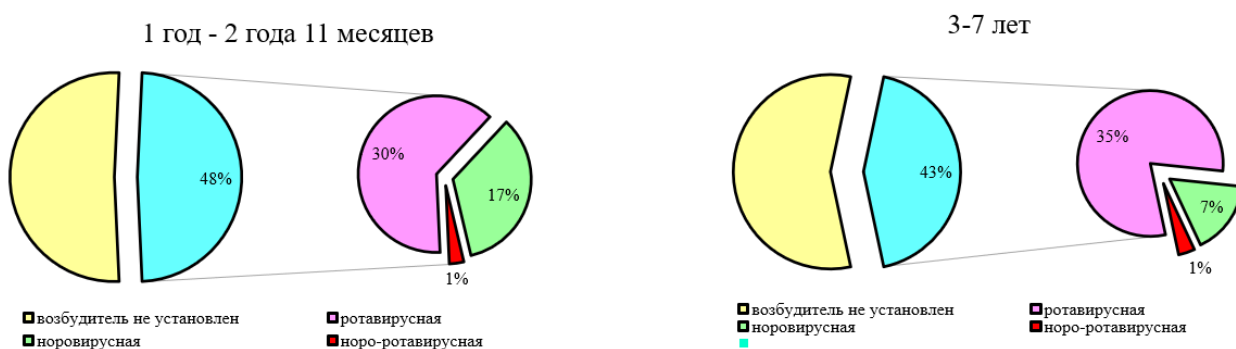


Рисунок 12 – Структура этиологии ОКИ по возрасту (n=270)

Была проведена оценка интегрального индекса клинических симптомов во всех этиологических группах. Как видно из представленных данных (Таблица 9), заболевание

протекало в среднетяжелой форме. Несмотря на то, что мы не получили статистически значимых различий, средние значения показателей были несколько выше у детей с ОКИ вирусной этиологией ( $55,93 \pm 6,27$  %) и вирусно-бактериальной этиологией ( $55,29 \pm 6,72$ ), чем при бактериальной этиологии ( $52,60 \pm 7,21$ %),  $p=0,087$ .

Таблица 9 – Интегральный индекс клинических симптомов (ИИКС), рассчитанный у пациентов с ОКИ, в зависимости от этиологии (n=270)

Этиология	ИИКС [%]			p
	M ± SD	95% ДИ	n	
Этиология не установлена	$54,25 \pm 6,54$	53,09 – 55,40	125	0,087
Вирусная этиология	$55,93 \pm 6,27$	54,78 – 57,08	116	
Бактериальная этиология	$52,60 \pm 7,21$	49,13 – 56,08	19	
Вирусно-бактериальная этиология	$55,29 \pm 6,72$	50,49 – 60,10	10	

При поступлении в стационар у детей достоверно чаще определялась 2 степень дегидратации согласно шкале CDS, которая составила 67,4% (182), в свою очередь 1 стадия установлена у 32,6% (88) пациентов,  $p=0,003$ .

При сопоставлении распределения степени дегидратации согласно шкале CDS в зависимости от этиологии, 2 степень дегидратации достоверно чаще регистрировалась при вирусной ОКИ – 92 (79,3%), по сравнению с неустановленной этиологией заболевания -73 (57,9%),  $p=0,004$  (Рисунок 13).

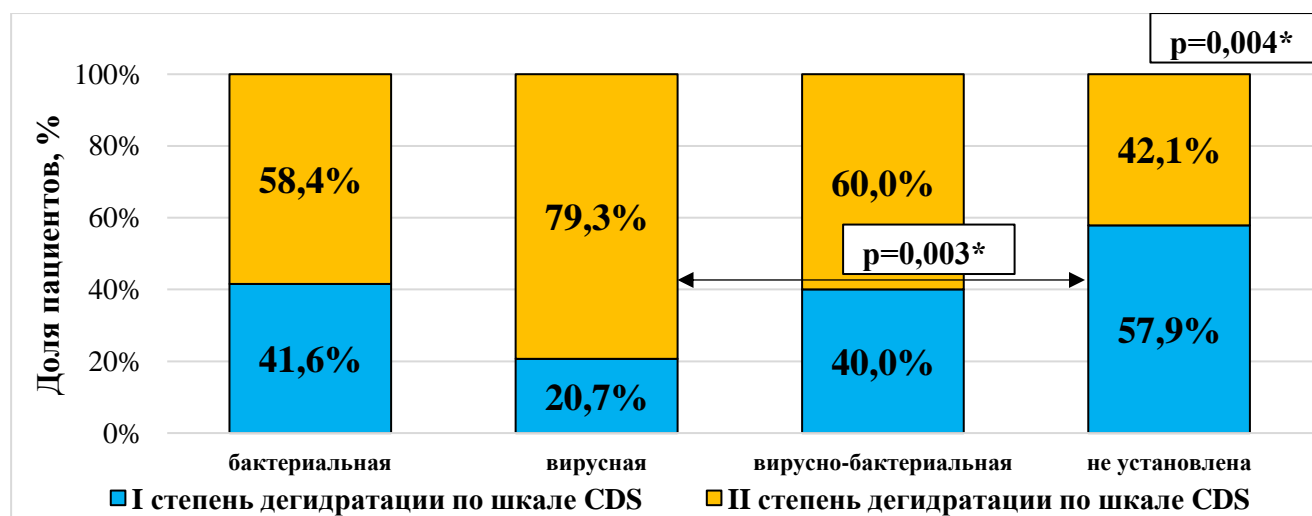


Рисунок 13 – Степени дегидратации по шкале CDS в зависимости от этиологии у больных ОКИ (n=270)



При анализе показателей дефицита буферных оснований при различной этиологии у детей общей основной группы удалось установить статистически значимые различия ( $p=0,010$ ). Медиана уровня буферных оснований при ОКИ вирусной этиологии составила  $-9,1$  ммоль/л (IQR  $-9,70 - -8,50$  ммоль/л), при бактериальной  $-8,6$  ммоль/л (IQR  $-9,75 - -6,20$  ммоль/л), вирусно-бактериальной  $-8,85$  ммоль/л (IQR  $-9,85 - -6,55$  ммоль/л) и при неустановленной  $-8,7$  ммоль/л (IQR  $-9,30 - -6,00$  ммоль/л) (Рисунок 14).

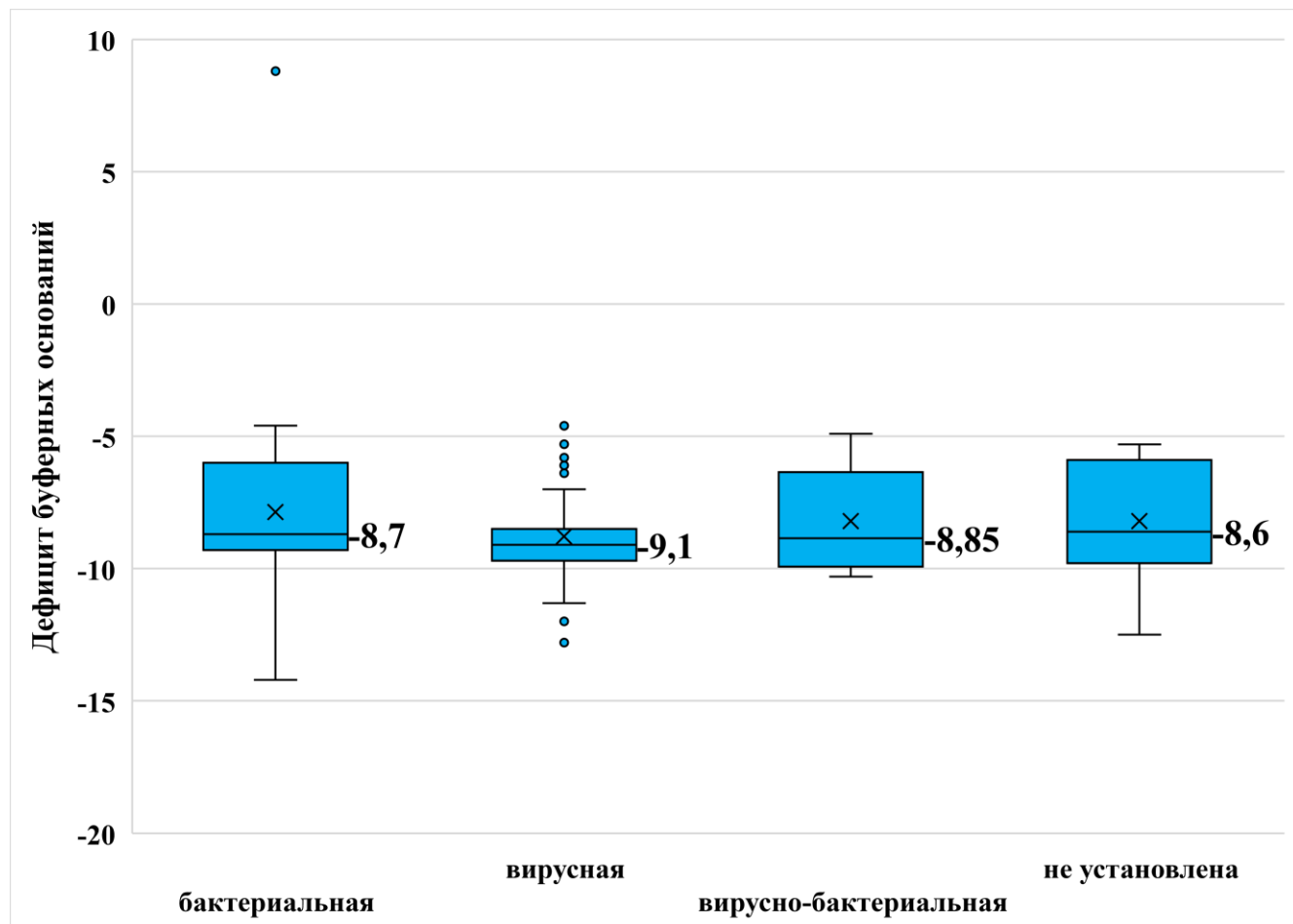


Рисунок 14 – Уровень дефицита буферных оснований у больных ОКИ, в зависимости от этиологии ОКИ (n=270)

Таким образом, большинство детей госпитализировались на 2-3 сутки заболевания ОКИ в среднетяжелом состоянии, с преобладанием гастроэнтеритической формы. Этиологическая структура ОКИ установленной этиологии не имела существенных различий среди детей раннего и дошкольного возраста, преобладали вирусные возбудители. Норовирусной этиологии была достоверно в 2,5 раза выше у детей раннего возраста. У всех регистрировался дефицит буферных

оснований, наиболее выраженный при вирусной этиологии заболевания, достоверно чаще определялась 2 степень дегидратации согласно шкале CDS.

### 3.3. Оценка функционального состояния почек у детей с острой кишечной инфекцией без развития гемолитико-уремического синдрома

Как представлено в таблице (Таблица 10), медиана СКФ, рассчитанная по формуле Шварца 1976г, составила 115,68 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (IQR 102,59 – 130,25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), СКФ по «прикроватной» формуле Шварца 2009г - 86,97 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (IQR 78,30 – 97,93 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), СКФ по уровню Цистатина С - 110,64 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (IQR 77,51 – 157,00 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Медиана уровня креатинина в сыворотке крови составила 39 мкмоль/л (IQR 34 – 45 мкмоль/л), Цистатина С 682,47 нг/мл (IQR 488,24 – 979,50 нг/мл), Липокалина-2 - 58,86 нг/мл (IQR 28,82 – 117,83 нг/мл). Среднее значение мочевины в сыворотке крови составило 4,44 ± 1,81 ммоль/л (95% ДИ 4,23 – 4,66 ммоль/л). Медиана соотношения uKIM-1/uCr составила 139,88 пг/мг (IQR 66,92 – 246,11 пг/мг).

Таблица 10 – Оценка лабораторных показателей функции почек у больных ОКИ при поступлении (n=270)

Показатели при поступлении	M ± SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	min	max
СКФ по формуле Шварца 1976 г [мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ]	115,68	102,59 – 130,25	270	26,90	316,85
СКФ по «прикроватной» формуле Шварца 2009г [мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ]	86,97	78,30 – 97,93	270	20,20	237,93
СКФ по уровню Цистатина С [мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ]	110,64	77,51 – 157,00	270	23,94	379,64
Цистатин С [нг/мл]	682,47	488,24 – 979,50	270	200,00	3170,88
Липокалин-2 [нг/мл]	58,86	28,82 – 117,83	270	9,00	310,00
Мочевина [ммоль/л]	4,44 ± 1,81	4,23 – 4,66	270	0,80	11,60
Креатинин [мкмоль/л]	39	34 – 45	270	18	141
uKIM-1 [нг/мл]	647,48	301,74 – 1459,82	268	62,48	4000,00
Соотношение uKIM-1/uCr [пг/мг]	139,88	66,92 – 246,11	270	6,55	3536,00
uCr [мкмоль/л]	47,00	29,00 – 62,00	270	4,00	537,00
uPro [г/л]	0,04	0,00 – 0,11	270	0,00	9,00

Проведена оценка диуреза и азотемии при ОКИ средней степени тяжести. Установлено, что при поступлении у 103 (38 %) детей был снижен диурез, а у 35 (13%) повышался уровень сывороточного креатинина, при этом уровень мочевины был повышен только у 8 (3%) детей (Рисунок 15).

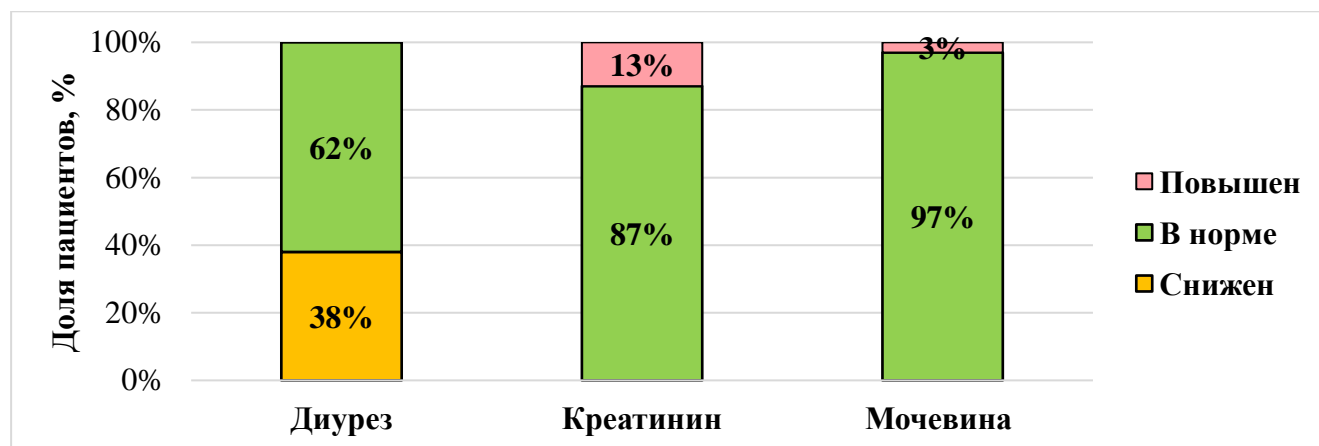


Рисунок 15 – Оценка диуреза и азотемии при поступлении у пациентов с ОКИ (n=270)

Для оценки фильтрационной функции почек, всем больным в первые сутки поступления оценивалась скорость клубочковой фильтрации с использованием трех методик ее подсчета. Согласно полученным результатам, СКФ, рассчитанная по формуле Шварца (1976 г), была снижена лишь у (6%) больных детей, в то время как при применении «современных» методик оценки – «Bedside» (прикроватной) формуле Шварца 2009 г и на основе содержания цистатина С - снижение СКФ было констатировано у 81 (30%) и 94 (35%) детей, соответственно (Рисунок 16).

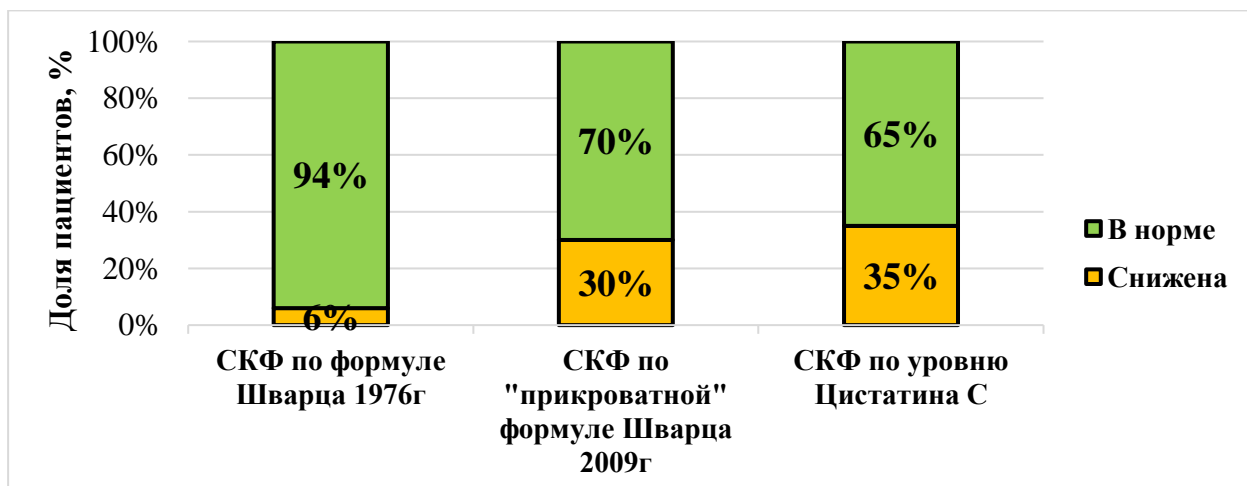


Рисунок 16 – Оценка скорости клубочковой фильтрации у пациентов с ОКИ (n=270)

Проведен анализ уровня ранних маркеров острого повреждения почек у больных с ОКИ при поступлении. Обнаружено повышение уровня молекулы повреждения почек-1 в моче в 243 (90%) случаях, цистатина С в сыворотке крови у 48 (18%) и липокалина- 2 в сыворотке крови - у 73 (27%) пациентов (Рисунок 17).

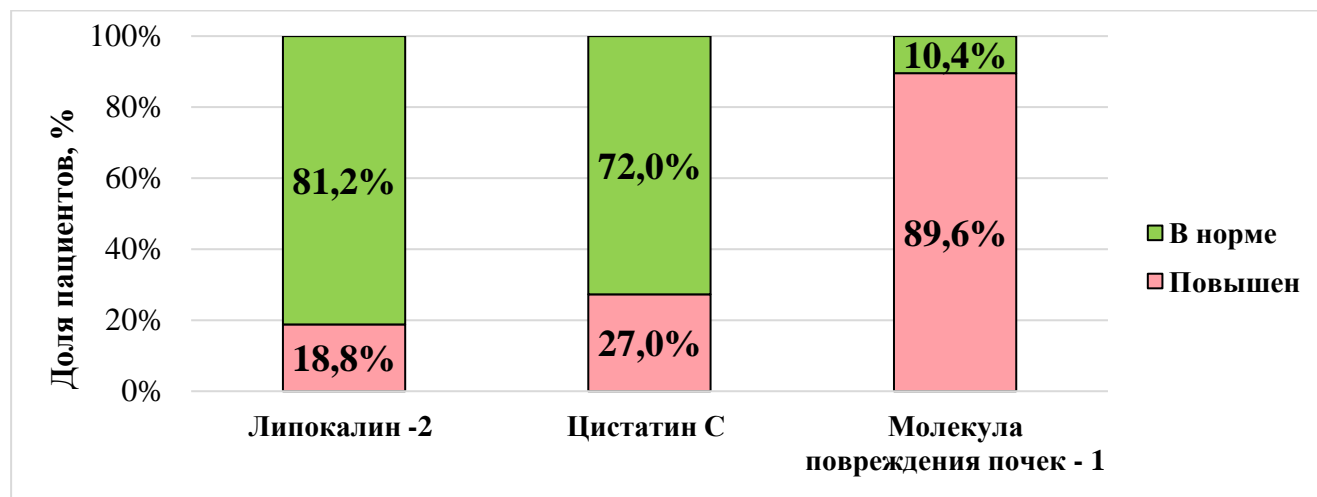


Рисунок 17 – Оценка уровня маркеров ОПП больных ОКИ (n=270)

По результатам обследования больные с ОКИ средней степени тяжести без ГУСа (n=270) были разделены на основную группу, развившие ОПП (n=37), и группу сравнения без развития ОПП (n=233). Комплексная оценка выявленного нарушения функции почек при ОКИ средней степени тяжести позволила диагностировать развитие острого повреждения почек у 37 (13,7%) детей, главным образом, 1 стадии по KDIGO, встречающегося у 36 (97,3%) пациентов. ОПП 2 стадии по KDIGO – у 1 (2,7%) ребенка (Рисунок 18).

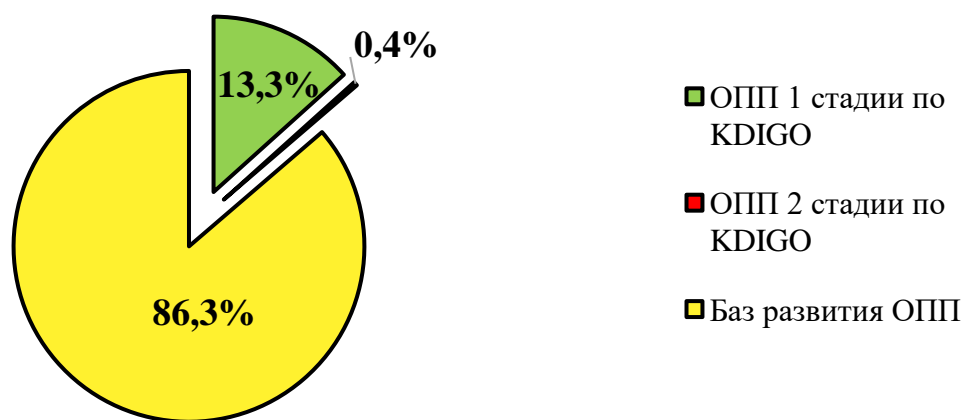


Рисунок 18 – Частота встречаемости нарушения функции почек у детей с острыми кишечными инфекциями средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома (n=270)

Как представлено на рисунке (Рисунок 19), основную группу больных с ОКИ, развивших ОПП, составили дети раннего возраста – 14 (9,9%) и дошкольного возраста – 23 (17,8%) ребенка ( $p=0,059$ ).

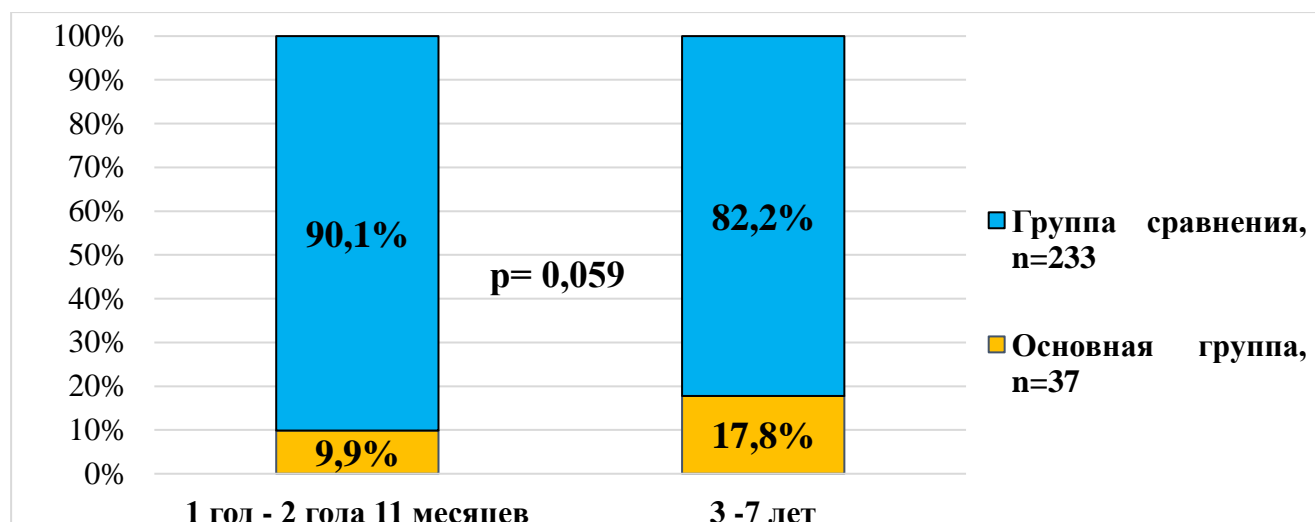


Рисунок 19 – Возрастная характеристика детей с ОКИ, развивших ОПП (n=37)

Достоверно чаще ОПП ( $p=0,002$ ) развивалось у мальчиков до 3-х лет – 10 (71,4%) и девочек 16 (69,6%) дошкольного возраста. Половозрастная характеристика детей с ОКИ без развития ГУСа, развивших ОПП, представлена на рисунке (Рисунок 20).

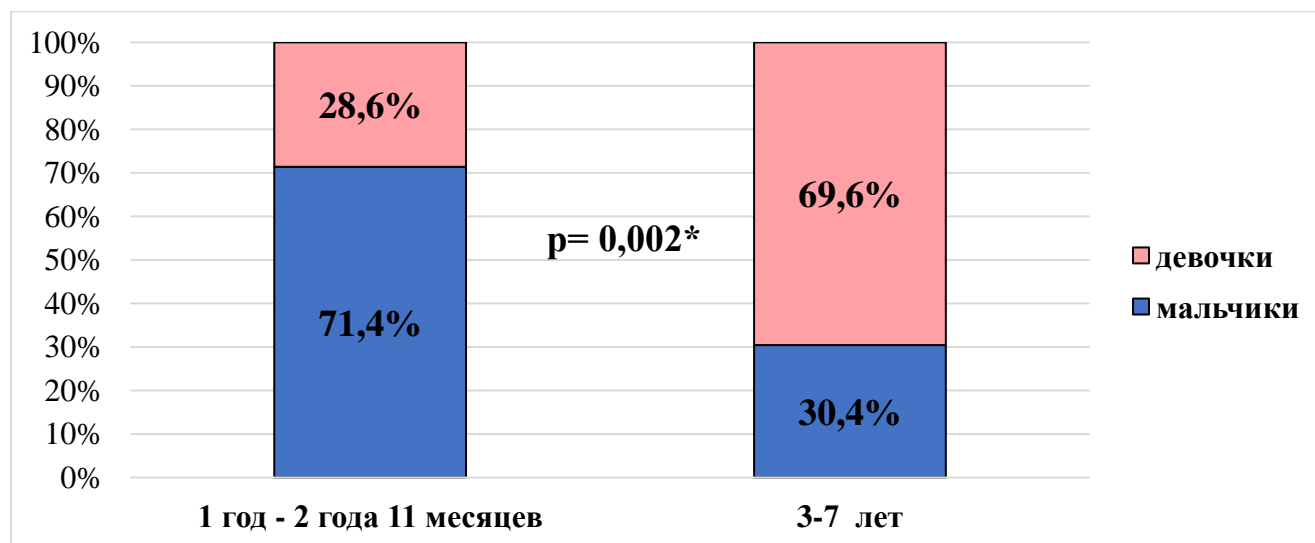


Рисунок 20 – Половозрастная характеристика детей с ОКИ без развития ГУСа, развивших ОПП (n=37)

Таким образом, у 13,7% детей с ОКИ средней степени тяжести без развития ГУСа выявлено развитие ОПП на основании снижения диуреза, повышения сывороточного креатинина, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). ОПП 1 стадии по KDIGO установлено в 97,3% случаев. ОПП 2 стадии по KDIGO – 2,7%.

### **3.4. Резюме по главе 3**

У 13,7% детей с ОКИ средней степени тяжести без развития ГУСа выявлено острое повреждение почек (ОПП) на 2-3 сутки заболевания на основании объективных показателей (снижения диуреза), а также лабораторных данных (повышения сывороточного креатинина), снижения скорости клубочковой фильтрации. Клинически, преимущественно у пациентов с гастроэритической формой. У всех регистрировался дефицит буферных оснований, достоверно чаще определялась 2 степень дегидратации согласно шкале CDS, преобладали вирусные возбудители. ОПП 1 стадии по KDIGO установлено в 97,3% случаев. ОПП 2 стадии по KDIGO – 2,7%.

## ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК, БЕЗ РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

### 4.1. Анамнестическая характеристика больных острой кишечной инфекцией, развивших острое повреждение почек

Основой рациональной терапии больных ОКИ, вне зависимости от типа диареи, наравне с правильным питанием, является компенсация патологических потерь жидкости и электролитов. Регидратационная терапия проводится путем выпаивания ребенка (пероральная регидратация) или внутривенно (инфузионная регидратационная терапия). Согласно клиническим рекомендациям, оральная регидратация проводится в 2 этапа: 1 этап (в первые 6 часов) введение жидкости 50-80 мл/кг за 6 часов и 2 этап – количество жидкости 80-100 мл/кг в сутки. Важно соблюдать дробность введения жидкости. В педиатрической практике показано применение растворов осмолярностью 200–250 мосм/л, что обеспечивает их лучшее всасываемость в кишечнике, уменьшает нагрузку на выделительную систему, тем самым предотвращает тяжелые последствия, обусловленные дегидратацией.

Нами была проведена оценка эффективности оральной регидратации на догоспитальном этапе у детей с ОКИ основной группы (n=270): адекватная регистрировалась у 63 (23,3%) пациентов, неадекватная – 118 (43,7%), отсутствовала у 89 (32,9%).

При анализе оральной регидратации среди пациентов с риском развития ОПП нам не удалось выявить значимых различий ( $p = 0,208$ ). Однако доля пациентов в группе сравнения без развития ОПП (n=233) с адекватной оральной регидратацией составила 58 (25%) детей и 5 (13,5%) у пациентов, развивших ОПП; неадекватной - в группе сравнения 102 (43,5%) и 16 (43,2%) в основной группе; отсутствие оральной регидратации - 73 (31,5%) и 16 (43,2%), соответственно (Рисунок 21).

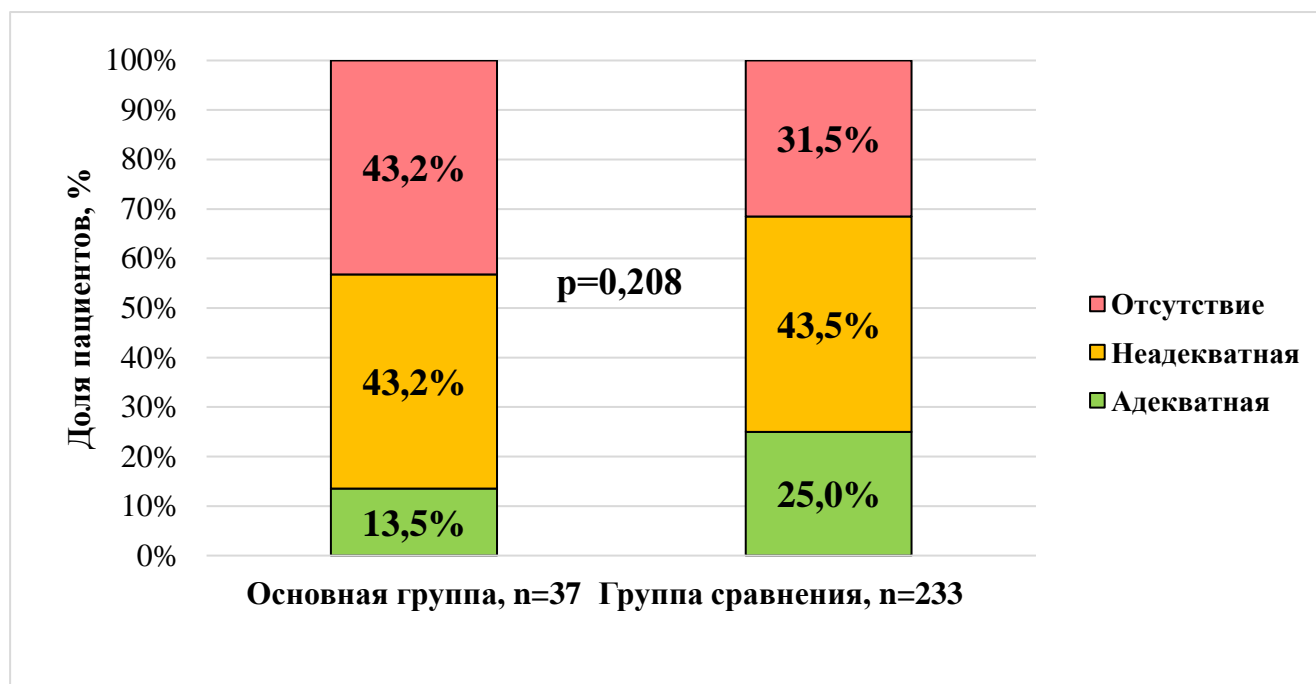


Рисунок 21 –Распределение пациентов с ОКИ в зависимости от адекватности оральной регидратации на догоспитальном этапе (n=270)

Как видно из таблицы (Таблица 11), не выявлено достоверной разницы в степени дегидратации по шкале CDS у детей с ОКИ основной группы, развивших ОПП и группы сравнения без развития ОПП,  $p=0,125$ . Однако у пациентов основной группы, развивших ОПП, преобладала 2 степень дегидратации - в 29 (78,4%) случаях, а доля пациентов с I степенью дегидратации составила 8 (21,6%).

Таблица 11 – Оценка степени дегидратации по шкале CDS у детей с ОКИ (n=270)

Степень дегидратации по шкале CDS	Основная группа больных, развивших ОПП (n=37)	Группа сравнения - больные без развития ОПП (n=233)	p
1 степень	8 (21,6%)	80 (34,3%)	0,125
2 степень	29 (78,4%)	153 (65,7%)	

Среди факторов неблагоприятного преморбидного фона у больных с ОКИ, развивших ОПП, достоверно чаще встречались анемия I стадии – в 23 (62,2%) случаях, перенесенные в течение последних 6 месяцев ОКИ - 19 (51,4%) и ОРВИ - 19 (51,4%),  $p<0,001$ . Доля пациентов с неблагоприятными бытовыми условиями составила 14 (37,8%),  $p=0,065$ ; гастроэнтерологической



патология в анамнезе- 17 (45,9%),  $p=0,090$ . Достоверно не отличались у пациентов сравниваемых групп: хронические расстройства питания – у 9 (24,3%), рахит в анамнезе - 9 (24,3%) и отягощенный аллергический анамнез - 9 (24,3%),  $p=0,985$ . (Рисунок 22).



\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Рисунок 22 – Значимость неблагоприятного преморбидного фона у больных с ОКИ, развивших ОПП и без ОПП (n=270)

Таким образом, несмотря на то, что статистически значимых различий при анализе адекватности оральной регидратации установлено не было, обращало на себя внимание полное отсутствие пероральной регидратации более чем у 43% детей с ОКИ, в дальнейшем развивших острое повреждение почек. Среди факторов неблагоприятного преморбидного фона у больных с ОКИ с развитием ОПП достоверно чаще встречались анемия I степени, перенесенные в течение последних 6 месяцев ОКИ и ОРВИ.

#### 4.2. Клиническая характеристика больных острой кишечной инфекцией, развивших острое повреждение почек

В настоящее время сроки лабораторной верификации этиологии ОКИ составляют не менее 2 дней, в связи с чем для проведения своевременной терапии предварительный диагноз ОКИ выставляется клинически. Для выработки тактики лечения необходимо проведение дифференциальной диагностики между диареей вирусной и бактериальной этиологии.

Мы проанализировали клинические проявления ОКИ средней степени у детей с ОПП без развития ГУСа. Согласно полученным данным (Таблица 12), достоверно чаще дети госпитализировались на 2-3 сутки заболевания - 20 (54,1%) и 12 (32,4%), соответственно,  $p=0,029$ .

Таблица 12 – Клиническая характеристика больных с ОКИ с ОПП и без нарушения функции почек (n=270)

Клинические проявления	Основная группа больные с ОКИ, развившие ОПП (n=37)	Группа сравнения больные без развития ОПП (n=233)	p
Госпитализация на 2 день болезни	20 (54,1%)	73 (31,3%)	0,029*
Госпитализация на 3 день болезни	12 (32,4%)	87 (37,3%)	
Госпитализация на 4 день болезни	5 (13,5%)	61 (26,2%)	
Госпитализация на 5 день болезни	0 (0,0%)	12 (5,2%)	
Субфебрильная лихорадка	15 (40,5%)	119 (51,1%)	0,234
Фебрильная лихорадка	22 (59,5%)	114 (48,9%)	
Редкая рвота (1-2раза)	0 (0,0%)	14 (6,0%)	< 0,001*
Повторная рвота (3-5раз)	0 (0,0%)	87 (37,3%)	
Множественная рвота (более 5раз)	37 (100,0%)	132 (56,7%)	
Отсутствие диареи	14 (37,8%)	52 (22,3%)	0,016*
Диарея 3-5раз	7 (18,9%)	91 (39,1%)	
Диарея 5-10 раз	15 (40,5%)	66 (28,3%)	
Диарея более 10 раз	1 (2,7%)	24 (10,3%)	
Наличие водянистого стула	9 (24,3%)	40 (17,2%)	0,294

Продолжение таблицы 12

Отсутствие водянистого стула	28 (75,7%)	193 (82,8%)	
Наличие патологических примесей в испражнениях	13 (35,1%)	84 (36,1%)	0,914
Наличие примеси в испражнениях (слизь, «зелень»)	13 (35,1%)	83 (35,6%)	0,954
Наличие примеси в испражнениях (кровь)	3 (8,1%)	24 (10,3%)	0,680
Диурез снижен	37 (100,0%)	130 (55,8%)	< 0,001*

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Как представлено на рисунке (Рисунок 23) при сравнении длительности клинических проявлений у больных ОКИ, развивших ОПП, статистически значимо дольше сохранялись лихорадка более 3 суток в 67,6 % случаев ( $p=0,024$ ), рвота длительнее 3 дней у 67,6% пациентов ( $p=0,003$ ) и диарея более 5 дней у 54,1% детей ( $p<0,001$ ).

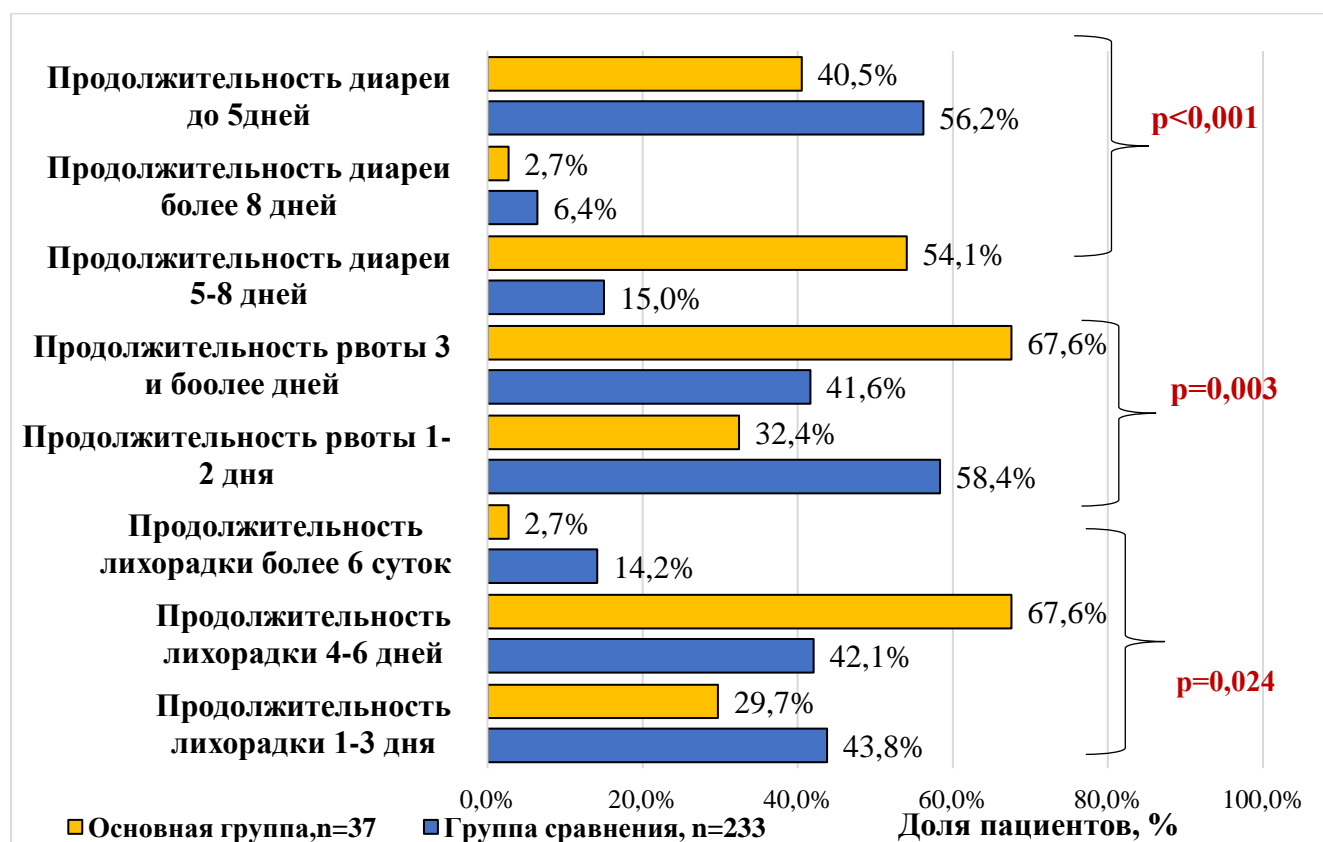


Рисунок 23 – Оценка длительности клинических проявлений у больных с ОКИ с ОПП и без нарушения функции почек (n=370)

При поступлении у всех пациентов регистрировалась лихорадка - субфебрильная у 15 (40,5%) детей, а фебрильная у 22 (59,5%) детей с ОКИ, развивших ОПП. Доминирующими симптомами при поступлении были многократная рвота ( $p < 0,001$ ) и диарея ( $p=0,016$ ) разной степени интенсивности, нарушение диуреза ( $p < 0,001$ ). В основной группе с развитием ОПП доля пациентов с многократной рвотой составила 37 (100%), диарея до 10 раз отмечалась у 15 (40,5%) детей, диарея до 5 раз - у 7 (18,9%) пациентов и лишь у 1 (2,7%) ребенка диарея была более 10 раз, графически представлено на рисунке (Рисунок 24). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в характере стула и наличие примесей в нем ( $p= 0,294$  и  $p=0,914$  соответственно), водянистый стул отмечался у 28 (75,7%) пациентов с ОКИ развивших ОПП ( $n=37$ ). Преобладало отсутствие патологических примесей в испражнениях у пациентов основной группы - у 24 (64,9%) детей. Доля пациентов с патологическими примесями в стуле, в виде слизи с «зеленью» составило 13 (35,1%) и 3 (8,1%) соответственно ( $p=0,954$ ,  $p=0,680$ ).

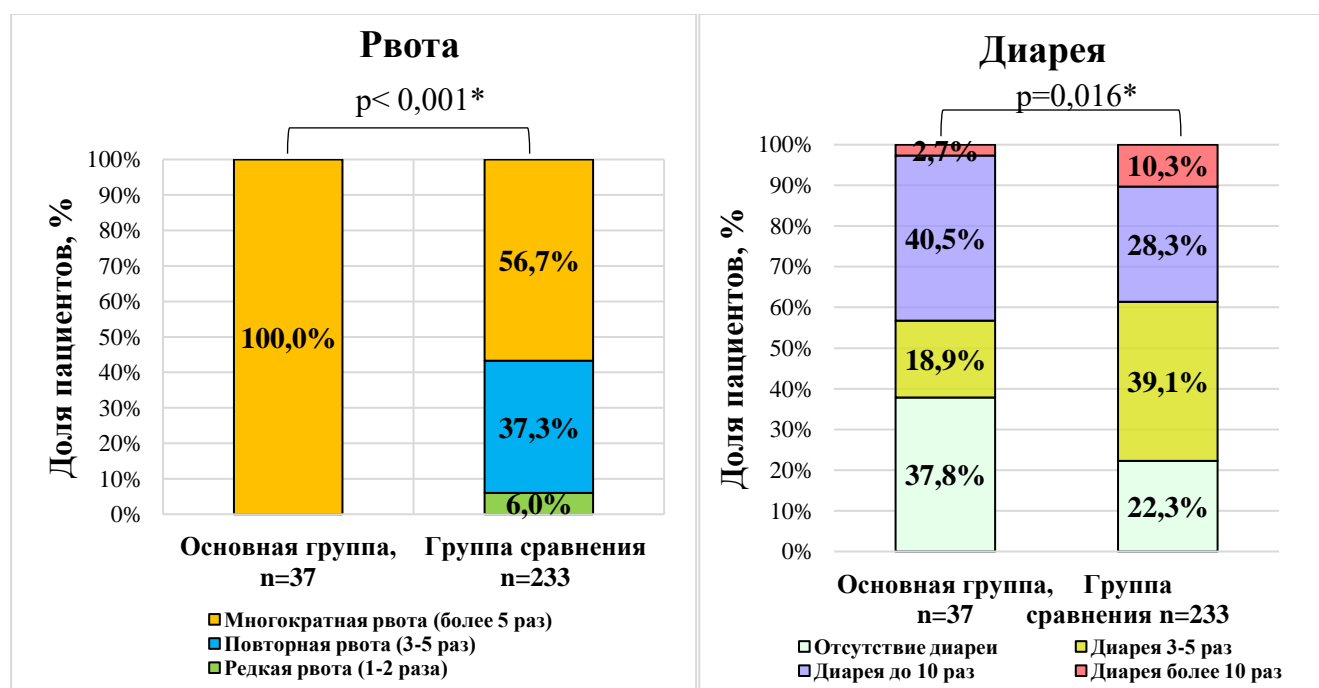


Рисунок 24 – Оценка клинических проявлений у больных с ОКИ с ОПП и без нарушения функции почек ( $n=370$ )

При анализе клинических проявлений, снижение диуреза при поступлении регистрировалось у 37 (100%) у детей с ОКИ, развивших ОПП,  $p < 0,001$  (Рисунок 25).

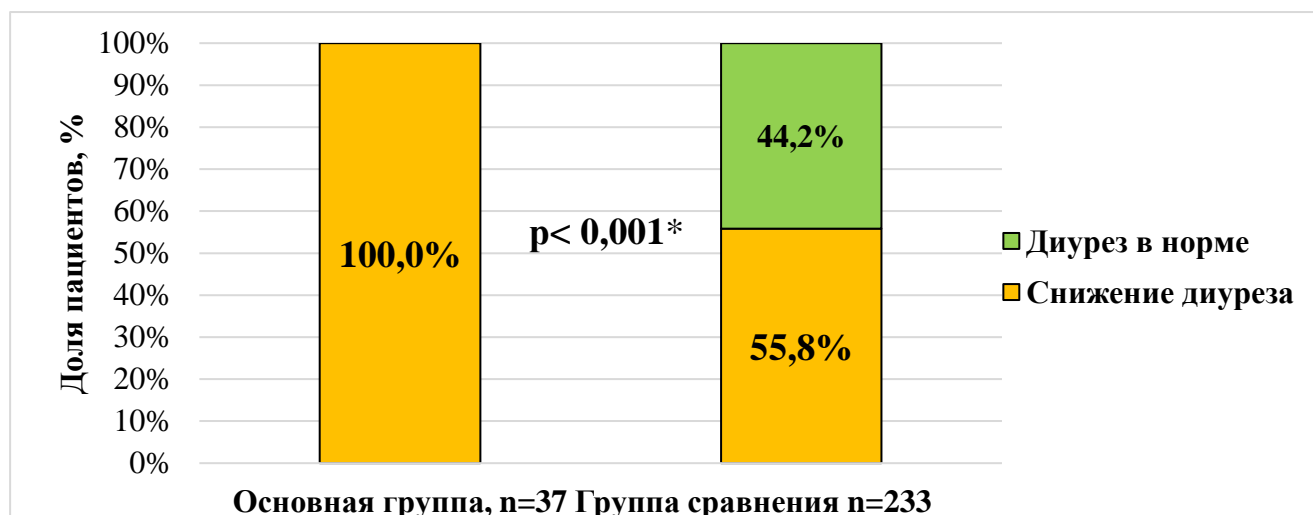


Рисунок 25 – Оценка диуреза при поступлении у больных ОКИ, развивших ОПП и без ОПП (n=270)

Учитывая клинические проявления, несмотря на отсутствие статистически значимых различий по топике поражения между группами обследованных детей с ОКИ, у детей, развивших ОПП, преобладало поражение верхних отделов ЖКТ – гастритическая форма 11 (29,7%) и гастроэнтеритическая 13 (35,1%), ( $p=0,546$ ). Гастроэнтероколит встречался у 9 (24,3%) детей, а энтерит и гемоколит - у 2 (5,4%) и 2 (5,4%) детей, соответственно (Рисунок 26).

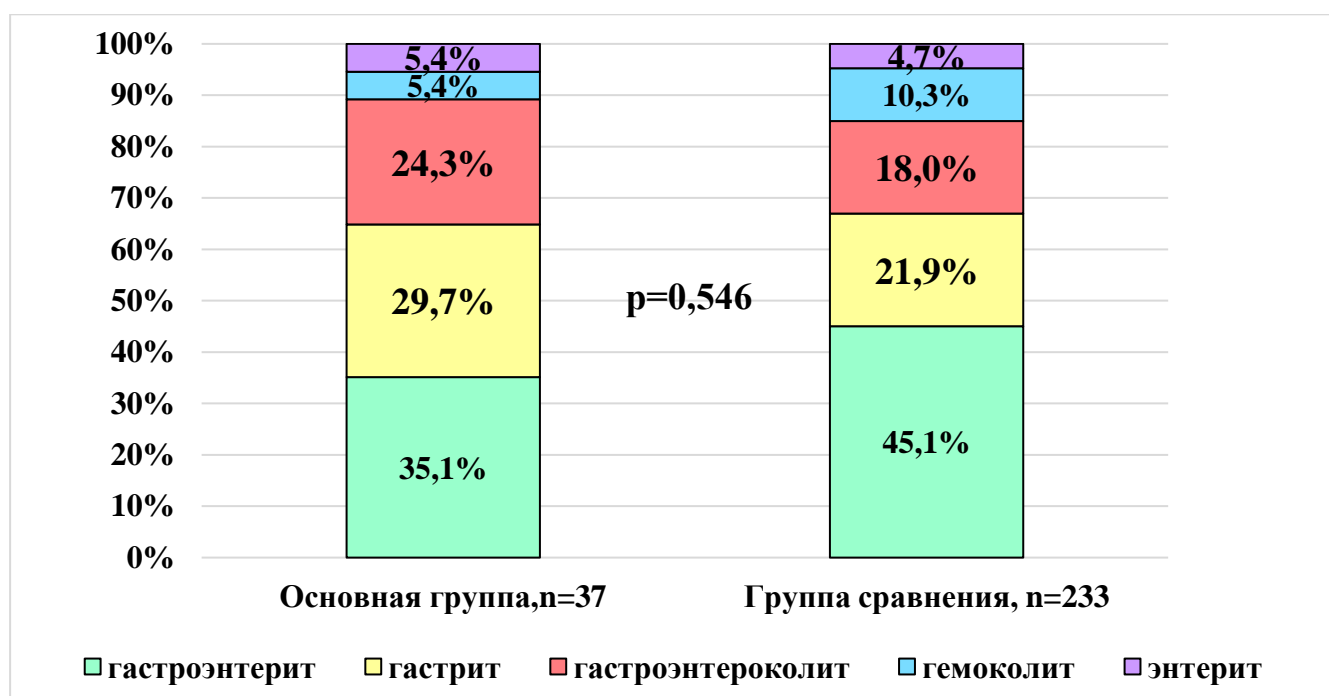


Рисунок 26 – Распределение пациентов детей основной группы, развивших ОПП и группы сравнения без развития ОПП по топике поражения (n=270)

Среди детей с ОКИ, развивших ОПП, количество пациентов с неустановленной этиологией было 16 (43,2%) , вирусная встречалась у 19 (51,4%) детей и развивалась достоверно чаще, чем бактериальной этиологии - у 2 (10,5%) (Рисунок 27).

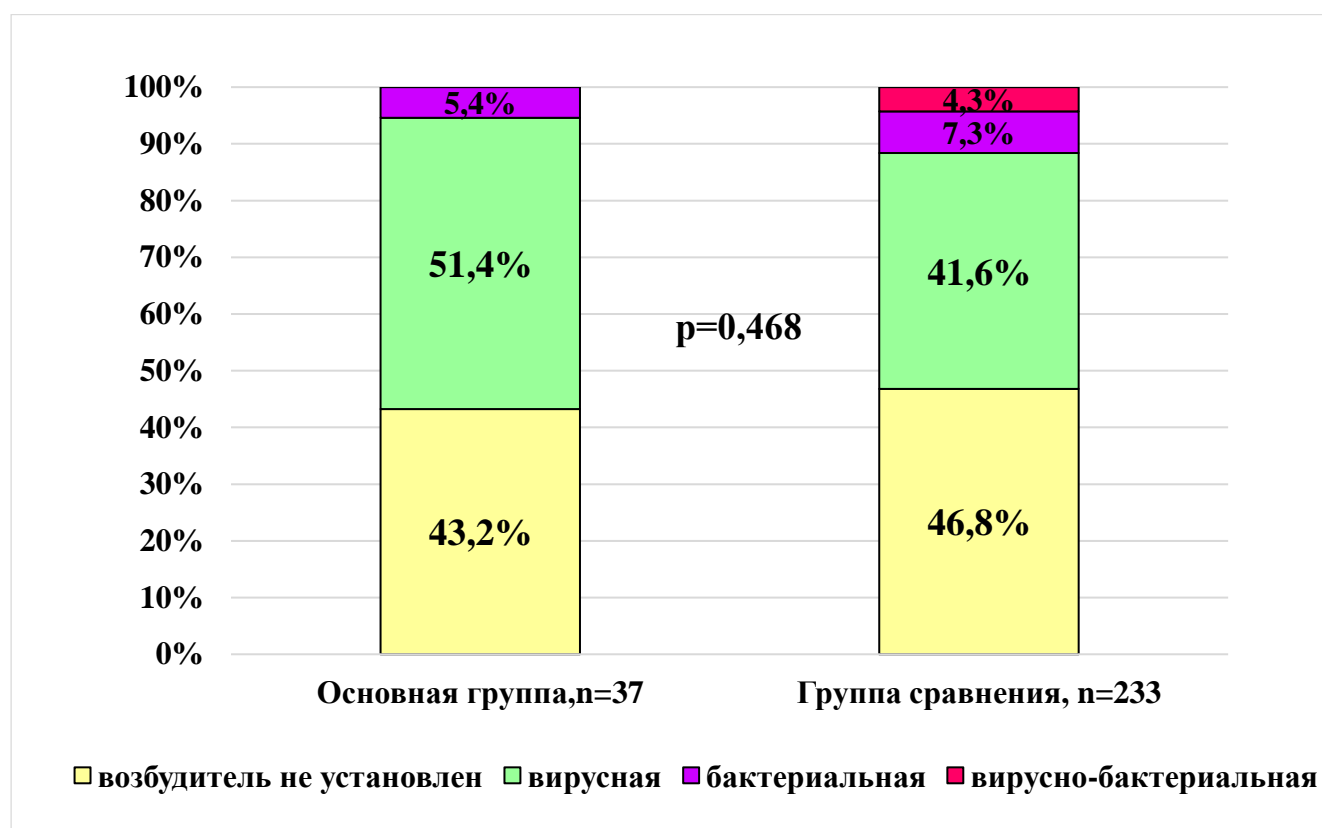


Рисунок 27 – Распределение пациентов основной группы, развивших ОПП и группы сравнения без развития ОПП по этиологии (n=270)

Чаще у детей основной группы, развивших ОПП, ОКИ в случае установленной этиологии была вызвана ротавирусной инфекцией – у 15 (78,9%), норовирусной инфекцией у 3 (15,8%) детей, сочетанная норо-ротавирусная инфекция – у 1 (5,3%).

При анализе уточненной бактериальной этиологии ОКИ у детей, развивших ОПП, значим сальмонеллез – 2 (100%), но в большом проценте случаев возбудитель не установлен (Рисунок 28).



Рисунок 28 – Структура ОКИ вирусной и бактериальной этиологии в основной группе, развивших ОПП и группе сравнения без развития ОПП (n=270)

Как видно из таблицы (Таблица 13), в клиническом анализе крови у детей с ОКИ, развивших ОПП, так и среди пациентов группы сравнения, значимых изменений выявлено не было. Обращает на себя внимание достоверное снижение медианы гемоглобина у пациентов, развивших ОПП 115,00 – 121,0 г/л, однако показатели в пределах референсных значений ( $p < 0,001$ ). В общем анализе мочи достоверных различий между группами детей с ОКИ, развивших ОПП и без ОПП, не отмечалось.

Таблица 13 – Оценка средних показателей гемограммы и общего анализа мочи у детей, больных ОКИ (n=270)

Клинический анализ крови					
Показатели	Основная группа с ОПП (n=37)		Группа сравнения (n=233)		p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Лейкоциты крови [ $10^9$ /л]	8,10	6,90 – 9,80	10,90	8,60 – 16,17	<0,001*

Продолжение таблицы 13

Моноциты [ $10^9/\text{л}$ ]	0,45	0,35 – 0,74	0,49	0,36 – 0,71	0,485
Моноциты [%]	4,60	4,20 – 5,40	5,30	4,20 – 6,50	0,024*
Лимфоциты [ $10^9/\text{л}$ ]	2,20	1,40 – 2,85	2,65	2,10 – 3,60	0,005*
Лимфоциты [%]	44,30	39,00 – 50,20	45,00	42,00 – 51,0	0,149
Базофилы [ $10^9/\text{л}$ ]	0,03	0,01 – 0,03	0,02	0,01 – 0,04	0,377
Базофилы [%]	0,40	0,23 – 0,55	0,50	0,34 – 0,75	0,014*
Эозинофилы [ $10^9/\text{л}$ ]	0,20	0,10 – 0,30	0,20	0,10 – 0,25	0,585
Эозинофилы [%]	2,90	1,90 – 3,90	3,20	2,20 – 4,50	0,361
Нейтрофилы [ $10^9/\text{л}$ ]	2,30	1,80 – 3,50	4,99	4,44 – 5,90	< 0,001*
Нейтрофилы [%]	48,00	39,00 – 54,00	49,0	45,00 – 52,0	0,373
Тромбоциты [ $10^9/\text{л}$ ]	356,0	322,00 – 420,0	345,0	305,00 – 401,50	0,122
Эритроциты крови [ $10^{12}/\text{л}$ ]	4,20	3,80 – 4,60	4,10	3,58 – 4,60	0,526
Гематокрит [%]	38,0	33,90 – 42,0	38,60	36,00 – 42,00	0,269
Гемоглобин [г/л]	117,0	115,00 – 121,0	123,0	117,75 – 127,0	< 0,001*
СОЭ по Панченкову [мм/ч]	5,00	4,00 – 8,0	8,00	4,00 – 10,25	0,004*
Клинический анализ мочи					
Показатели	Основная группа с ОПП (n=37)		Группа сравнения (n=233)		p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Общий белок в моче [г/л]	0,05	0,00 – 0,12	0,04	0,00 – 0,10	0,930
Эритроциты в моче [п/зр]	0,40	0,22 – 2,12	0,79	0,23 – 1,84	0,627
Лейкоциты [п/зр]	0,81	0,39 – 1,91	1,16	0,58 – 2,56	0,130

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таким образом, дети с ОКИ без ГУСа, развившие ОПП, чаще поступали на 2-3 день болезни. У них преобладала гастроэнтеритическая форма заболевания, с проявлениями в виде многократной рвоты и частого водянистого стула, лихорадки разной степени повышения, а также снижение диуреза в 100% случаев. Доля вирусных диарей была достоверно выше, чем в группе сравнения, преобладала ротавирусная инфекция. Прослеживается лабораторное подтверждение анемии I степени в анамнезе.



#### 4.3. Лабораторная характеристика больных острой кишечной инфекцией, развивших острое повреждение почек

Одной из причин поражения почек при ОКИ является развитие эксикоза, вызванного патологическими потерями жидкости с рвотой и диареей, что в свою очередь приводит к снижению объема циркулирующей крови, ишемии коркового слоя почек и снижению СКФ. Скорость клубочковой фильтрации показывает, какой объем плазмы крови фильтруется почечными клубочками за единицу времени. Определение СКФ остается важным показателем для оценки функции почек у детей.

Как следует из представленных данных (Таблица 14), медиана СКФ, рассчитанная по формуле Шварца 1976г, составила 87,72 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (IQR 75,97 – 107,07 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), СКФ по «прикроватной» формуле Шварца 2009г - 65,87 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (IQR 57,05 – 80,40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), СКФ по уровню цистатина С - 63,81 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (IQR 53,12 – 72,09 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Таблица 14 – Оценка лабораторных показателей у детей основной группы, развивших ОПП (n=37)

Показатели при поступлении у детей развивших ОПП	M ± SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	p по сравнению с группой практически здоровых детей
СКФ по формуле Шварца 1976 г [мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ]	87,72	75,97 – 107,07	37	< 0,001*
СКФ по «прикроватной» формуле Шварца 2009г [мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ]	65,87	57,05 – 80,40	37	< 0,001*
СКФ по уровню цистатина С [мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ]	63,81	53,12 – 72,09	37	< 0,001*
Дефицит буферных оснований [моль/л]	-9,10	-9,60 – -8,00	37	0,150
Цистатин С [нг/мл]	1189,78	1053,24 – 1429,15	37	< 0,001*
Липокалин-2 [нг/мл]	170,70	141,30 – 284,10	37	< 0,001*
Мочевина [ммоль/л]	5,07 ± 1,86	4,45 – 5,69	37	0,022*
Креатинин [мкмоль/л]	55	52 – 62	37	< 0,001*
Общий белок [г/л]	72,15	68,20 – 73,70	37	0,009*

Продолжение таблицы 14

Альбумин [г/л]	41,50	38,50 – 44,00	37	0,265
Na [ммоль/л]	137,50	134,50 – 139,00	37	0,003*
Ca [ммоль/л]	1,25	1,21 – 1,41	37	0,028*
uKIM-1 [пг/мл]	889,94	569,76 – 2060,72	37	0,265
Соотношение uKIM-1/uCr [пг/мг]	100,38	68,99 – 156,51	37	0,002*
uCr [мкмоль/л]	55,00	32,00 – 99,00	37	0,048*
uPro(1) [г/л]	0,05	0,00 – 0,12	37	0,930

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При оценке СКФ в сравниваемых группах больных было установлено, что применение формулы Шварца 1976 года выявило снижение фильтрационной функции почек лишь у 12 (32,4 %) пациентов, развивших ОПП, в то время как при расчете СКФ по «Bedside» прикроватной формуле Шварца 2009 г и в учетом уровня цистатина С – у 27 (73%) и 35 (94,6%) детей, соответственно (Рисунок 29).

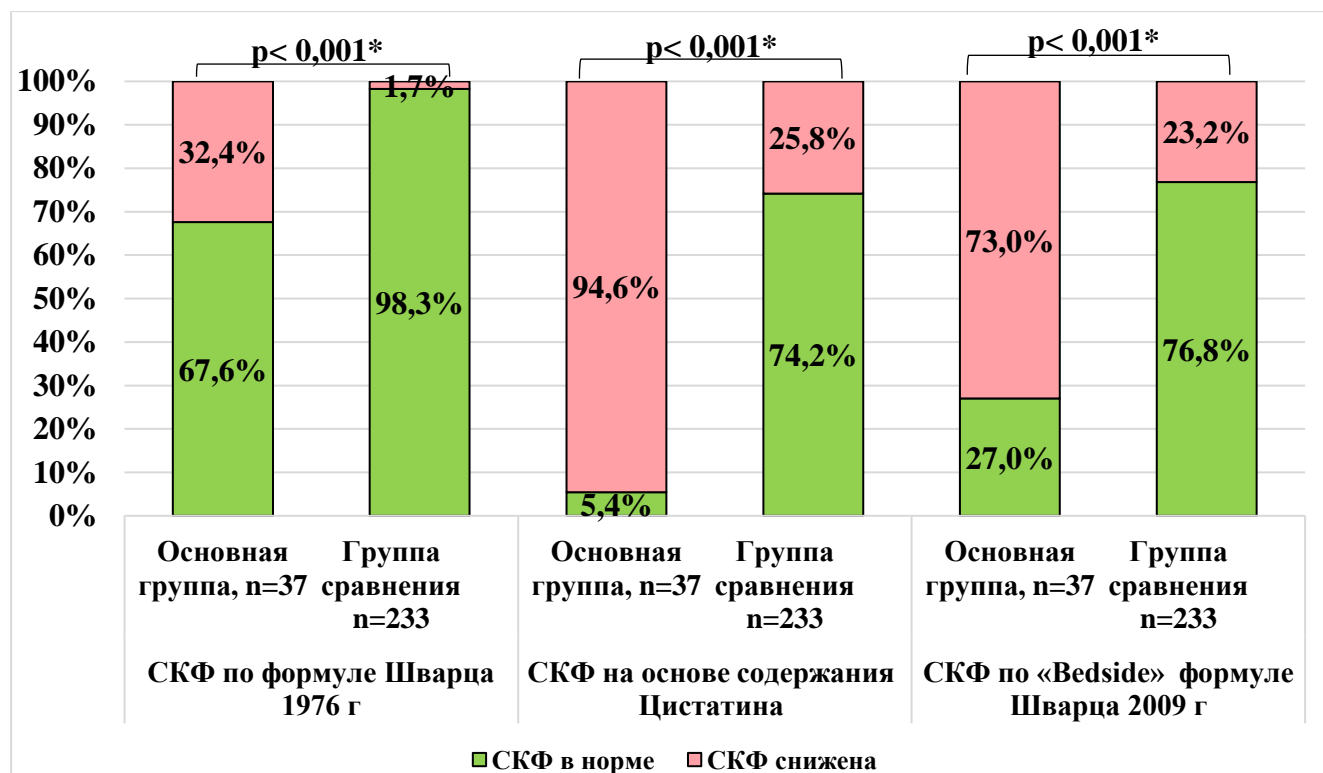


Рисунок 29 – Оценка скорости клубочковой фильтрации у пациентов основной группы развивших ОПП (n=37)

Таким образом, достоверно значимым лабораторным показателем у детей с ОКИ, развивших ОПП, является уровень сывороточного креатинина ( $p < 0,001$ ), который был повышен в 34 (92%) , при этом нарастание уровня мочевины было выявлено лишь у 2 (5,4%) больных. У 26 (70 %) детей отмечались электролитные нарушения. Протеинурия регистрировалась у 5 (13,5%) детей, развивших ОПП. При расчете СКФ по всем формулам выявлена статистически достоверная значимость у детей основной группы, развивших ОПП ( $p < 0,001$ ). СКФ по классической формуле Шварца 1976г менее чувствительная.

#### 4.4. Резюме по главе 4

Дети с ОКИ без ГУСа, развившие ОПП, поступали на 2-3 день болезни. У них преобладала гастроэнтеритическая форма заболевания, которая характеризовалась более частой регистрацией фебрильной лихорадки у 48,9% пациентов, эксикоза II степени у 78,4% детей, многократной рвотой и водянистой диарей (100% и 40,5%, соответственно), а также снижением диуреза в 100% случаев. Преобладала вирусная этиология диарей, преимущественно вызванная ротавирусным возбудителем (78,9%).

При анализе анамнестических данных прослеживается четкая тенденция к повышению риска развития ОПП у детей с ОКИ при отсутствии адекватной оральной регидратации на догоспитальном этапе. Среди факторов неблагоприятного преморбидного фона у больных основной группы чаще встречались анемия I степени, перенесенные в течение последних 6 месяцев ОКИ и ОРВИ.

Значимым стандартным лабораторным показателем у детей с ОКИ, развивших ОПП, является уровень сывороточного креатинина, при этом повышение уровня мочевины отмечено только у 5,4% больных. У 70 % детей отмечались электролитные нарушения, у 100% - дефицит буферных оснований. При расчете СКФ по всем формулам выявлена статистически достоверное снижение у детей основной группы с ОПП. Формула Шварца 1976 г для расчета СКФ показала наименьшую чувствительность.

## ГЛАВА 5. ЗНАЧЕНИЕ РАННИХ МАРКЕРОВ ОПП (ЛИПОКАЛИН-2, ЦИСТАТИН С, МОЛЕКУЛА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК-1) В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Совершенствование методов диагностики для прогнозирования острого повреждения почек связано с определением современных маркеров, ассоциированных с его ранней стадией и не зависящих от фильтрационной функции почек. В настоящее время роль маркеров ОПП в принятии клинических решений является недооцененной.

Наибольшая среди маркеров ОПП чувствительность и специфичность отмечена у липокалина-2 – 86,49% (95%ДИ: 71,23 - 95,46%) и 91,85% (95%ДИ: 87,56 - 95,02%), соответственно. Высокая специфичность 83,26% (95%ДИ: 77,84 - 87,82%) при относительно небольшой чувствительности 53,32% (95%ДИ: 39,18 - 69,79%) была характерна для цистатина С. Несмотря на высокую чувствительность 100% (95%ДИ: 90,51 - 100%) молекула повреждения почек-1 в моче, специфичность была низкой – 12,2% (95%ДИ: 8,14 - 16,90%) (Таблица 15).

Таблица 15 – Чувствительность и специфичность ранних маркеров острого повреждения почек в основной общей группе пациентов (n=270)

Маркеры ОПП	Чувствительность (95%ДИ)	Специфичность (95%ДИ)
Цистатин С в сыворотке крови	53,32% (39,18 -69,79%)	83,26% (77,84- 87,82%)
Липокалин-2 (NGAL) в сыворотке крови	86.49% (71,23 -95,46%)	91,85% (87,56 - 95,02%)
Молекула повреждения почек-1 в моче (uKIM -1)	100% (90,51 - 1000%)	12,02% (8,14 - 16,90%)

Мы интерпретировали полученные результаты и провели анализ показателей стандартного обследования и современных маркеров ОПП в динамике у детей исследуемой основной группы с ОПП.

Как видно из рисунка (Рисунок 30) в 1-е сутки госпитализации у 31 (83,8%) ребенка, развивших ОПП на фоне ОКИ без формирования ГУСа был определен повышенный уровень креатинина в сыворотке крови, который в динамике (на 3-е сутки госпитализации) снизился и оставался повышен только у 18,9% пациентов. При этом уровень мочевины в сыворотке крови и уровень белка в моче при госпитализации был увеличен лишь у 2 (5,4%) и 5 (13,5%) детей, в динамике практически у всех отмечалась нормализация данных показателей.

Уровень современных маркеров ОПП, таких как цистатин С и липокалин-2 в сыворотке крови на 1-е сутки госпитализации были повышены у 12 (32,4%) и 32 (86,5%), соответственно. В динамике мы видели нарастание числа пациентов с повышенным уровнем цистатина С – 18 (48,6%), а доля пациентов с увеличенным содержанием липокалина – 2 сохранялась прежней – 32 (86,5%). В 1-е сутки госпитализации уровень молекулы повреждения почек - 1 был повышен у 37 (100%) пациентов, сохраняя высокий уровень в динамике (3-е сутки госпитализации) - у 34 (91,9%).

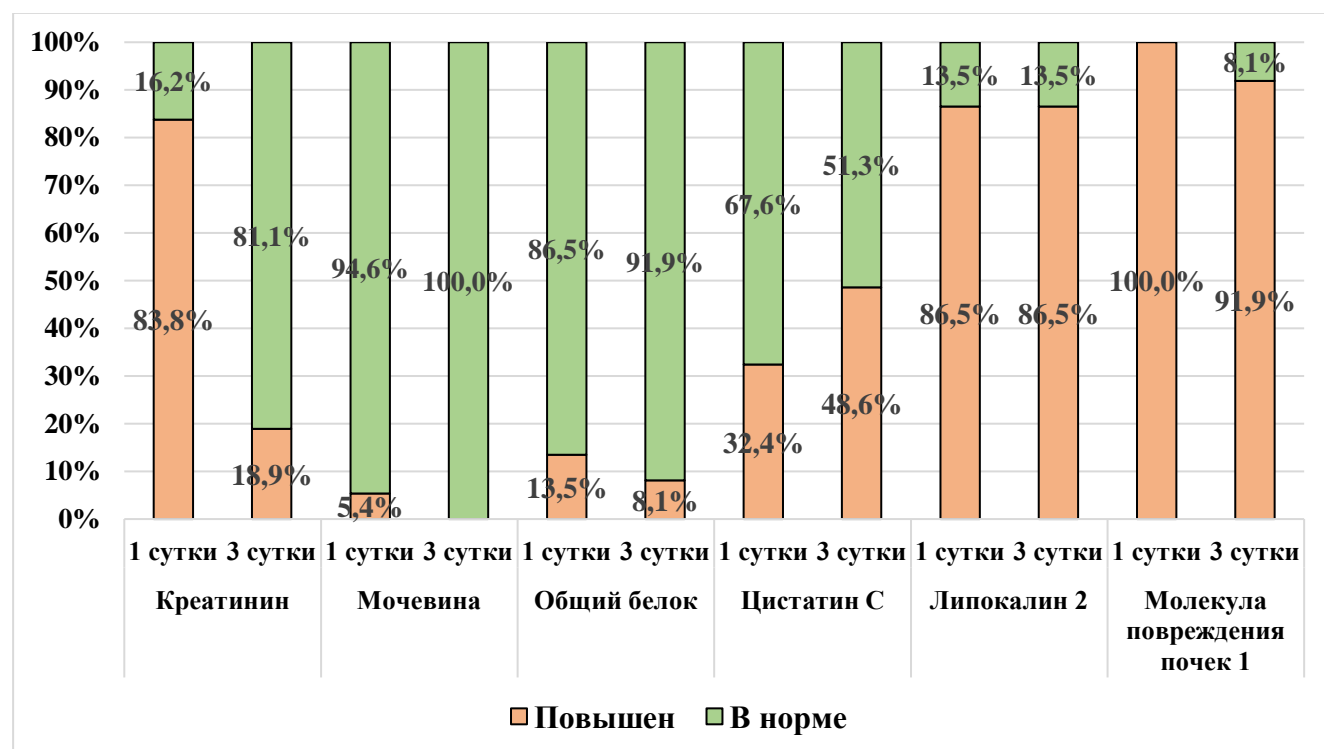


Рисунок 30 – Динамика уровня стандартных маркеров и современных маркеров ОПП у пациентов основной группы, развивших ОПП (n=37)

### 5.1. Динамика уровня цистатина С в сыворотке крови у детей с острыми кишечными инфекциями без развития гемолитико-уремического синдрома

Согласно данным, представленным в таблице (Таблица 16), медиана уровня цистатина С в момент госпитализации при проведении адекватной оральной регидратации на догоспитальном этапе составила 649,02 нг/мл (IQR 460,30 – 798,93 нг/мл), при неадекватной оральной регидратации медиана равна 639,22 нг/мл (IQR 440,73 – 895,76 нг/мл), при отсутствии оральной регидратации -906,38 нг/мл (IQR 604,84 – 1254,23 нг/мл),  $p < 0,001$ .

Таблица 16 – Оценка уровня цистатина С в зависимости от оральной регидратации на догоспитальном уровне у детей с ОКИ (n=270)

Оральная регидратация на догоспитальном уровне	Цистатин С, нг/мл			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
адекватная	649,02	460,30 – 798,93	63	$< 0,001^*$ p отсутствие – адекватная $< 0,001$ p отсутствие – неадекватная $< 0,001$
неадекватная	639,22	440,73 – 895,76	117	
отсутствие	906,38	604,84 – 1254,23	89	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При анализе уровня цистатина С, при поступлении у детей с ОКИ, в зависимости от топки поражения ЖКТ, выявлены статистически значимые различия между гастроэнтеритом и энтеритом ( $p = 0,043$ ). Медиана уровня цистатина С при гастроэнтерите составила 675,99 нг/мл (IQR 494,37 – 1013,26 нг/мл), медиана уровня цистатина С при гастрите – 663,2 нг/мл (IQR 445,01 – 906,01 нг/мл), при энтерите - 598,22 нг/мл (IQR 434,89 – 1163,75 нг/мл). Отмечается тенденция к достоверности различия у детей с ОКИ по типу гастроэнтероколита и гемоколита ( $p = 0,024$ ), при этом медиана уровня цистатина С при гастроэнтероколите составила 724,51 нг/мл (IQR 648,56 – 1015,60 нг/мл), медиана уровня цистатина С при гемоколите – 504,85 нг/мл (IQR 358,78 – 794,57 нг/мл),  $p = 0,024$  (Рисунок 31).

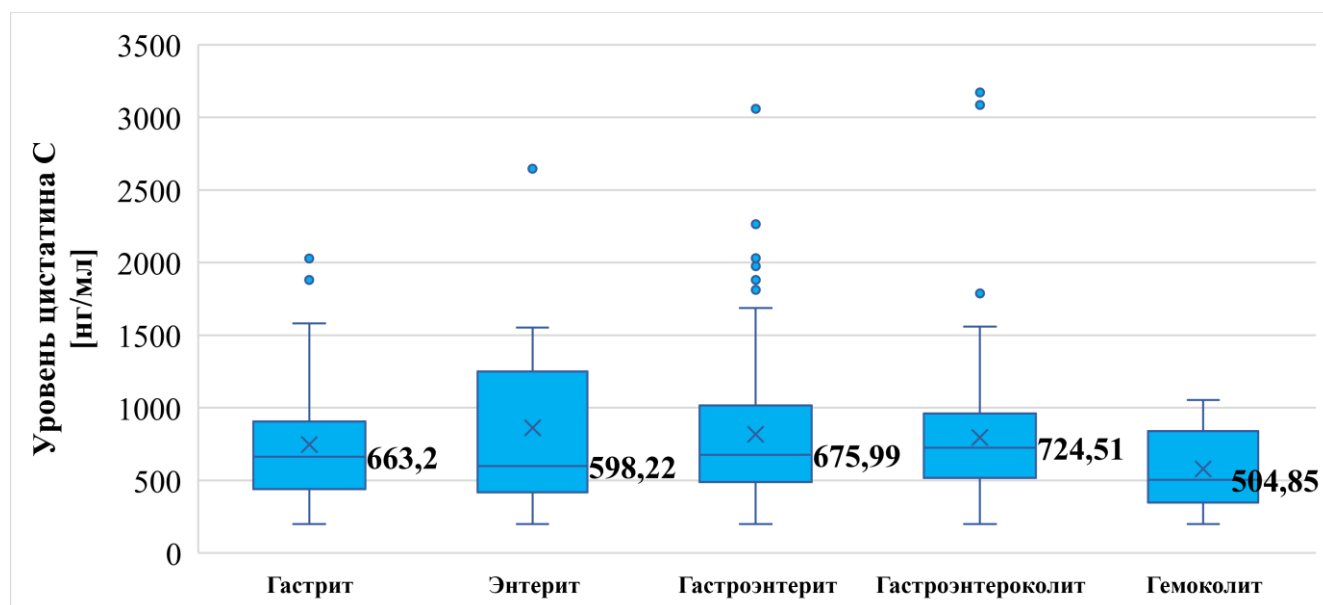


Рисунок 31 – Уровень цистатина С [нг/мл] в сыворотке крови у пациентов с ОКИ в зависимости от топки поражения ЖКТ (n=270)

При оценке уровня цистатина С в зависимости от этиологии выявлена достоверное значимые различия,  $p=0,031$  и его повышение было наиболее выражено при ОКИ вирусной этиологии. Как видно из таблицы (Таблица 17), медиана уровня цистатина С при неустановленной этиологии ОКИ составила 648,04 нг/мл (IQR 434,89 – 901,33 нг/мл), медиана уровня цистатина С при вирусной этиологии ОКИ составила 809,67 нг/мл (IQR 576,03 – 1061,82 нг/мл), а медиана уровня цистатина С при бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии 663,73 нг/мл (IQR 347,73 – 876,67 нг/мл) и 632,35 нг/мл (IQR 596,97 – 904,75 нг/мл), соответственно.

Таблица 17 – Оценка уровня цистатина С в зависимости от этиологии у детей с ОКИ (n=270)

Этиология ОКИ	Цистатин С, нг/мл			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
не установлена	648,04	434,89 – 901,33	125	0,031* P <sub>вирусная – не установлена</sub> = 0,021
вирусная	809,67	576,03 – 1061,82	116	
бактериальная	663,73	347,73 – 876,67	19	
вир.-бакт.	632,35	596,97 – 904,75	10	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Выявлено достоверное повышение ( $p < 0,001$ ) уровня цистатина С у детей, развивших ОПП в остром периоде кишечной инфекции, по сравнению с больными без ОПП. Медиана цистатина С у детей основной группы, развивших ОПП, составила 1189,78 нг/мл (IQR 1053,24 – 1429,15 нг/мл), а в группе сравнения медиана цистатина С 648,04 нг/мл (IQR 440,73 – 873,12 нг/мл) (Рисунок 32).

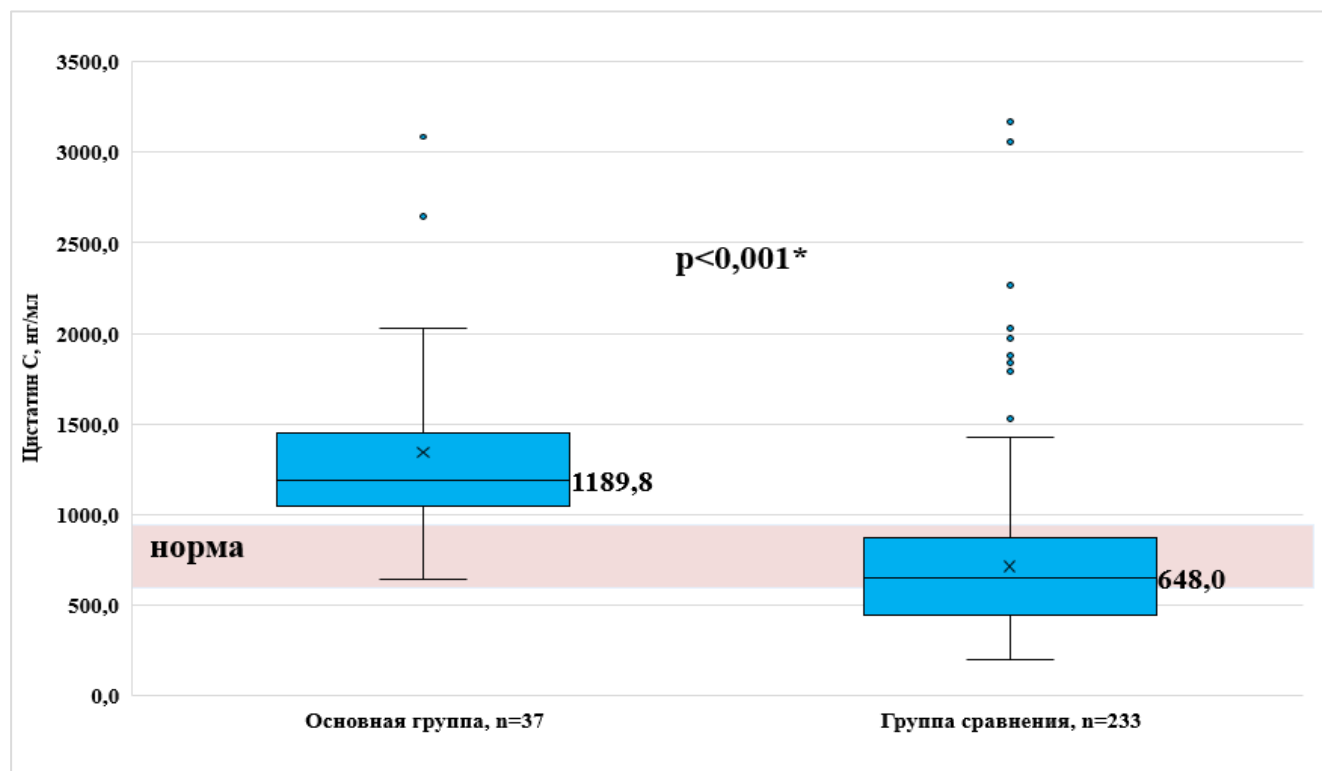


Рисунок 32 – Уровень цистатина С [нг/мл] в сыворотке крови у пациентов с ОКИ основной группы, развивших ОПП, и группы сравнения (n=270)

Значимых различий уровня цистатина С у детей основной группы, развивших ОПП, в зависимости от возраста выявлено не было,  $p=1,0$ . У детей от 1 года до 2 лет 11 месяцев уровень цистатина С был повышен в 5 (35,7%) случаях, оставался в норме в 9 (64,3%), в возрастной группе от 3 до 7 лет повышен у 7 (30,4%) детей и не превышал нормативных показатели у 16 (69,6%), соответственно.

В соответствии с представленной таблицей (Таблица 18), при сравнении уровня цистатина С в крови у детей основной группы с ОПП в динамике достоверно установлено снижение его уровня на 3- сутки госпитализации (1-3 лет  $p=0,002$  и 3-7 лет  $p < 0,001$ ).



Таблица 18 - Динамика сывороточного уровня цистатин С (нг/мл) у детей, развивших ОПП на фоне ОКИ в различных возрастных группах (n=37)

Возрастная группа	Цистатин С в сыворотке крови, нг/мл				p
	1- сутки госпитализации		3-е сутки госпитализации		
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
1 год -2года 11 месяцев (n=14)	1394,01	1132,10 – 1554,99	1005,29	914,65 – 1128,10	0,002*
3-7 лет (n=23)	1163,48	1045,20 – 1377,23	942,00	886,50 – 999,71	< 0,001*
p	0,150		0,091		–

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В результате проведенного ROC-анализа было установлено, что пороговое значение цистатина С для прогнозирования вероятности развития острого повреждения почек составляло 956 нг/мл. Наличие острого повреждения почек прогнозировалось, когда уровень цистатина был выше или равен этому пороговому значению. При этом площадь под ROC-кривой составляла  $0,908 \pm 0,033$ , а 95%-ный доверительный интервал - от 0,842 до 0,973. Модель была статистически значимой (p < 0,001), чувствительность и специфичность - 94,6 и 84,5% соответственно (Рисунок 33).

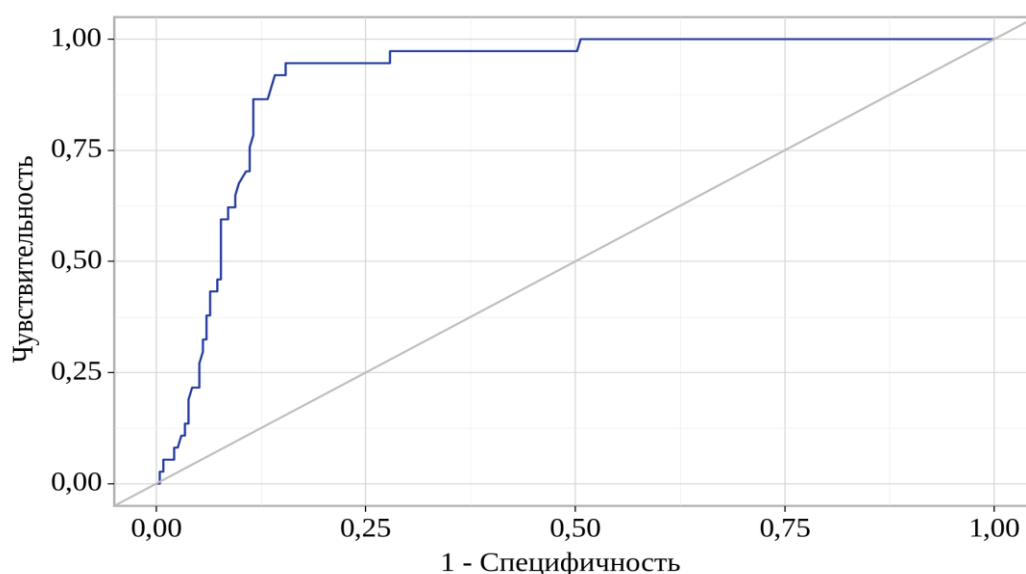


Рисунок 33 - ROC-кривая вероятности развития ОПП при ОКИ у детей, в зависимости от сывороточного уровня цистатина С [нг/мл] в сыворотке крови (n=270)

Таким образом, достоверно определена взаимосвязь неадекватности оральной регидратации и повышения уровня цистатина С. Выявлено повышение среднего уровня цистатина С у детей с ОПП в остром периоде кишечной инфекции, чаще при поражении верхних отделов ЖКТ и при вирусной этиологии ОКИ. Высокая чувствительность и специфичность модели ROC-кривой цистатина С позволяет использовать данный маркер при прогнозе развития ОПП у детей с ОКИ без развития ГУСа.

## 5.2. Динамика уровня липокалина -2 в сыворотке крови у детей с острыми кишечными инфекциями без развития гемолитико-уремического синдрома

Медиана уровня Липокалина-2 не имела достоверных различий в зависимости от степени регидратации и составила: при адекватной оральной регидратации на догоспитальном этапе составила 56,10 нг/мл (IQR 30,95 – 86,85 нг/мл), при неадекватной оральной регидратации 58,20 нг/мл (IQR 34,60 – 108,90 нг/мл), при отсутствии оральной регидратации 67,80 нг/мл (IQR 28,20 – 137,33 нг/мл),  $p=0,254$  (Рисунок 34).

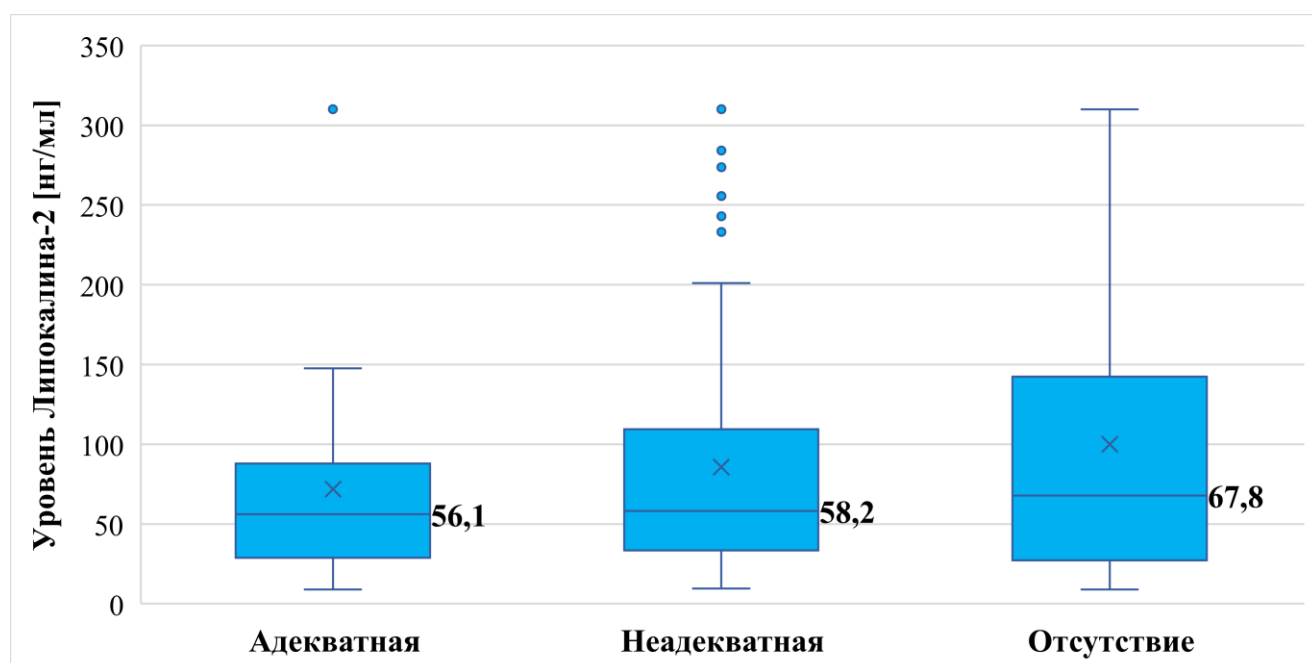


Рисунок 34 – Уровень липокалина-2 в зависимости от оральной регидратации на догоспитальном этапе у детей с ОКИ (n=270)

При анализе уровня липокалина-2 при поступлении у детей с ОКИ, в зависимости от топики поражения ЖКТ, не удалось выявить статистически значимых различий ( $p = 0,803$ ), медиана уровня липокалина-2 при гастроэнтерите составила 62,03 нг/мл (IQR 32,62 – 109,58 нг/мл), при гастрите -53,70 нг/мл (IQR 30,30 – 129,55 нг/мл), медиана уровня липокалин-2 при энтерите 98,10 нг/мл (IQR 32,24 – 170,70 нг/мл), при гастроэнтероколите - 60,90 нг/мл (IQR 648,56 – 1015,60 нг/мл) и гемоколите медиана уровня липокалина-2 - 31,77 – 111,50 нг/мл (IQR 25,95 – 97,12 нг/мл),  $p=0,024$  (Таблица 19).

Таблица 19 – Уровень липокалина-2 в зависимости от топики поражения ОКИ (n=270)

Топика поражения при ОКИ	Липокалин-2, нг/мл			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
гастрит	53,70	30,30 – 129,55	62	0,803
энтерит	98,10	32,24 – 170,70	13	
гастроэнтерит	62,03	32,62 – 109,58	118	
гастроэнтероколит	60,90	31,77 – 111,50	51	
гемоколит	54,09	25,95 – 97,12	26	

Не было выявлено статистически значимых различий ( $p = 0,818$ ) при сравнении уровней содержания липокалина-2 в зависимости от этиологии ОКИ. Как представлено на рисунке (Рисунок 35), медиана уровня липокалина-2 при ОКИ неустановленной этиологии составила 63,86 нг/мл (IQR 34,60 – 128,70 нг/мл), при ОКИ вирусной этиологии - 59,03 нг/мл (IQR 28,43 – 115,65 нг/мл), а при ОКИ бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии 56,30 нг/мл (IQR 21,66 – 100,30 нг/мл) и 62,47 нг/мл (IQR 44,80 – 92,15 нг/мл), соответственно.

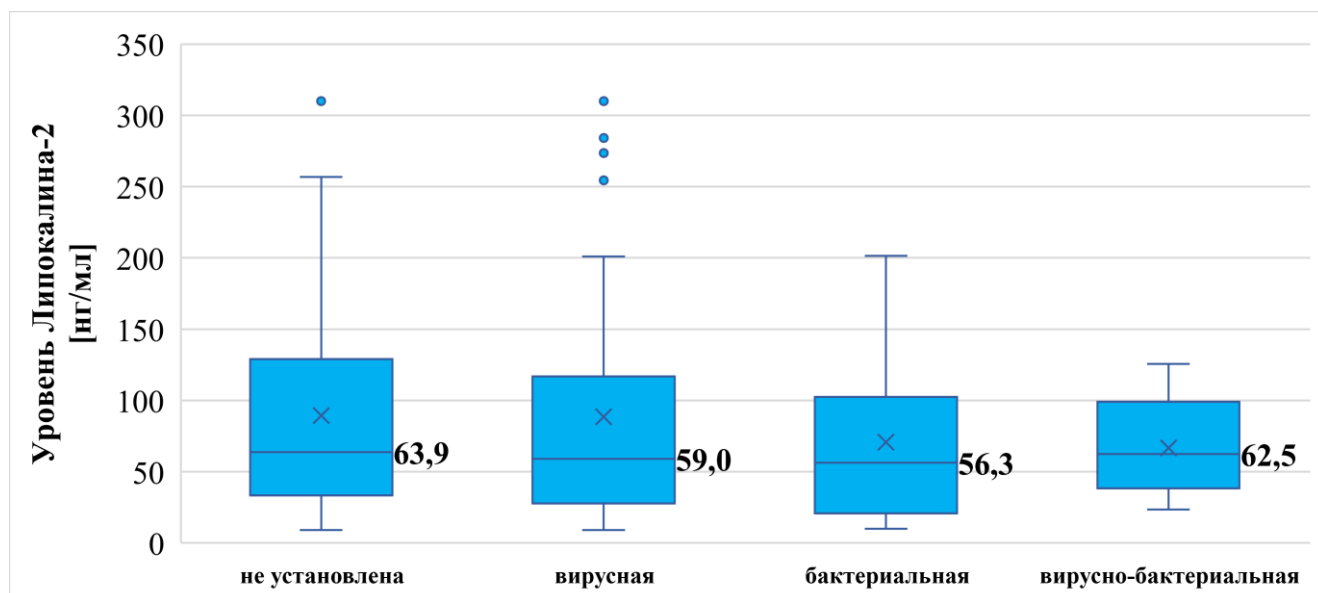


Рисунок 35 – Уровень липокалина-2 в зависимости от этиологии ОКИ (n=270)

Уровень липокалина -2 у детей с ОПП при госпитализации был достоверно выше, чем в группе сравнения,  $p < 0,001$ . Медиана уровня липокалина-2 у детей основной группы, развивших ОПП, составила 170,70 нг/мл (IQR 141,30 – 284,10 нг/мл), а в группе сравнения 54,25 нг/мл (IQR 25,80 – 97,50 нг/мл) (Рисунок 36).

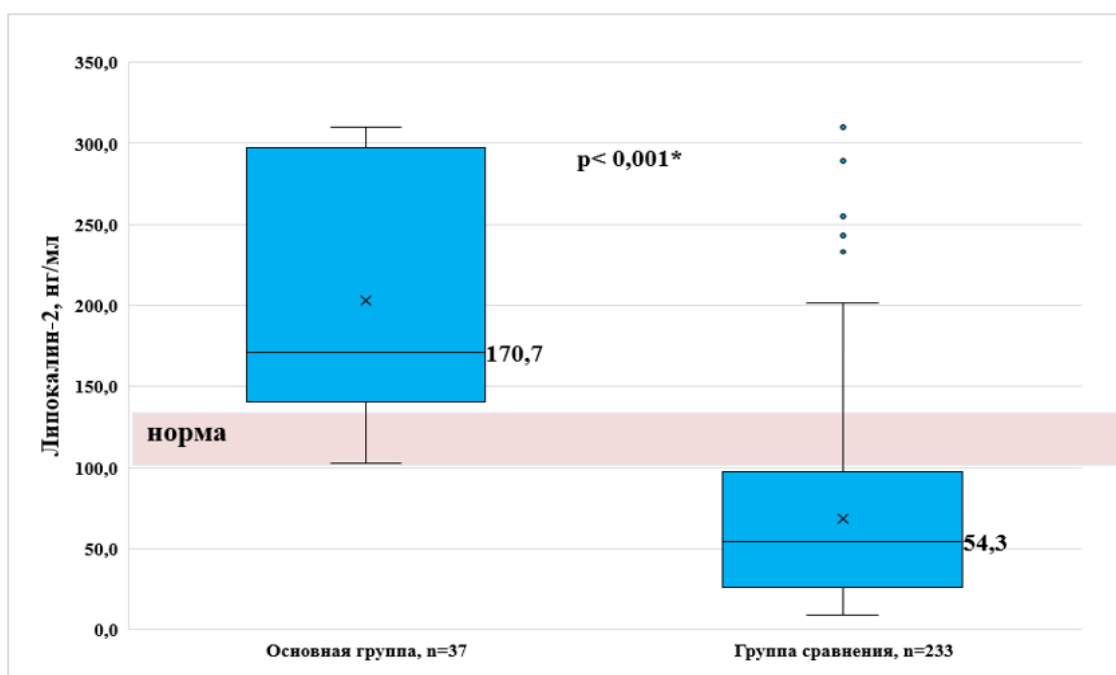


Рисунок 36 – Уровень липокалина-2 [нг/мл] в сыворотке крови у пациентов с ОКИ основной группы, развивших ОПП, и группы сравнения (n=270)

Частота повышения уровня липокалина-2 у детей с ОПП на фоне кишечной инфекции значимо не различалась в возрастных подгруппах 1 года-2 лет 11 месяцев и 3-7 лет и составила 12 (85,7%) и 20 (87%), соответственно,  $p=1,0$ .

В динамике заболевания уровень липокалина-2 у детей с ОПП не имел существенных изменений, сохраняясь повышенным у детей обеих возрастных групп между первыми и третьими сутками госпитализации ( $p=1,0$  и  $p=0,987$ , соответственно) (Таблица 20).

Таблица 20 - Динамика уровня липокалина-2 в сыворотке крови у пациентов основной группы, развивших ОПП при ОКИ в различных возрастных группах (n=37)

Возрастная группа	Липокалин-2 в сыворотке крови, нг/мл				p
	1- сутки госпитализации		3-е сутки госпитализации		
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
1 год -2года 11 месяцев (n=14)	166,05	139,80 – 303,52	185,53	141,90 – 287,75	1,000
3-7 лет (n=23)	170,70	143,25 – 265,20	156,90	140,55 – 271,95	0,987
p	0,862		0,801		–

Согласно результатам статистического анализа, пороговый сывороточный уровень липокалина-2 составил 136,2 нг/л, а развитие ОПП прогнозировалось при показателях выше или равном указанному значению. Полученная площадь под ROC-кривой была равна  $0,950 \pm 0,025$ , 95%-й ДИ: 0,901-1,000, что свидетельствует о статистической значимости модели ( $p < 0,001$ ). Модель показала чувствительность 86,5% и специфичность 93,1% (Рисунок 37).

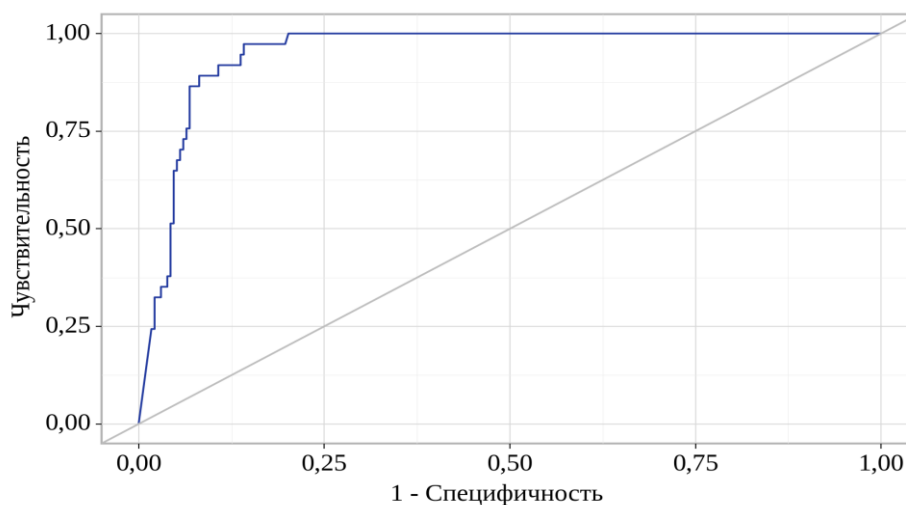


Рисунок 37 – ROC-кривая, характеризующая вероятность развития ОПП у пациентов основной группы, в зависимости от уровня липокалина-2 [нг/мл] в сыворотке крови (n=270)

Таким образом, уровень липокалина-2 в 2-3 раза выше у детей с ОКИ, развивших ОПП, чем в группе сравнения. При этом он не зависит от адекватности оральной регидратации на догоспитальном этапе, возраста пациента, топики поражения и возбудителя ОКИ. Высокая чувствительность и специфичность полученной модели ROC-кривой Липокалина-2 позволяет предложить данный показатель в качестве потенциального маркера развития ОПП у детей с ОКИ без развития ГУСа.

### 5.3. Динамика уровня молекулы повреждения почек -1 в моче у детей с острыми кишечными инфекциями без развития гемолитико-уремического синдрома

Согласно данным, представленным в таблице (Таблица 21), медиана уровня молекулы повреждения- 1 в моче (uKIM-1) при адекватной оральной регидратации на догоспитальном этапе составила 490,24 пг/мл (IQR 186,02 – 685,38 пг/мл), а медиана соотношения молекулы повреждения почек -1 к креатинину мочи (uKIM-1 /uCr) - 86,67 пг/мл (IQR 48,10 – 210,74 пг/мл), при неадекватной оральной регидратации медиана уровня uKIM-1 равна 619,01 пг/мл (IQR 294,56 – 946,55 пг/мл), медиана соотношения uKIM-1 /uCr - 124,94 пг/мл (IQR 70,04 – 200,49 пг/мл), при отсутствии оральной регидратации медиана уровня uKIM-1 - 1630,72 пг/мл (IQR 634,00 – 2665,92 пг/мл), медиана соотношения uKIM-1 /uCr - 182,27 пг/мл (IQR 101,16 – 328,74 пг/мл),  $p < 0,001$ .

Таблица 21 – Уровень молекулы повреждения почек 1 в моче и его соотношение к креатинину мочи, в зависимости от оральной регидратации на догоспитальном уровне у детей с ОКИ (n=270)

Оральная регидратация на догоспитальном уровне	Молекула повреждения почек 1 (uKIM-1), пг/мл			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
адекватная	490,24	186,02 – 685,38	63	< 0,001* P <sub>отс. – адекв.</sub> < 0,001 P <sub>отс. – неадекв.</sub> < 0,001
неадекватная	619,01	294,56 – 946,55	117	
отсутствие	1630,72	634,00 – 2665,92	89	
	Соотношение молекулы повреждения почек 1 к креатинину в моче (uKIM-1 /uCr), пг/мг			
адекватная	86,67	48,10 – 210,74	63	< 0,001* P <sub>отс. – адекв.</sub> < 0,001 P <sub>отс. – неадекв.</sub> = 0,003
неадекватная	124,94	70,04 – 200,49	117	
отсутствие	182,27	101,16 – 328,74	89	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При анализе уровня  $uKIM-1$  и  $uKIM-1 / uCr$  при поступлении у детей с ОКИ, в зависимости от топики поражения, нам не удалось выявить значимых различий ( $p=0,214$ ,  $p=0,204$  соответственно). Медиана  $uKIM-1$  при гастроэнтерите составила 681,84 пг/мл (IQR 291,72 – 1479,80 пг/мл), медиана  $uKIM-1$  при гастрите равна 695,24 пг/мл (IQR 423,43 – 1334,54 пг/мл), медиана  $uKIM-1$  при энтерите - 796,00 пг/мл ( IQR 482,64 – 2305,76 пг/мл), медиана  $uKIM-1$  при гастроэнтероколите - 653,52 пг/мл (IQR 216,20 – 1447,76 пг/мл) и медиана  $uKIM-1$  при гемоколите - 448,36 пг/мл (IQR 138,32 – 733,60 пг/мл),  $p=0,214$  (Рисунок 38).

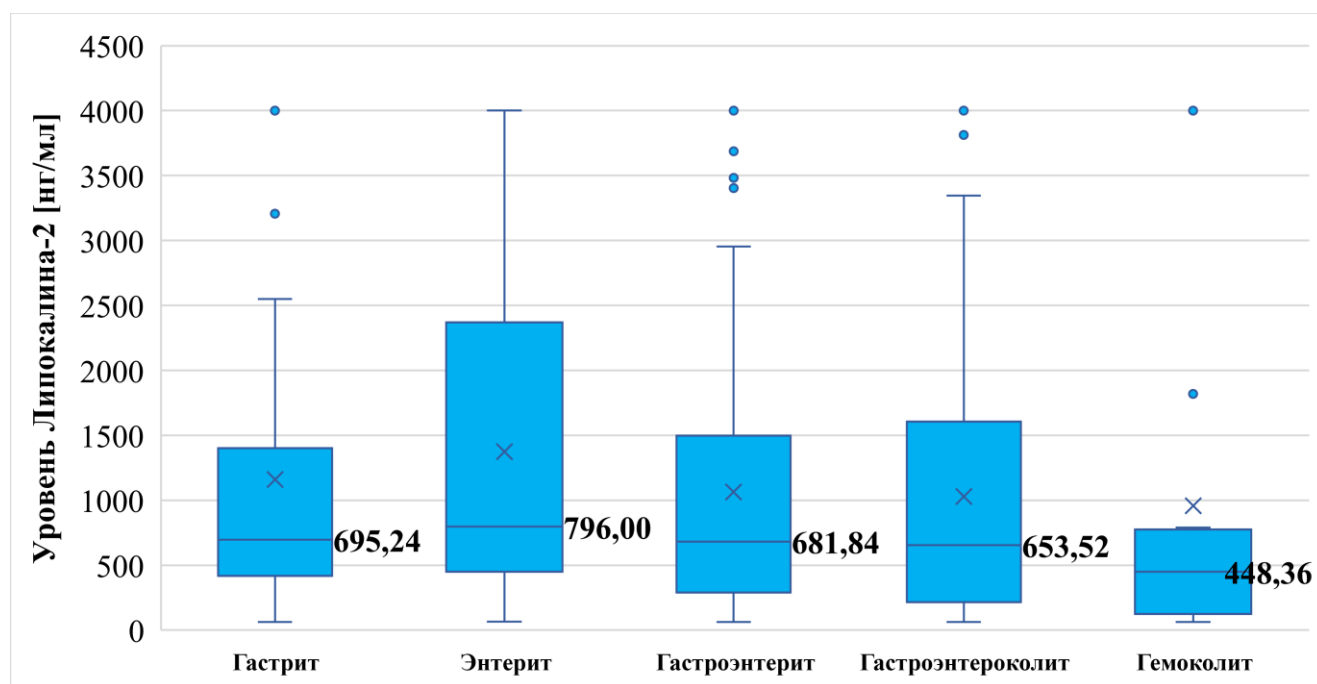


Рисунок 38 – Уровень молекулы повреждения почек 1 ( $uKIM-1$ ) в моче у детей с ОКИ в зависимости от топики поражения ЖКТ ( $n=270$ )

Согласно полученным данным, указанным в таблице (Таблица 22), наблюдаются следующие показатели: Медиана соотношения молекулы повреждения почек 1 к креатинину мочи ( $uKIM-1 / uCr$ ) при гастроэнтерите -149,55 пг/мл (IQR 80,60 – 249,20 пг/мл), при гастрите - 161,12 пг/мл (IQR 76,99 – 257,06 пг/мл), при энтерите -185,35 пг/мл (IQR 56,49 – 311,83 пг/мл), при гастроэнтероколите -100,02 пг/мл (IQR 50,55 – 238,56 пг/мл) и медиана  $uKIM-1$  при гемоколите - 97,44 пг/мл (IQR 54,87 – 167,16 пг/мл),  $p=0,204$ .

Таблица 22 – Уровень соотношения молекулы повреждения почек 1 в моче к креатинину мочи в зависимости от топики поражения ОКИ (n=270)

Топика поражения ОКИ	Соотношение молекулы повреждения почек 1 к креатинину в моче (uKIM-1 /uCr), пг/мг			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
гастрит	161,12	76,99 – 257,06	62	0,204
энтерит	185,35	56,49 – 311,83	13	
гастроэнтерит	149,55	80,60 – 249,20	118	
гастроэнтероколит	100,02	50,55 – 238,56	51	
гемоколит	97,44	54,87 – 167,16	26	

Как видно из таблицы (Таблица 23 ), при сопоставлении данных уровня uKIM-1нг/мл и uKIM-1 /uCr пг/мл при различной этиологии ОКИ, нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,623, p = 0,56, соответственно).

Таблица 23 – Уровень молекулы повреждения почек-1 в моче и ее соотношение к креатинину мочи в зависимости от этиологии ОКИ (n=270)

Этиология ОКИ	Молекула повреждения почек 1 (uKIM-1), пг/мл			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
не установлена	626,64	268,10 – 1326,04	125	0,623
вирусная	704,92	369,01 – 1588,16	116	
бактериальная	592,60	315,72 – 807,97	19	
вирусно-бактериальная	535,44	237,85 – 1072,10	10	
	Соотношение молекулы повреждения почек 1 к креатинину в моче (uKIM-1 /uCr), пг/мг			
не установлена	131,30	59,52 – 238,21	125	0,560
вирусная	159,87	80,68 – 257,43	116	
бактериальная	94,18	33,01 – 235,15	19	
вирусно-бактериальная	121,36	85,06 – 215,32	10	



В таблице (Таблица 24) отражено, что уровень молекулы повреждения почек-1 у детей основной группы с ОПП в 37 (100%) случаях уже при поступлении был статистически значимо выше, чем в группе сравнения без ОПП – у 205 (88%) пациентов,  $p = 0,026$ . При этом повышение уровня молекулы повреждения почек - 1 было выявлено во всех случаях развития ОПП на фоне кишечной инфекции.

Таблица 24 - Уровень молекулы повреждения почек-1 в моче (uKIM-1) у пациентов с ОКИ основной группы с ОПП и группы сравнения (n=270)

Маркер ОПП	Основная группа с ОПП (n=37)	Группа сравнения (n=233)	p
uKIM-1 в норме	0 (0%)	28 (12%)	0,026*
uKIM-1 повышен	37 (100%)	205 (88%)	

Уровень молекулы повреждения почек-1 у детей с ОПП при госпитализации также был достоверно выше, чем в группе сравнения,  $p < 0,026$ . Медиана молекулы повреждения почек-1 у детей основной группы, развивших ОПП, составила 889,94 пг/мл (IQR 569,76 – 2060,72 пг/мл), а в группе сравнения - 627,52 пг/мл (IQR 284,95 – 1358,80 пг/мл) (Рисунок 39).

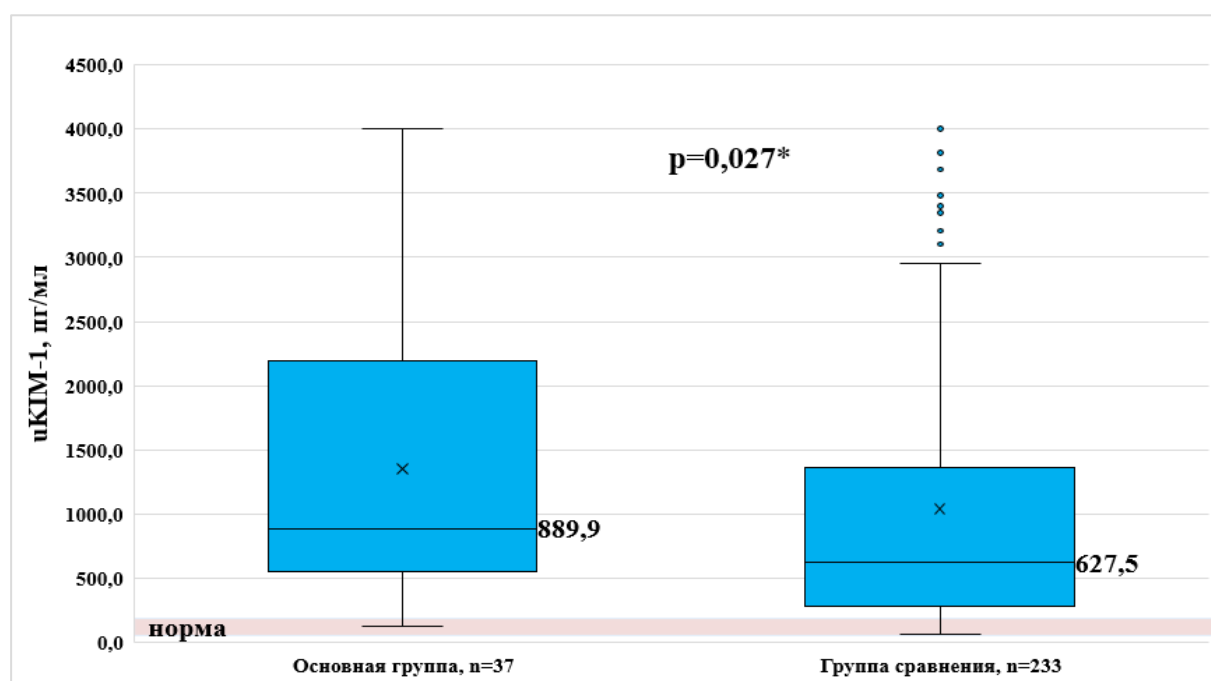


Рисунок 39 – Уровень молекулы повреждения почек-1 [пг/мл] в сыворотке крови у пациентов с ОКИ основной группы с ОПП и группы сравнения (n=270)

Проведенный анализ показал, что уровень молекулы повреждения почек-1 в моче у детей основной группы с ОПП в динамике заболевания достоверно не менялся и оставался повышенным как на 1-е, так и на 3-е сутки заболевания ( $p=0,266$  и  $0,425$ , соответственно), (Таблица 25).

Таблица 25 - Динамика уровня молекулы повреждения почек-1 в моче у пациентов основной группы, развивших ОПП при ОКИ в различных возрастных группах ( $n=37$ )

Возрастная группа	Молекула повреждения почек-1 в моче, пг/мл				p
	1- сутки госпитализации		3-е сутки госпитализации		
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
1год -2года 11 месяцев (n=14)	1122,52	771,52 – 1938,32	1165,20	406,46 – 1840,84	0,345
3-7 лет (n=23)	662,80	453,32 – 2338,56	1089,44	378,12 – 1420,88	0,540
p	0,266		0,425		–

Как видно на рисунке (Рисунок 40), пороговое значение показателя уровня uKIM-1 составило 541,84 пг/мл. Наличие ОПП прогнозировалось, когда уровень uKIM-1 был выше или равен этому значению. Однако низкая специфичность (43,3%), несмотря на высокую чувствительность (78,4%) данной модели, не позволяют рекомендовать изолированное исследование уровня uKIM-1 для диагностики ОПП у детей с ОКИ в остром периоде заболевания.

Аналогичные данные были получены для показателя соотношения уровня uKIM-1/uCr в моче - пороговое значение составило 260,572 пг/мл, при площади под ROC-кривой  $0,551 \pm 0,050$  с 95% ДИ: 0,454 – 0,648, и ( $p = 0,318$ ). Установлена низкая чувствительность (25,3%) и высокая специфичность (91,9%), что не позволяет рекомендовать их изолированное использование для прогнозирования развития ОПП при ОКИ у детей.

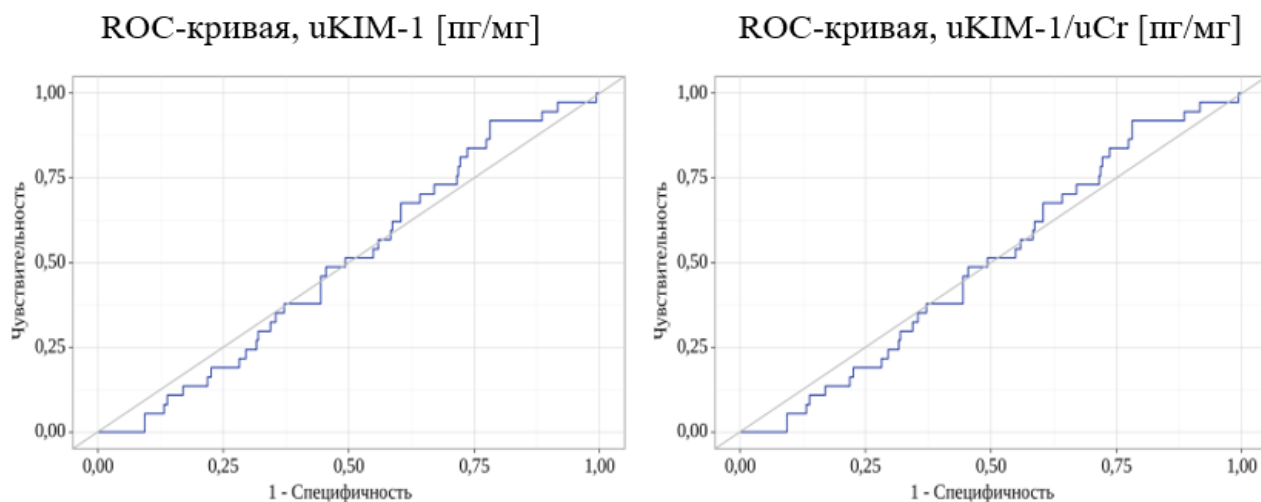


Рисунок 40 – ROC-кривая, характеризующая вероятность развития ОПП при ОКИ у детей в зависимости от уровня uKIM-1 и uKIM-1 /uCr (n=270)

Таким образом, было выявлено повышение среднего уровня молекулы повреждения почек-1 во всех случаях развития ОПП на фоне кишечной инфекции. Определена достоверная связь между неадекватной оральной регидратацией и высоким уровнем KIM-1 в моче. У детей с ОКИ, развивших ОПП, не было выявлено статистически значимых различий по возрасту, топике поражения и этиологии ОКИ. Низкая чувствительность и специфичность модели ROC-кривой KIM-1 не позволяет рекомендовать нам данный маркер для изолированного использования прогнозирования развития ОПП при ОКИ у детей.

#### **5.4. Корреляционный анализ новых маркеров со стандартными у детей с острыми кишечными инфекциями без развития гемолитико-уремического синдрома**

Диагностическая и прогностическая значимость маркеров ОПП у детей с ОКИ средней степени тяжести без развития ГУСа нуждается в уточнении и формировании доказательной базы целесообразности их использования в клинической практике.

Нами выполнен корреляционный анализ взаимосвязи стандартных показателей и маркеров ОПП у детей с ОКИ. При оценке корреляционной связи, между СКФ по «прикроватной» формуле Шварца 2009г и уровнем цистатина С в сыворотке крови, уровнем мочевины и цистатина С, также уровнем креатинина и цистатина С была установлена слабая прямая корреляционная связь. При оценке корреляции уровня протеинурии и цистатина С достоверная связь отсутствовала.

При использовании формулы Шварца 2009 года для оценки показателя СКФ была установлена слабая обратная связь с уровнем липокалина-2, уровнем креатинина и протеинурией. Одновременно, между уровнем мочевины и липокалина-2 была выявлена умеренная прямая корреляционная связь.

При оценке корреляции уровня СКФ по «прикроватной» формуле Шварца 2009г и уровня КИМ-1 в моче, уровня мочевины в сыворотке крови и уровня КИМ-1 в моче, уровня креатинина крови уровня КИМ-1 в моче, протеинурии и уровня КИМ-1 в моче была установлена слабая обратная корреляционная связь (Таблица 26).

Таблица 26 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи стандартных показателей и маркеров ОПШ у детей с ОКИ (n=270)

Показатели корреляционного анализа	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Сила связи по шкале Чеддока	p
Корреляции между цистатином С и стандартными маркерами:			
СКФ по «прикроватной» формуле Шварца 2009г [мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ]	-0,298	Слабая	< 0,001*
Мочевина [ммоль/л]	0,227	Слабая	< 0,001*
Креатинин [мкмоль/л]	0,256	Слабая	< 0,001*
uPro [г/л]	0,086	Нет связи	0,120
Корреляции между липокалином-2 и стандартными маркерами:			
СКФ по «прикроватной» формуле Шварца 2009г [мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ]	-0,293	Слабая	< 0,001*
Мочевина [ммоль/л]	0,397	Умеренная	< 0,001*
Креатинин [мкмоль/л]	0,281	Слабая	< 0,001*
uPro[г/л]	0,188	Слабая	< 0,001*
Корреляции между молекулой повреждения почек-1 и стандартными маркерами:			
СКФ по «прикроватной» формуле Шварца 2009г [мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ]	-0,114	Слабая	0,041*
Мочевина [ммоль/л]	0,274	Слабая	< 0,001*
Креатинин [мкмоль/л]	0,125	Слабая	0,024*
uPro [г/л]	0,199	Слабая	< 0,001*

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Таким образом, определена прямая связь между стандартными и современными маркерами ОПП при увеличении уровня ранних маркеров липокалина-2, цистатина С в сыворотке крови и молекулы повреждения почек-1 в моче будет нарастать величина стандартных показателей.

### **5.5. Резюме по главе 5**

Таким образом, для своевременной диагностики ренальных нарушений при ОКИ у детей наиболее обоснована оценка уровня цистатина С и липокалина-2 в сыворотке крови. В ходе исследования определена достоверная связь неадекватности оральной регидратации и повышения уровня данных маркеров. Выявлено увеличение среднего показателя цистатина С у пациентов с ОПП в остром периоде кишечной инфекции, чаще при поражении верхних отделов ЖКТ и при вирусной этиологии ОКИ. У детей с ОКИ, частота развивших ОПП не имела достоверных различий в возрастных группах. Высокая чувствительность и специфичность цистатина С и липокалина -2, подтвержден моделью ROC-кривой, что позволяет использовать в качестве прогностических маркеров развития ОПП у детей с ОКИ без развития ГУСа. В то же время, несмотря на достоверную связь между неадекватной оральной регидратацией и высоким уровнем КИМ-1 в моче, повышение данного показателя уже при поступлении был статистически значимо выше в группе сравнения без ОПП и было выявлено у всех пациентов, развивших ОПП на фоне кишечной инфекции вне зависимости от ее топики и этиологии. Низкая чувствительность и специфичность модели ROC-кривой КИМ-1 не позволяет рекомендовать нам данный маркер для изолированного использования прогнозирования развития ОПП при ОКИ у детей. Корреляционный анализ позволил доказать прямую корреляционную связь между стандартными и современными маркерами ОПП у детей с ОКИ, что дает основание их применения в ранней диагностике ОПП.

## ГЛАВА 6. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ БЕЗ РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Доказано, что пациенты перенесшие ОПП, находятся в группе риска развития хронической болезни почек. Поэтому определение факторов риска и раннее выявление маркеров повреждения почек при ОКИ, является актуальным для последующей своевременной коррекции терапии и профилактики хронической болезни почек у детей.

### 6.1. Характеристика факторов риска развития острого повреждения почек у детей с острой кишечной инфекцией средней степени тяжести

Для определения факторов риска развития острого повреждения почек у детей при ОКИ средней степени тяжести, без развития ГУСа, проведен анализ половозрастных характеристик сравниваемых групп больных. Установлено, что ОПП при ОКИ достоверно чаще развивались у детей дошкольного возраста - у 23 (62%),  $p=0,021$ , преимущественно у девочек - у 16 (69,6% , а среди детей раннего возраста – у мальчиков 10 ( 71,4%),  $p=0,059$  (Таблица 27).

Таблица 27 – Половозрастная характеристика пациентов с ОКИ, развивших ОПП (n=37)

Пол	Возрастная группа		p
	1 год -2 года 11 месяцев	3-7 лет	
Девочки	4 (28,6%)	16 (69,6%)	0,021*
Мальчики	10 (71,4%)	7 (30,4%)	
p	0,059		

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В основной группе детей, развивших ОПП, достоверно чаще ( $p=0,029$ ) встречались госпитализированные на 2-й день заболевания - 20 (54,1%), на 3-й день - 12 (32,4%), что вероятно свидетельствует о более ярких клинических проявлениях заболевания. А на 4-й день - только у 5 (13,5%) пациентов (Рисунок 41).

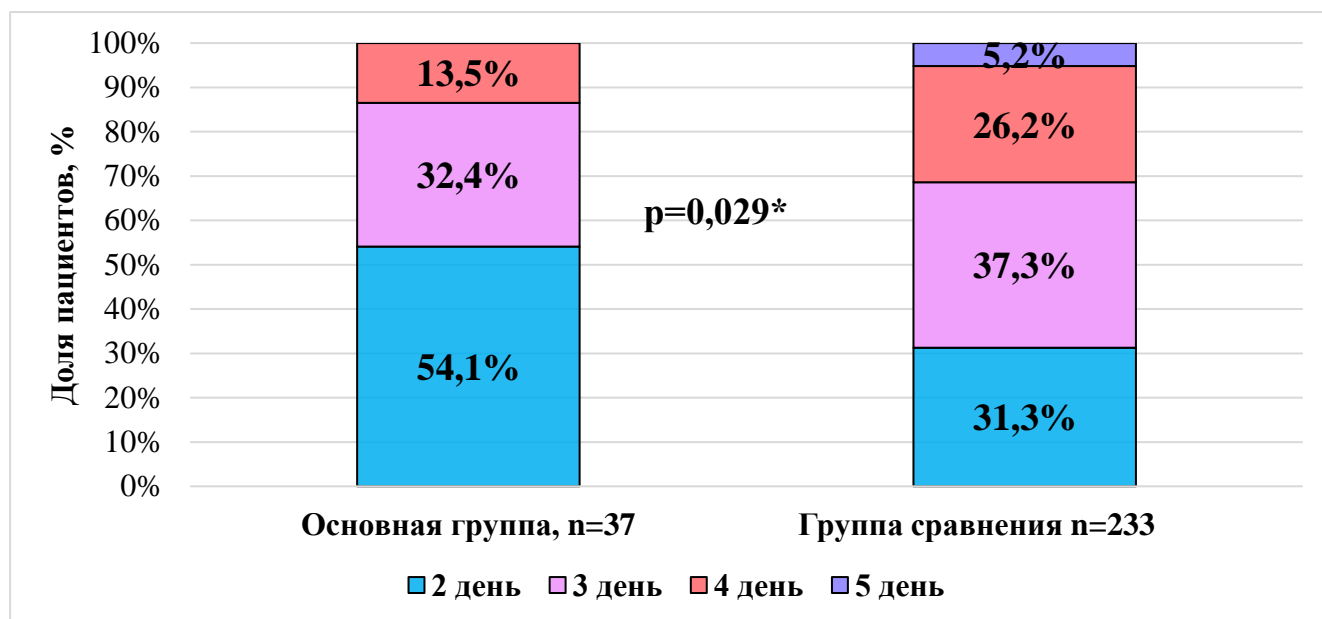


Рисунок 41 – Распределение госпитализированных пациентов с ОКИ, развивших ОПП и без ОПП, в зависимости от сроков госпитализации (n=270)

Как видно из таблицы (Таблица 28), значимых различий по срокам госпитализации у детей с ОКИ, развивших ОПП не было ( $p=0,926$ ). На 2-е сутки заболевания госпитализировано 8 (57,1%) детей раннего возраста и 12 (52,2%) дошкольного возраста. На 3-е сутки болезни 4 (28,6%) и 8 (34,8%), соответственно. Доля пациентов с 1-3 лет, поступивших на 4 сутки заболевания, составила 2 (14,3%) детей, а с 3 -7 лет- 3 (13,0%).

Таблица 28 – Распределение госпитализированных пациентов с ОКИ, развивших ОПП, по возрасту в зависимости от сроков госпитализации (n=37)

День болезни при госпитализации	Возрастная группа		p
	1 год -2 года 11 месяцев	3-7 лет	
2 день	8 (57,1%)	12 (52,2%)	0,926
3 день	4 (28,6%)	8 (34,8%)	
4 день	2 (14,3%)	3 (13,0%)	

Несмотря на то, что статистически значимых различий при анализе адекватности оральной регидратации на догоспитальном этапе у детей основной группы установлено не было ( $p=0,208$ ), обращало на себя внимание полное отсутствие пероральной регидратации у 16

(43,2%), неадекватная оральная регидратация у 16 (43,2%) детей с ОКИ, в дальнейшем развивших острое повреждение почек (Рисунок 42).

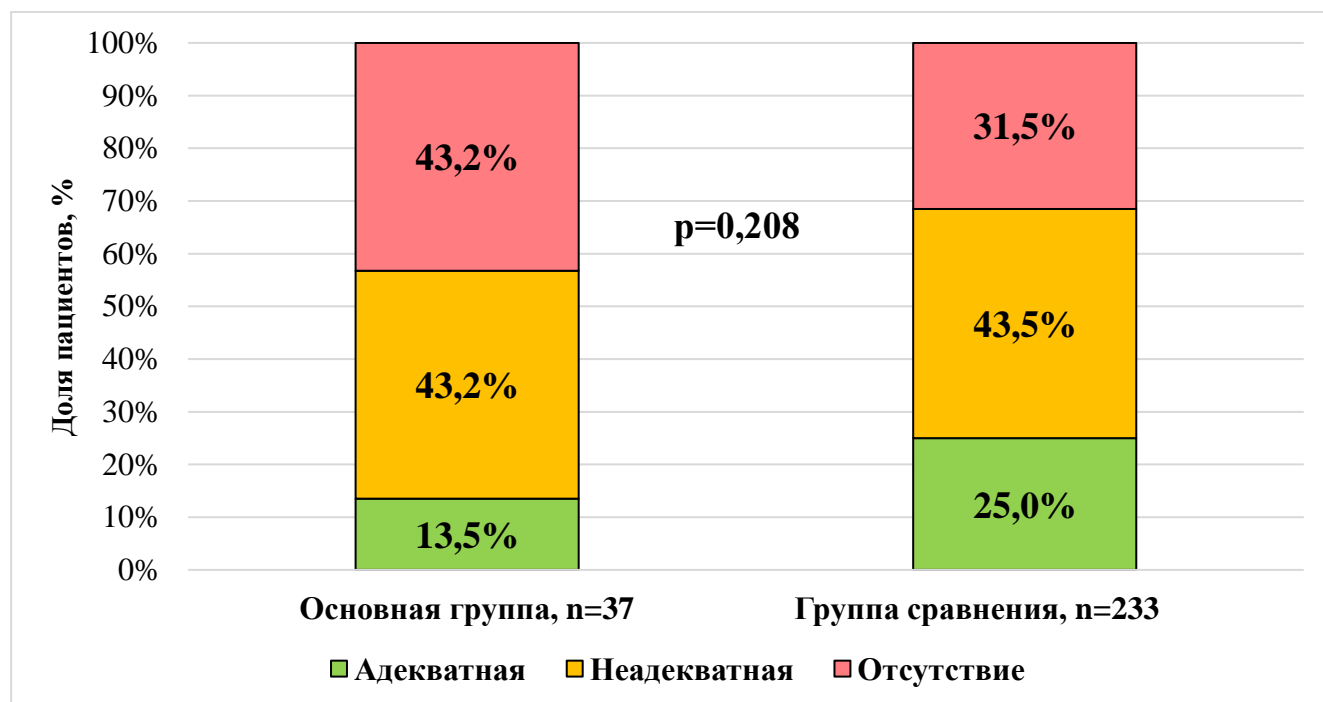


Рисунок 42 – Оценка адекватности пероральной регидратации пациентов с ОКИ основной группы, развивших ОПП и группы сравнения (n=270)

Частота развития ОПП не имела достоверной связи с выраженностью эксикоза ( $p=0,125$ ). Вторая степень дегидратации встречалась чаще у детей обеих групп: как в основной группе, развивших ОПП, так и в группе сравнения - 29 (78,4%) и 153 (65,7%) пациентов, соответственно. Первая степень дегидратации регистрировалась у 8 (21,6%) детей основной группы, развивших ОПП и 80 (34,3%) пациентов в группе сравнения. (Таблица 29).

Таблица 29 – Распределение пациентов с ОКИ по степени дегидратации (n=270)

Степень дегидратации по шкале CDS	Основная группа-больные, развившие ОПП (n=37)	Группа сравнения - больные без развития ОПП (n=233)	p
1 степень	8 (21,6%)	80 (34,3%)	0,125
2 степень	29 (78,4%)	153 (65,7%)	



Как видно на рисунке (Рисунок 43), несмотря на отсутствие достоверно значимых различий между возрастными группами у детей с ОКИ, развивших ОПП, и степенью дегидратации ( $p=0,123$ ), вторая степень эксикоза регистрировалась у большей доли пациентов как в группе раннего возраста 13 (92,9%), так и дошкольного возраста 16 (69,6%).

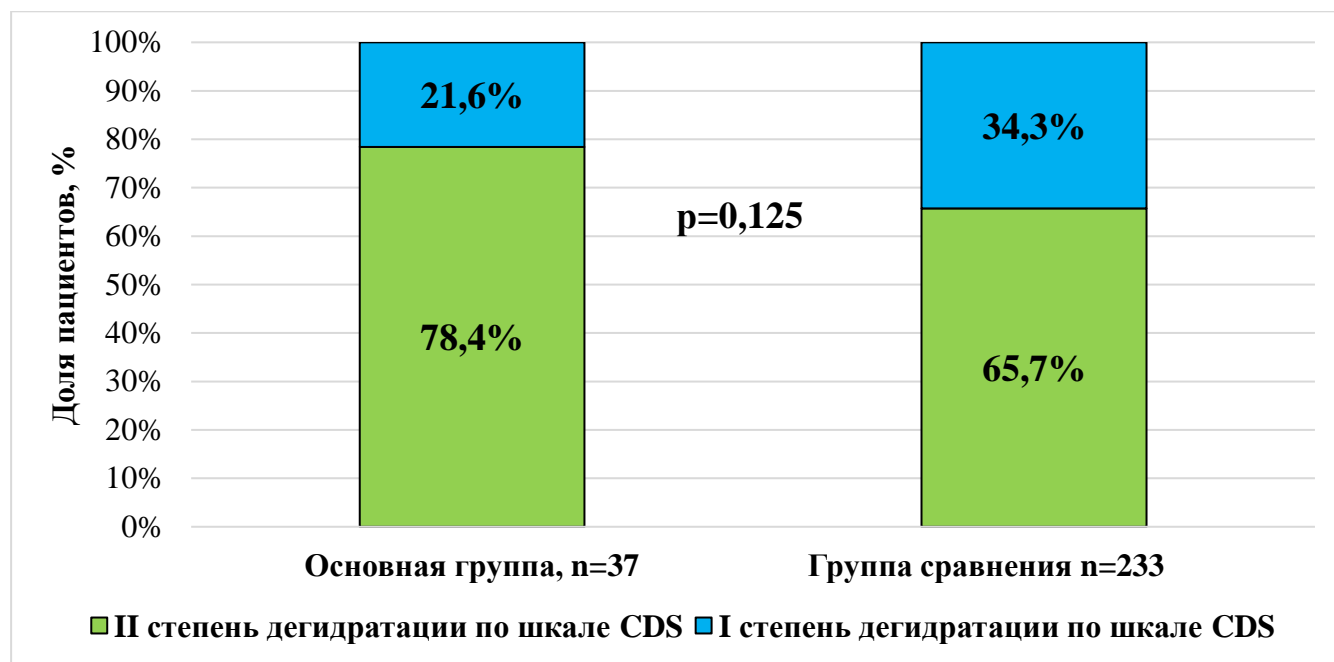


Рисунок 43 – Оценка степени дегидратации пациентов с ОКИ основной группа в зависимости от возраста (n=37)

Таким образом, ОПП при ОКИ развивается у мальчиков раннего возраста и у девочек дошкольного возраста. Вне зависимости от возраста и пола, чаще дети поступали на 2-3-е сутки болезни, что свидетельствует о более ярких клинических проявлениях заболеваний. В 80 % процентах случаев среди детей с ОКИ, развивших ОПП, отсутствовала или была неадекватной оральная регидратация на догоспитальном этапе и, как следствие, при поступлении в стационар 2 степень дегидратации по шкале CDS регистрировалась чаще.

## 6.2. Прогноз формирования острого повреждения почек у детей с острой кишечной инфекцией без развития ГУСа

При оценке факторов риска развития ОПП у детей с ОКИ достоверно чаще встречались анемия 1 степени – в 62,2% случаях, перенесенные в течение последних 6 месяцев ОКИ - 51,4% и ОРВИ - 51,4%,  $p<0,001$ . (Таблица 30).

Таблица 30 – Частота выявления факторов риска и неблагоприятного преморбидного фона, повышающих риск развития ОПП у детей с ОКИ (n=270)

Показатели преморбидного фона	Основная группа-больные, развившие ОПП (n=37)	Группа сравнения - больные без развития ОПП (n=233)	p
Неблагоприятные бытовые условия	14 (37,8%)	55 (23,6%)	0,065
Хронические расстройства питания	9 (24, %3)	57 (24,5%)	0,985
Отягощенный аллергический анамнез	9 (24,3%)	57 (24,5%)	0,985
Анемия в анамнезе	23 (62,2%)	73 (31,3%)	< 0,001
Гастроэнтерологическая патология в анамнезе	17 (45,9%)	74 (31,8%)	0,090
Рахит в анамнезе	9 (24,3%)	57 (24,6%)	0,974
ОКИ в течение последних 6 месяцев	19 (51,4%)	47 (20,2%)	< 0,001
ОРВИ в течение последних 6 месяцев	19 (51,4%)	56 (24,1%)	< 0,001

Для формирования групп риска по развитию ОПП на фоне ОКИ, нами проведен анализ клинических проявлений.

Как видно из таблицы (Таблица 31), при анализе полученных данных по интенсивности ведущих клинических симптомов, у детей с ОКИ, развивших ОПП, были выявлены статистически значимые различия. Многократная рвота в 37 (100%) случаях в дальнейшем регистрировалась у детей основной группы с ОПП,  $p < 0,001$ . Среди детей с ОКИ, развивших ОПП, у 15 (40,5%) детей отмечалась диарея более 5 раз,  $p = 0,016$ . Несмотря на то, что при поступлении у всех детей основной группы с ОПП была лихорадка: фебрильная - у 22 (59,5%) и субфебрильная – у 15 (40,5%), достоверных различий не было,  $p = 0,003$ .

Таблица 31 – Интенсивность ведущих симптомов, повышающих риск развития ОПП у детей с ОКИ (n=270)

Клинические проявления	Интенсивность клинических симптомов	Основная группа - больные, развившие ОПП (n=37)	Группа сравнения - больные без развития ОПП (n=233)	p
Лихорадка	субфебрильная	15 (40,5%)	119 (51,1%)	0,234
	фебрильная	22 (59,5%)	114 (48,9%)	
Рвота	редкая (1-2раза)	0 (0,0%)	14 (6,0%)	< 0,001*
	повторная (3-5раз)	0 (0,0%)	87 (37,3%)	
	многократная (более 5раз)	37 (100,0%)	132 (56,7%)	
Диарея	отсутствие	14 (37,8%)	52 (22,3%)	0,016*
	3-5 раз	7 (18,9%)	91 (39,1%)	
	5-10 раз	15 (40,5%)	66 (28,3%)	
	более 10раз	1 (2,7)	24 (10,3%)	

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно представленной таблице (Таблица 32), при сопоставлении данных по продолжительности ведущих клинических симптомов, у детей с ОКИ, развивших ОПП, были выявлены статистически значимые различия. Длительно сохраняющаяся диарея, 5-8 дней, в 20 (54,1%) случаях в дальнейшем регистрировалась у детей основной группы с ОПП, p < 0,001. Среди детей с ОКИ, развивших ОПП, у 25 (67,6%) была лихорадка от 4 до 6 дней и у 25 (67,6%) пациентов отмечалась рвота более 3 дней, p=0,024 и p=0,003, соответственно.

Таблица 32 – Длительность ведущих симптомов, повышающих риск развития ОПП у детей с ОКИ (n=270)

Клинические проявления	Продолжительность клинических симптомов (дни)	Основная группа-больные, развившие ОПП (n=37)	Группа сравнения - больные без развития ОПП (n=233)	p
Лихорадка	0 дней	0 (0%)	1 (0,4%)	0,024*
	1-3 дня	11 (29,7%)	101 (43,3%)	
	4-6 дней	25 (67,6%)	98 (42,1%)	
	более 6 суток	1 (2,7%)	33 (14,2%)	
Рвота	1-2 дня	12 (32,4%)	136 (58,4%)	0,003*
	3 и более дней	25 (67,6%)	97 (41,6%)	
Диарея	0 дней	1 (2,7%)	52 (22,3%)	< 0,001*
	до 5 дней	15 (40,5%)	131 (56,2%)	
	5-8 дней	20 (54,1%)	35 (15,0%)	
	более 8 дней	1 (2,7%)	15 (6,4%)	

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Для определения СКФ нами было использовано несколько способов. СКФ, рассчитанная по классической формуле Шварца 1976г, является менее показательной по сравнению с СКФ, рассчитанной по «Bedside» (прикроватной) формуле Шварца 2009 г и по формуле на основании цистатина С. Снижение СКФ выявлено у 12 (32,4%), 27 (78,4%) и 35 (94,6%) детей с ОПП, соответственно (Рисунок 44).

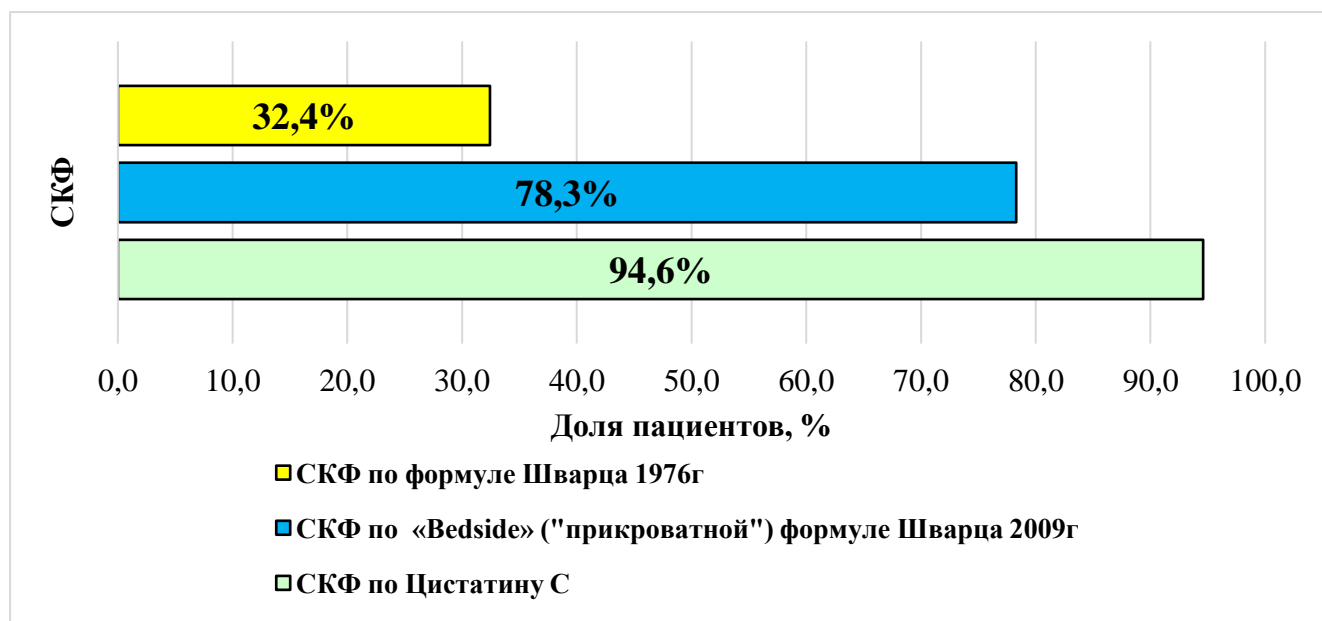


Рисунок 44 – Показатель СКФ, рассчитанный разными способами, в группе риска развития ОПП у детей с ОКИ

В 1-й день госпитализации среди детей с ОКИ, развивших ОПП, уровень молекулы повреждения почек -1 в моче был повышен в 37 (100%) случаях, липокалина- 2 у 32 (86,5%) пациентов, цистатин С - 12 (32,4%) больных (Рисунок 45).

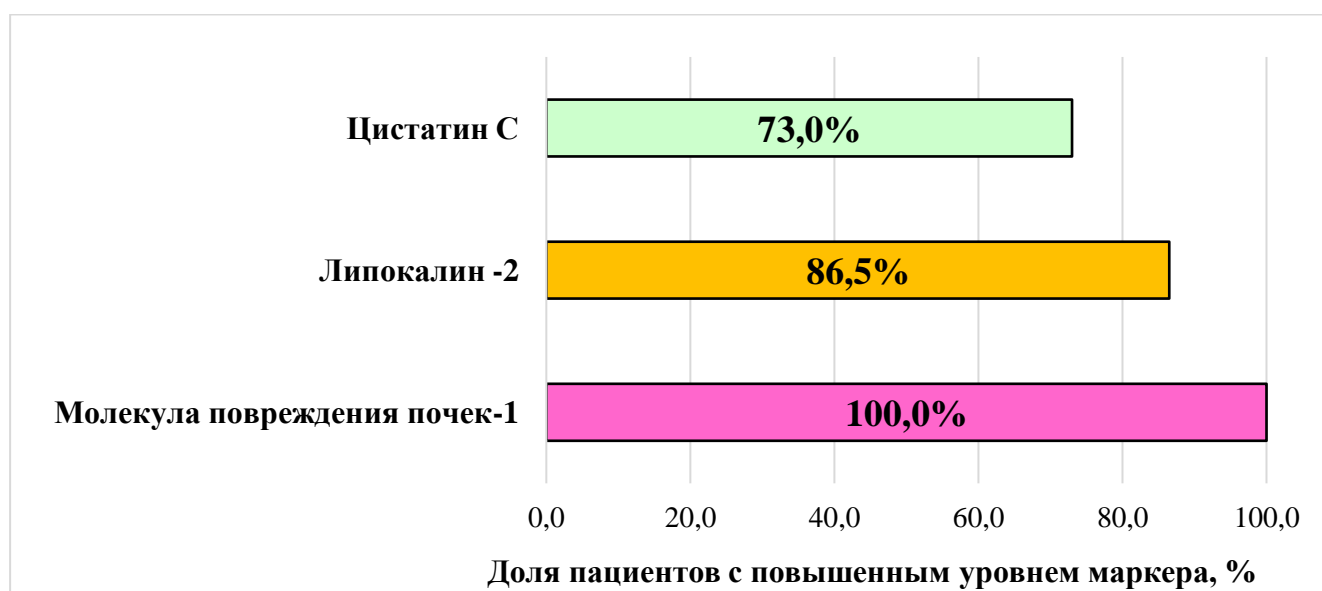


Рисунок 45 – Доля пациентов с ОКИ, развивших ОПП с повышенным уровнем современных ранних маркеров ОПП при поступлении (n=37)

Преобладающими изменениями общепринятых показателей в 1-е сутки госпитализации у детей с ОКИ, развивших ОПП, является дефицит буферных оснований – 37(100%) и повышение сывороточного креатинина – 31 (83,8%), а также электролитные нарушения в виде гипернатриемии 26 (70,3%) и гиперкальциемии 22 (59,5%) (Рисунок 46).

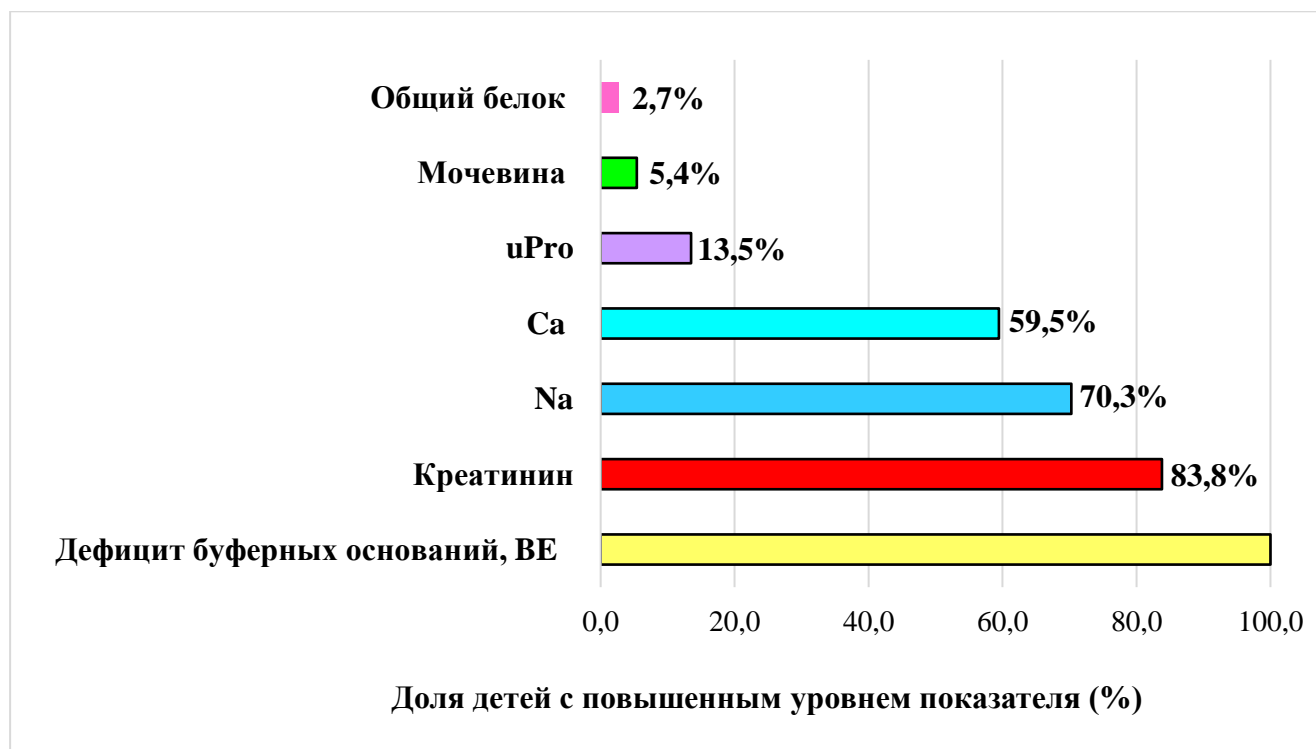


Рисунок 46 – Доля пациентов с ОКИ, развивших ОПП, с повышенным уровнем общепринятых лабораторных показателей при поступлении (n=37)

Таким образом, прогнозировать развитие ОПП у детей с ОКИ можно при наличии отягощенного преморбидного фона, фебрилитета более 3 дней, сохраняющейся многократной рвоты длительнее 3 дней, с сопутствующей диареей. А также при выраженных электролитных нарушениях в сочетании с умеренно выраженной азотемией.

### **6.3. Прогностическая модель развития острого повреждения почек у детей с острой кишечной инфекцией без развития гемолитико-уремического синдрома**

На основании полученных в ходе работы результатов, методом бинарной логистической регрессии была разработана модель прогнозирования вероятности развития ОПП, учитывающая отягощенность преморбидного фона: в первую очередь, наличие перенесенной ОКИ в течение

последних 6 месяцев, наличие перенесенной ОРВИ в течение последних 6 месяцев, наличие анемии в анамнезе, возраста пациентов. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,593 + 1,926X_{\text{наличие ОКИ}} + 1,844X_{\text{наличие ОРВИ}} + 1,473X_{\text{наличие анем. в ан.}} + 0,226X_{\text{Возраст, полных лет}}$$

где P – вероятность наличия ОПП,  $X_{\text{наличие ОКИ}}$  – ОКИ в течение последних 6 месяцев (0 – отсутствие ОКИ, 1 – наличие ОКИ),  $X_{\text{наличие ОРВИ}}$  – ОРВИ в течение последних 6 месяцев (0 – отсутствие ОРВИ, 1 – наличие ОРВИ),  $X_{\text{наличие анем. в ан.}}$  – Анемия в анамнезе (0 – отсутствие анем. в ан., 1 – наличие анем. в ан.),  $X_{\text{Возраст, полных лет}}$  – Возраст, полных лет

Статистические результаты показывают, что полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Коэффициент детерминации Найджелкерка указывает на то, что модель объясняет 31,8% наблюдаемой дисперсии относительно развития ОПП, основанных на наличии факторов риска.

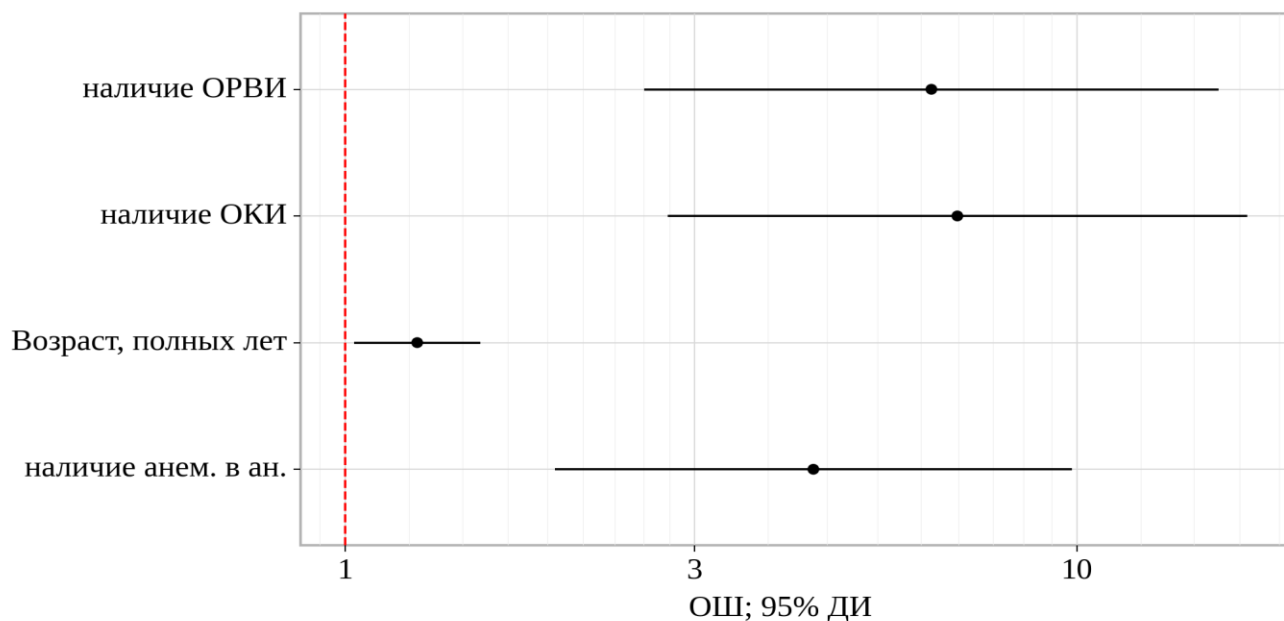


Рисунок 47 – Оценка отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов развития ОПП (n=270)

При оценке показателя «ОКИ в течение последних 6 месяцев» шансы развития ОПП при ОКИ увеличивались в 6,862 раза. При оценке показателя «ОРВИ в течение последних 6 месяцев» шансы развития ОПП возрастали при наличии ОРВИ в 6,324 раза. При оценке показателя «Анемия в анамнезе» шансы развития ОПП увеличивались при наличии анемии в анамнезе в

4,362 раза. При увеличении возраста на 1 год шансы наличия ОПП возросли в 1,254 раза (Рисунок 47, Таблица 33).

Таблица 33 –Характеристики связи предикторов модели с вероятностью развития ОПП у детей с ОКИ (n=270)

Предикторы	Нескорректированное ОШ		Скорректированное ОШ	
	OR (95% ДИ)	p	AOR (95% ДИ)	p
ОКИ в течение последних 6 месяцев: наличие ОКИ	4,155 (2,022 – 8,534)	< 0,001*	6,862 (2,757 – 17,082)	< 0,001*
ОРВИ в течение последних 6 месяцев: наличие ОРВИ	3,317 (1,629 – 6,760)	0,001*	6,324 (2,563 – 15,596)	< 0,001*
Анемия I степени в анамнезе	3,578 (1,742 – 7,352)	0,001*	4,362 (933 – 9,845)	< 0,001*
Возраст, полных лет	1,363 (1,145 – 1,623)	< 0,001*	1,254 (1,028 – 1,528)	0,025*

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При оценке зависимости вероятности наличия ОПП от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 48).

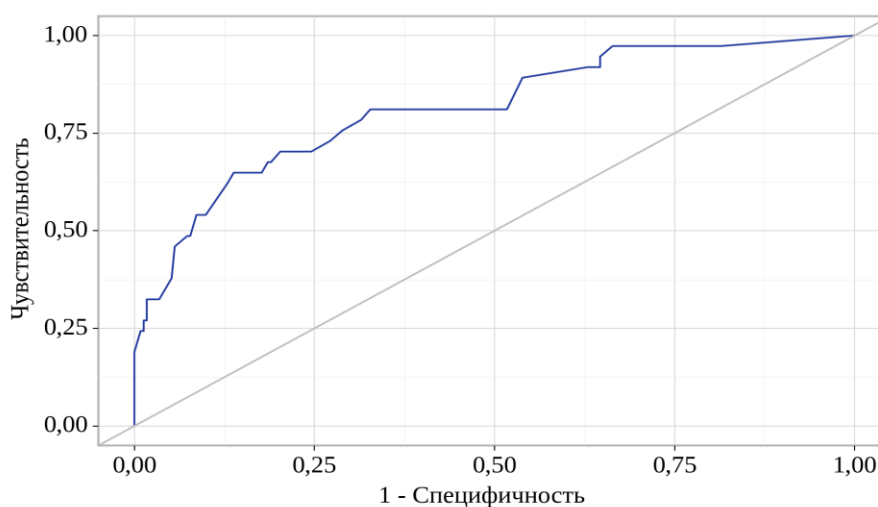


Рисунок 48 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ОПП от значения логистической функции P (n=270)



Полученные результаты, а именно площадь под ROC-кривой, составившая  $0,813 \pm 0,044$  с 95% ДИ: 0,726 – 0,899, позволяет говорить о хорошей предсказательной способности модели и ее высокой статистической значимости ( $p < 0,001$ ).

Как видно из представленных на рисунке 49 данных, пороговое значение логистической функции P, равное 0,12, позволяет прогнозировать наличие ОПП при значениях логистической функции P выше или равных указанной величине. Чувствительность и специфичность модели составили 73,0% и 72,8%, соответственно, что также указывает на хорошую предсказательную способность модели в определении наличия ОПП (Рисунок 49).

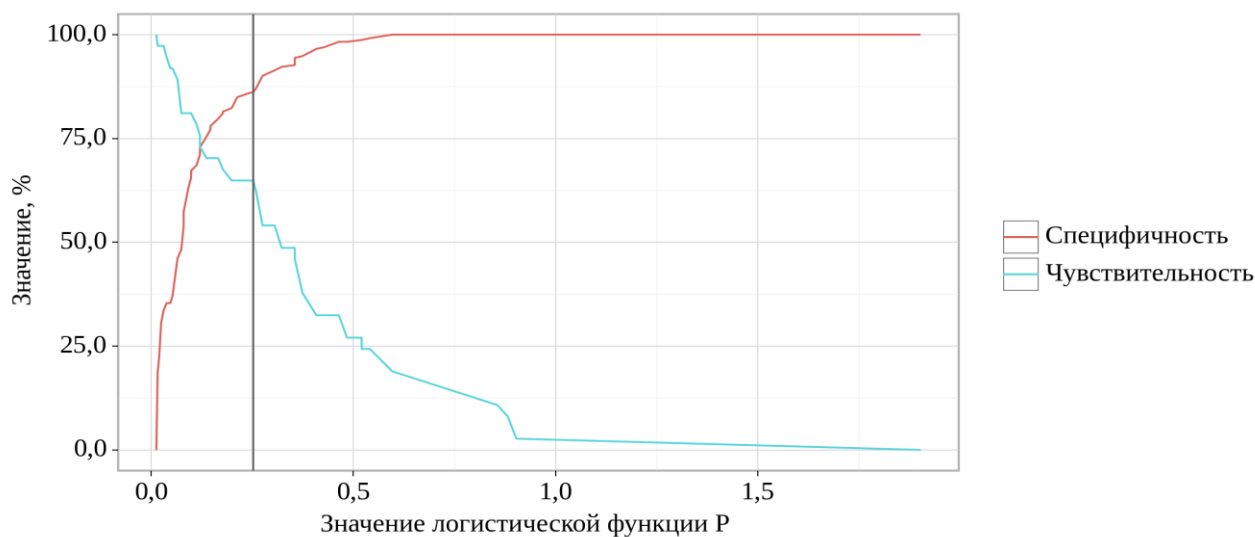


Рисунок 49 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P наличия ОПП (n=270)

Таким образом, анемия I степени в анамнезе, ОКИ и ОРВИ, перенесенные в течение последних 6 месяцев, а также возраст детей являются предикторами ОПП.

#### **6.4. Алгоритм обследования детей с острой кишечной инфекцией для ранней диагностики острого повреждения почек**

С учетом выявленных неблагоприятных факторов преморбидного фона, клинико-лабораторных особенностей ОКИ у детей, которые развили острое повреждение почек, разработан и усовершенствован алгоритм обследования для ранней диагностики ОПП у детей. Всем детям с ОКИ в первые сутки госпитализации при поступлении в отделение для

своевременного выявления ОПП, помимо общепринятых лабораторных методов - клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, необходимо проводить исследование сывороточных маркеров острого повреждения почек - цистатина С и липокалина - 2, расчет СКФ.

На третьи сутки госпитализации пациентам с ОКИ, входящим в группу риска по развитию ОПП, показано проведение повторного анализа креатинина, мочевины в сыворотке крови и определение современных ранних маркеров ОПП, поскольку изменения в сыворотке крови становятся более выраженными через 48-72 часа. Необходим контроль СКФ, рассчитанной по «Bedside» («прикроватной») формуле Шварца 2009 г.

Результаты динамического исследования на третий день госпитализации позволят иметь полное представление о наличии ОПП у ребенка с ОКИ и своевременно провести коррекцию лечения.

В случае подтверждения диагноза ОПП у больных ОКИ детей, рекомендована коррекция регидратационной терапии. Также целесообразна консультация нефролога для назначения консервативной терапии, включающей в себя энерготропные препараты и антигипоксанты.

Данным пациентам рекомендуется проведение динамического наблюдения для контроля восстановления функций почек. Для этого в течение не менее 6-12 месяцев показано не реже 1 раза в 3 месяца лабораторное обследование, включающее в себя клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, подсчет СКФ, а также УЗИ почек с УЗДГ сосудов почек и измерение артериального давления.

Рекомендуется следить за результатами лабораторных и инструментальных исследований, чтобы оценить эффективность выбранной терапии и динамику восстановления функций почек. В случае необходимости, план обследования и лечения может быть скорректирован и адаптирован в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

Если сохраняется или появляется протеинурия любой степени выраженности, важно контролировать биохимический анализ мочи. При динамическом наблюдении за детьми, перенесшими ОПП на фоне ОКИ, рекомендуется проводить анализ мочи по Зимницкому для оценки концентрационной функции почек 1 раз в 6 месяцев. Динамическую и статическую реносцинтиграфию целесообразно осуществлять для оценки функции почек, если сохраняются лабораторные и ультразвуковые изменения (Рисунок 50).

## Алгоритм диагностики ОПП у детей с ОКИ средней степени тяжести

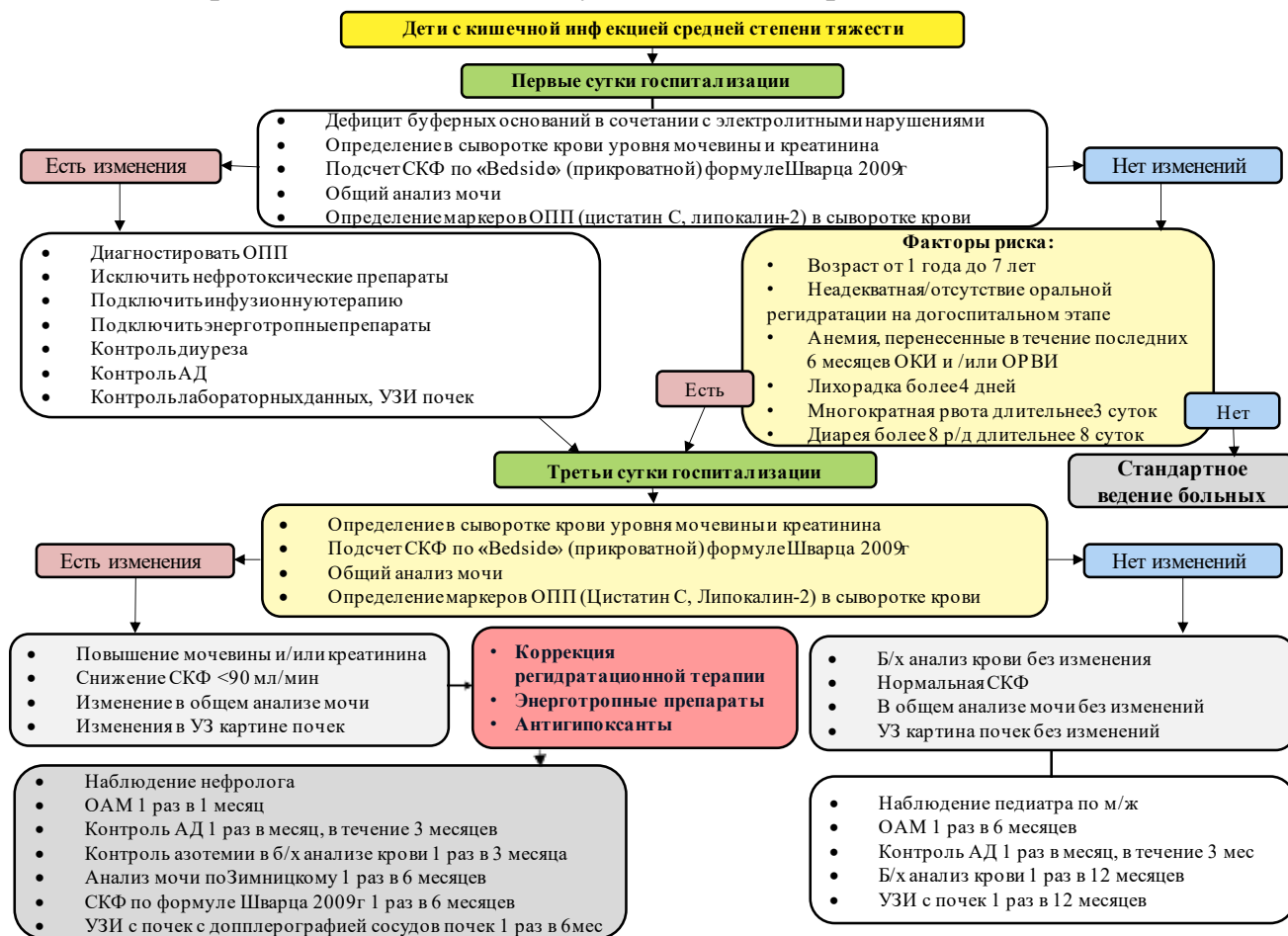




Рисунок 50 – Алгоритм диагностики ОПП у детей при ОКИ [разработан автором]

На основе результатов проведенного исследования разработана программа ЭВМ «Оценка риска развития острого повреждения почек у детей 1-7 лет при острых кишечных инфекциях», позволяющая оценить риск и провести раннюю диагностику острого повреждения почек при ОКИ (Рисунок 51).



ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора



ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

---

**Оценка риска развития острого повреждения почек у детей 1-7 лет при острых кишечных инфекциях**

15.05.2023

Номер пациента  
176229

РАСЧЕТ РИСКА РАЗВИТИЯ ОПП	
Возраст пациента, полных лет	Введите возраст
Вес пациента, кг	Введите вес
Наличие симптомов острой кишечной инфекции	<input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет
ОКИ в течение последних 6 месяцев	<input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет
ОРВИ в течение последних 6 месяцев	<input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет
Анемия в анамнезе	<input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет

Получить результат

Проверить СКФ и уровни цистатина/липокалина

**Оценка риска развития острого повреждения почек у детей 1-7 лет при острых кишечных инфекциях**

15.05.2023

Номер пациента  
176229

РАСЧЕТ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ	
Рост пациента, см	Введите рост
Креатинин <span style="font-size: small;">мкмоль/л</span>	<input checked="" type="radio"/> мкмоль/л <input type="radio"/> мг/мл
Цистатин <span style="font-size: small;">мг/мл</span>	<input checked="" type="radio"/> мг/мл <input type="radio"/> мг/л
Липокалин, нг/мл	

Получить результат

Назад

Рисунок 51 –Интерфейс программы ЭВМ «Оценка риска развития острого повреждения почек у детей 1-7 лет при острых кишечных инфекциях»

### Клинический пример №1

**Пациент, 1 года 4 мес.**, поступил во 2 инфекционное отделение ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского по экстренным показаниям с жалобами на рвоту до 3 раз в сутки, на фоне повышения температуры, стул кашицеобразный до 2 раз в сутки без патологических примесей, повышение температуры тела до фебрильных цифр, озноб, снижение аппетита, отказ от воды.

**Диагноз при поступлении: ОКИ: Острый инфекционный гастроэнтерит. Токсикоз с эксикозом 1-2 степени.**

Anamnesis vitae: Мальчик от 1 беременности, протекавшей без особенностей, 1 срочных самостоятельных родов. Вес при рождении 3320 гр, рост 52 см, по Апгар 9/9 баллов. На искусственном вскармливании с рождения. Раннее физическое и психомоторное развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: на 1-ом году ОРВИ до 6 раз в год; железодефицитная анемия неуточненная, 1 степени. За последние 6 месяцев перенес ОРВИ, ОКИ (стационарное лечение). Детскими инфекционными заболеваниями не болел. Привит по возрасту, реакция Манту – отрицательная. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергический анамнез: пищевая аллергия на малину, проявляется в виде крапивницы, на лекарственные препараты ранее не отмечалось.

Anamnesis morbi: известно, что ребенок болен 3-е сутки. Детские учреждения не посещает. Со слов мамы, в 1 сутки заболевания отмечалось повышение температуры тела до 38.0 С, снижение аппетита. На 2-е сутки фебрилитет начал нарастать, до 39.0 С, озноб, рвота до 3 раз за сутки, на фоне лихорадки, снижение аппетита сохранялось, присоединился кашицеобразный

стул до 2 раз в сутки, без патологических примесей. Мать самостоятельно дробно выпаивала ребенка, но в связи с отказом от приема жидкости и рвотой, суммарно за сутки могла выпить только 300 мл, из лекарственных препаратов давала перорально Нурофен, ректально свечу Цефекон с положительным эффектом. 3 сутки заболевания – стойкий фебрилитет до 39,0 С, озноб, полный отказ от воды, вялость. По СМП доставлена в ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. Данное заболевание повторно, за последние 6 месяцев.

Эпидемиологический анамнез: за пределы Москвы, в том числе за пределы РФ не выезжала, контакта с инфекционными больными или носителями не было. За последние 6 месяцев антибактериальные препараты не принимал.

При поступлении в стационар фебрильно лихорадил до 38,5 С, бригадой СМП в/м инъекция литической смеси (50% Анальгин 0,1 мл + 0,1 мл дротаверин + 0,1 мл хлоропирамин). В приемном покое отмечалась однократная рвота водой.

Кожный покров бледного цвета, подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, равномерно. Кожа сухая. Тургор снижен. Инфекционной и аллергической сыпи нет. Перiorбитальный цианоз. Отеков нет. Состояние костно-мышечной системы – без патологических изменений. Состояние органов дыхания: ЧДД 28 /мин. Дыхание пуэрильное, равномерно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Перкуторный звук ясный легочный, SpO<sub>2</sub> 98 %. Состояние сердечно-сосудистой системы: Артериальное давление (измерение на левой руке): 94/56 мм рт. ст. ЧСС: 130 /мин. Ритм сердечане нарушен, тоны сердца звучные, патологические шумы не выслушиваются. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Состояние органов желудочно-кишечного тракта: язык розового цвета, сухой, обложен белым налетом. Размер живота не увеличен, симметричный, округлой формы, подвздут. Живот при пальпации мягкий, не напряжен, умеренно болезненный при пальпации по ходу тонкого кишечника, аускультивно урчание. Симптомы раздражения брюшины - отрицательные. Стул без патологических примесей, кашицеобразный. Рвота при поступлении однократно. Печень пальпируется по краю реберной дуги, нижний край печени гладкий. Селезенка не увеличена. Состояние мочеполовой системы: Мочеиспускание с начала заболевания было, редкое, безболезненное. Моча без изменений. Цвет мочи: желтый, крови и слизи в моче нет. Область почек: не изменена. Симптом поколачивания отрицательный. Половые органы развиты по женскому типу, вульва розовая.

***Обследование в 1 сутки госпитализации:***

Общепринятая лабораторная диагностика:

По данным КОС- декомпенсированный метаболическиицидоз (рН-7,21, дефицит оснований ВЕ = -11,3 ммоль/л, ↑SBC-8,2 ммоль/л, ↑sO<sub>2</sub> -89,3%, ↓pCO<sub>2</sub> -26,7, pO<sub>2</sub>-66,4, ↓tHb -12,9 г/дл, ↑Lac 1,8

ммоль/л, ↓Glu – 3,4 ммоль/л, ↓Na<sup>+</sup> -130 ммоль/л, ↑Ca<sup>2+</sup>- 1,3 ммоль/л, ↑Cl<sup>-</sup> -116 ммоль/л, ↓K<sup>+</sup> -3,5 ммоль/л).

При анализе клинического анализа крови выявлены воспалительные изменения, в том числе лейкоцитоз с нейтрофилезом (Hb –124 г/л, Эритроц. –  $4,33 \times 10^{12}$ /л, ↑Лейкоц. –  $19,75 \times 10^9$ /л, Тромбоц. –  $233,6 \times 10^9$ /л, ↑ мон. – 15,7%, ↓лимфоц. – 9,82%, базоф. - 0,53%, ↓ эоз.- 0,46%, ↑ нейтроф. -73,47%, СОЭ – 4 мм/час).

В биохимическом анализе крови умеренно выраженные воспалительные изменения в виде повышения СРБ, а также – азотемия в виде увеличения сывороточного креатинина (↑СРБ 9,9 мг/л, ↑креатинин 68,37 мкмоль/л (норма 27-42 мкмоль), мочевины 3,2 ммоль/л (норма 1,7-8,3 ммоль/л), АЛТ - 23 ед/л, АСТ - 27 ед/л, ЛДГ - 278 ед/л).

Определение антител IgM и IgG к Coronavirus (SARS-CoV-2 (IgM -0,15, IgG-1,42).

Клинический анализ мочи - без особенностей (цвет -темно- желтый, уд.вес 1,026, рН - 5,0, белок – 0,12 г/л, лейкоц. -7 в п/зр, эритроц. - 1 в п/зр, кристаллы-нет, слизь - нет, дрож. клетки - 0).

Биохимический анализ мочи – гипероксалурия (↑ оксалаты - 21 мг/сут, белок - 0,1 г/л, глюкоза 0,15 мм/сут, мочевины - 580 мг/сут, фосфор 22 мг/кг/сут, калий – 41 мэкв/сут, натрий 112 мэкв/сут).

Посев мочи - рост микрофлоры не выявлен.

Клинический анализ кала - без особенностей. Яйца гельминтов в кале -не обнаружено. Обнаружение простейших в кале - не обнаружено.

Методы этиологической расшифровки ОКИ:

Анализ кала на кишечную группу - бактерии дизентерийной и тифо - паратифозной группы не выделены.

ИХА кала на Кампилобактериоз - отрицательно.

ИХА кала на Сальмонеллез- отрицательно.

Кал на УПФ - рост микрофлоры не выявлен.

Исследование антигенов Rotavirus (ИФА) – 0,19 (отрицательный).

Norovirus АГ (ИФА)-0,45 (отрицательный).

Специальные методы исследования биомаркеров структурного повреждения почек:

Исследование липокалина-2 в сыворотке крови – ↑310 нг/мл (норма 100-135 нг/мл).

Исследование цистатина С в сыворотке крови– ↑2028,21 нг/мл (норма 510-950 нг/мл).

Молекула повреждения почек-1 (КИМ -1) в моче – ↑4000 пг/мл (норма до 131,7 пг/мл).

Соотношение kim-1/креатинин в моче– 65,85 пг/мг (норма 60,03-248,75 пг/мг).

Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (норма для детей старше 1 года - от 80 до 120 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>):

СКФ по формуле Шварца 1976 г - ↓56,18 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

СКФ по формуле Шварца 2009 г -  $\downarrow 42,19$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

СКФ на основе содержания цистатина С в сыворотке крови -  $\downarrow 37,43$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Обследование во 2 сутки госпитализации:**

Общепринятая лабораторная диагностика:

По данным КОС- субкомпенсированный метаболический ацидоз (рН -7,3,  $\uparrow$ BE = -8,9 ммоль/л).  
В клиническом анализе крови воспалительные изменения с тенденцией к снижению (Hb -114 г/л, Эритроц. -  $4,33 \times 10^{12}$ /л,  $\uparrow$ Лейкоц. -  $19,75 \times 10^9$ /л, Тромбоц. -  $251,5 \times 10^9$ /л, мон. - 16,91%, лимфоц. - 50,9%, базоф. - 1,27%, эоз.- 3,6%, нейтроф. -35,6%, СОЭ - 24 мм/час).

В биохимическом анализе крови умеренно выраженные воспалительные изменения в виде повышения СРБ (8,8 мг/л), прокальцитонин 0,2 нг/мл, азотемии нет - мочевины 1,7 ммоль/л, креатинин 41,8 ммоль/л.

Коагулограмма крови - без особенностей (АЧТВ-38,0 с, ТВ - 15,4 с, фибриноген-3,72 г/л,  $\uparrow$ Д-димер 553 нг/мл, ПВ-11,8с, конц. протромбина - 87%, МНО-1,1).

Клинический анализ мочи без особенностей (цвет - желтый, уд.вес 1,017, рН - 5,0, белок - 0,02 г/л, лейкоц. -4 в п/зр, эритроц. - 1 в п/зр, цилиндры- 2, кристаллы-нет, слизь - нет).

Обследование на 4 сутки госпитализации:

Общепринятая лабораторная диагностика:

По данным КЩС- практически компенсирован (рН -7,34, BE= - 2,6 ммоль/л, Lас 0,4 ммоль/л)

В клиническом анализе крови - без воспалительных изменений (Hb -126 г/л, Эритроц. -  $4,39 \times 10^{12}$ /л, Лейкоц. -  $7,68 \times 10^9$ /л, Тромбоц. -  $450 \times 10^9$ /л, мон. - 6,84%, лимфоц. - 52,6, базоф. - 0,92%, эоз.- 3,01%, нейтроф. - 36,7%, СОЭ -2 мм/час).

В биохимическом анализе крови - без особенностей (СРБ 0,9 мг/л, мочевины 2,2 ммоль/л, креатинин 32,54 ммоль/л, гаптоглобин - 2,6 г/л, ЛДГ - 232 ед/л).

Коагулограмма крови - без особенностей

Клинический анализ мочи - норма.

Специальные методы исследования биомаркеров структурного повреждения почек:

Исследование липокалина-2 в сыворотке крови -  $\uparrow 160$  нг/мл (норма 100-135 нг/мл).

Исследование цистатина С в сыворотке крови -  $\uparrow 1508,24$  нг/мл (норма 510-950 нг/мл).

Молекула повреждения почек-1 (КИМ -1) в моче -  $\uparrow 4000$  пг/мл (норма до 131,7 пг/мл).

Соотношение kim-1/креатинин в моче -70,4 пг/мг (норма 60,03-248,75 пг/мг).

Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (норма для детей старше 1 года - от 80 до 120 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>):

СКФ по формуле Шварца 1976 г- 118,04 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

СКФ по формуле Шварца 2009 г - 88,64 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

СКФ на основе содержания цистатина С в сыворотке крови -  $\downarrow 50,34$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

В динамике по сравнению с показателями при поступлении, на 3 сутки отмечается тенденция к снижению маркеров ОПП и повышению СКФ.

Инструментальная диагностика:

***Рентгенография органов грудной клетки (1 сутки госпитализации)***

На рентгенограмме органов грудной клетки очаговые и инфильтративные тени не определяются. Легочный рисунок умеренно обогащен с обеих сторон.

***Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (2 сутки госпитализации)***

Исследование затруднено из-за крайне беспокойного поведения ребенка и выраженного метеоризма!

Печень: в типичном месте, контуры ровные, четкие.; передне-задний размер: правая доля - 90 мм, левая доля -56 мм, I сегмент-13 мм; нижний край – острый; эхогенность печени не изменена; сосудистый рисунок паренхимы: усилен.

Желчный пузырь: обычной формы, стенки не утолщены, полость анэхогенна, внепечёночные желчные протоки не расширены.

Поджелудочная железа: экранирована, не оценена

Селезенка: 70 x 36 мм, в типичном месте, контуры ровные, четкие. КСМ = 5,9% (N-2-4%), эхоструктура и эхогенность не изменены.

Объемных патологических образований в областях доступных визуализации не выявлено.

Свободная жидкость на момент исследования в правом латеральном канале до 7мм.

Визуализируются кишечные петли, заполненные жидким и кашицеобразным содержимым, перистальтирующие. Стенки кишечных петель не утолщены.

Эхографические признаки: умеренной гепатоспленомегалии.

***Ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и мочевыводящих путей (2 сутки госпитализации)***

Мочевой пузырь: V -30мл, форма: обычная. Полость: взвесь. Стенки: не утолщены. Мочеточники в предпузырном отделе: не визуализируются.

Почка правая: 60 x 27 мм. Контур: ровный, четкий. Лоханка: не расширена. Чашечки: не расширены. Толщина паренхимы в среднем сегменте: 12 мм. Структура паренхимы: сохранена.

Кортико-медуллярная дифференцировка: выражена удовлетворительно.

Почка левая:62 x 28 мм. Контур: ровный, четкий. Лоханка: не расширена. Чашечки: не расширены. Толщина паренхимы в среднем сегменте:12 мм. Структура паренхимы: сохранена.

Кортико-медуллярная дифференцировка: выражена удовлетворительно.

Мочеточники в прилоханочном отделе: не визуализируются.

При ЦДК интрапаренхиматозный кровоток равномерный, симметричный, прослеживается до субкапсулярного слоя с обеих сторон.



Рекомендовано: УЗИ МВС по клиническим показаниям

***Ультразвуковое исследование почек (4 сутки госпитализации)***

Описание: Мочевой пузырь объем- 8мл. Полость -анэхогенна.

Почки: расположены в типичном месте. Контуры ровные, чёткие.

Паренхима почек обычной эхогенности. Кортико-медуллярная дифференцировка (КМД) выражена хорошо. Соотношение паренхимы и почечных синусов не нарушено. Полостные системы почек не расширены.

Почка правая: 59 x 25 x 29 мм, толщина паренхимы- 9 мм. Лоханка 2 мм (индекс почечной массы (ИПМ) = 0,22 %) норма 0,2-0,3%

Почка левая: 71 x 33x 35 мм, Лоханка 2мм, стенка утолщена - 11мм. (ИПМ = 0,42 %) норма 0,2-0,3%

Эхографические признаки увеличения почечной массы левой почки, утолщение стенок ЧЛС слева

***ЭКГ (2 сутки госпитализации):*** Синусовая тахикардия с ЧСС 166 уд/мин. S тип ЭОС.

Консультация специалистов

***Врач хирург (1 сутки госпитализации):*** Данных за острую хирургическую патологию на момент осмотра нет.

***Врач-нефролог (2 сутки госпитализации)***

Заключение: у ребенка 1 года 4 месяцев на фоне течения ОКИ отмечались проявления острого повреждения почек. При поступлении СКФ снижена до 42,19 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, в дальнейшем на фоне адекватной терапии отмечено повышение СКФ до нормальных значений - до 88,64 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. По данным УЗИ почек выявляется увеличение размера почек.

Рекомендуется наблюдение нефролога по месту жительства, контроль УЗИ почек и уровня креатинина и мочевины крови через 2 нед, контроль общего анализа мочи 1 раз в 7-10 дней.

***Врач-нефролог (4 сутки госпитализации)***

Заключение: у ребенка со среднетяжелым течением ОКИ отмечались проявления острого повреждения почек, рекомендуется продолжить проведение инфузионной терапии, контроль диуреза, контроль общего анализа мочи и гуморальной активности на 4 сутки госпитализации

Проводимое медикаментозное лечение:

Безмолочная диета

Пероральная регидратация (Декстроза+Калия хлорид+Натрия хлорид+Натрия цитрат)

Смектит диоктаэдрический 22.56 г, перорально, 24 часа, 3 суток.

Инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами №5,

Лактобактерии ацидофильные+грибки кефирные 1 капс -2 р/д, курс 8 дней

Парацетамол 100 мг. Ректально, однократно, 1 день госпитализации

На фоне проводимой терапии состояние ребенка с выраженной положительной динамикой: рвоты в отделении нет, кожные покровы чистые от сыпи, зев не гиперемирован, не лихорадит, стул полуоформленный, без патологических примесей, гемодинамических нарушений нет, диурез в норме. Ребенок активный, энтеральную нагрузку усваивает. По внутренним органам – без отрицательной динамики. По результатам лабораторных показателей воспалительные изменения купировались. Выписан с клиник – лабораторным улучшением под наблюдением врача – педиатра по месту жительства.

***Диагноз при выписке: Острый инфекционный гастроэнтерит, средне-тяжелая форма, неуточненной этиологии. Токсикоз с эксикозом 2 степени. Острое повреждение почек 2 стадии по KDIGO.***

Таким образом, на этапе госпитализации в стационар у пациента определяются ряд факторов риска, способствующих развитию ОПП у детей с ОКИ средней степени тяжести: отсутствие адекватной оральной регидратации на догоспитальном этапе лечения, наличие в анамнезе анемии, перенесенных за последние 6 месяцев ОРВИ и ОКИ.

Обращают на себя внимание высокие уровни современных маркеров ОПП (липокалин-2 в сыворотке крови –  $\uparrow 310$  нг/мл; цистатин С в сыворотке крови –  $\uparrow 2028,21$  нг/мл; Молекула повреждения почек-1 (КИМ -1) в моче –  $\uparrow 4000$  пг/мл), снижение СКФ при расчете по разным формулам (по формуле Шварца 2009 г:  $\downarrow 42,19$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; на основе содержания цистатина С в сыворотке крови –  $\downarrow 37,43$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), что является прогностически неблагоприятным маркером развития ОПП.

## 6.5. Резюме по главе 6

Группу риска формирования ОПП при ОКИ средней степени тяжести, без развития ГУСа, составляют преимущественно дети дошкольного возраста (группа 3-7 лет), чаще девочки, с отягощенным преморбидным фоном, неадекватной оральной регидратацией на догоспитальном этапе. Преимущественно дети поступают на 2-3 сутки заболевания, что характеризуется наличием фебрилитета, длительно сохраняющейся многократной рвотой в сочетании с диареей, лабораторными изменениями при поступлении в виде выраженных электролитных нарушений в сочетании с умеренно выраженной азотемией.

Таким образом, анемия I степени в анамнезе, ОКИ и ОРВИ, перенесенные в течение последних 6 месяцев, а также возраст детей являются предикторами развития ОПП с ОКИ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые кишечные инфекции остаются одной из ключевых проблем здравоохранения во всем мире. По данным зарубежных исследователей, в глобальном масштабе, ежегодно регистрируется до 2 миллиарда случаев ОКИ. В развивающихся странах они сохраняют второе место среди причин летальности, особенно у детей раннего возраста. Во всем мире гастроэнтерит поражает от 3 до 5 миллионов детей ежегодно и составляет 12% всех причин смертельных исходов, наблюдаемых в возрасте до 2 лет [155,181]. Этиология ОКИ разнообразна, включая бактерии, вирусы, грибки и простейшие. Однако в последние годы все чаще у детей причиной развития ОКИ являются вирусные агенты, как изолированно, так и в сочетании друг с другом. Распространенными вирусами, связанными с ОКИ, являются норовирус, ротавирус, астровирус, аденовирус и саповирус. Из-за их схожей клинической картины патогены не могут быть различимы по клиническим признакам, что затрудняет этиологический диагноз. Тем не менее, надежная диагностика имеет важное значение для дальнейшей правильной тактики лечения, в том числе для снижения лекарственной устойчивости и применения антибактериальных препаратов [74,155].

Острый гастроэнтерит вызывает обезвоживание у многих детей, однако одним из недооцененных осложнений ОКИ у детей остается развитие ОПП [76,84]. Современные литературные данные, в основном, отражают проблему развития поражения мочевой системы на фоне кишечных инфекций бактериальной этиологии и касаются, главным образом, постдиарейного гемолитико-уремического синдрома (ГУС), но не затрагивают ранние доклинические фазы острого повреждения почек [7,89,121,149]. У пациентов с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) чаще развивается преренальное ОПП, обусловленная дегидратацией [35].

Учитывая большое число ежегодно регистрируемых случаев ОКИ в нашей стране, а также тяжесть их течения в детском возрасте, необходимо дополнительное изучение частоты формирования, факторов риска и исходов острого повреждения почек, как одного из осложнений ОКИ, зачастую поздно диагностируемого и приводящего к увеличению сроков госпитализации, прогрессированию до ХПН и повышению уровня смертности.

Следует обратить внимание на необходимость настороженности врачей всех специальностей в плане возможности развития ОПП при различных инфекционных заболеваниях у детей, в первую очередь сопровождающихся диарейным синдромом, с целью предотвращения прогрессирования ОПП, а также предупреждения развития тяжелых и

жизнеугрожающих состояний, исключения нефротоксических препаратов и назначения динамического контроля функции почек.

С целью оптимизации диагностики нарушений функций почек у детей с острыми кишечными инфекциями средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома, были обследованы 270 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, госпитализированных в ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского. Были определены 2 группы: основная группа - больные ОКИ, развившие ОПП - 37 детей и группа сравнения без развития ОПП - 233 ребенка. Дополнительно были обследованы 55 практически здоровых детей аналогичных половозрастных характеристик, для определения референсных значений уровня маркеров ОПП.

Среди 270 больных ОКИ средней степени тяжести без развития ГУСа детей, у 37 (13,7%) выявлено развитие острого повреждения почек, в том числе на 2-е сутки заболевания у 20 пациентов, на 3-й день - еще у 12 детей на основании объективных показателей (снижения диуреза), а также стандартных лабораторных данных (повышения сывороточного креатинина), снижения скорости клубочковой фильтрации. Среди больных с развитием ОПП (n=37) преобладали дети дошкольного возраста - 23 (62,2%), а дети раннего возраста встречались в 14 (37,8%) случаях. Чаще ОПП развивалось у мальчиков до 3-х лет - 10 (71,4%) и девочек дошкольного возраста - 16 (69,6%) ( $p=0,002$ ). По данным литературы у детей с ОКИ, развивших ОПП, значимых различий по полу выявлены не были [63,95].

Ключевым стандартным показателем развития ОПП, является уровень сывороточного креатинина ( $p < 0,001$ ), который был повышен у 37 больных ОКИ, что составляет 13,7% всех обследованных, в том числе 100% у развивших ОПП. При этом повышенный уровень мочевины был зафиксирован лишь у 2 больных, что составляет 5,4% среди сформировавших ОПП. Протеинурия выявлена у 13,5% детей с ОПП в остром периоде ОКИ. При оценке фильтрационной функции почек установлено, что наименьшей диагностической информативностью для ранней диагностики ОПП имел расчет СКФ формуле Шварца 1976г. Подобную закономерность также выявили французские ученые Агата Беранже с соавт. в 2021г [110].

В Германии Карстен Посовский с соавт. (2020г) в своем исследовании отразил, что дети, страдающие ОКИ с легким или умеренным обезвоживанием, часто госпитализируются для внутривенной регидратационной терапии, несмотря на хорошие доказательства, подтверждающие амбулаторную пероральную регидратацию, что является нецелесообразным с экономической точки зрения, а также чтобы сократить частоту госпитализации и тем самым снизить риск внутрибольничной инфекции [55].

В ходе проведенного нами исследования из 37 пациентов с ОКИ, развивших ОПП, в 86,4% случаев отсутствовала или была неадекватной оральная регидратация на догоспитальном

этапе и, как следствие, регистрировался дефицит буферных оснований, достоверно чаще определялась 2 степень дегидратации согласно шкале CDS у 29 (78,4%) детей. У 26 (70 %) детей отмечались электролитные нарушения, в сочетании с умеренно выраженной азотемией. ОПП 1 стадии по KDIGO установлено в 36 (97,3%) случаев. ОПП 2 стадии по KDIGO – 1(2,7%).

У пациентов с ОКИ без ГУСа, развившие ОПП, преобладала гастроэнтеритическая форма заболевания, которая характеризовалась более частой регистрацией фебрильной лихорадки 48,9%, эксикоза II степени 78,4%, длительно сохраняющейся многократной рвотой 100% в сочетании с диарей 40,5 %, а также снижением диуреза в 100% случаев. Среди пациентов с установленной этиологией преобладали вирусные возбудители, преимущественно вызванные ротавирусом, что согласуется с данными зарубежных авторов [55].

При анализе анамнестических данных прослеживается четкая тенденция к повышению риска развития ОПП у детей с ОКИ при наличии неблагоприятного преморбидного фона. У больных основной группы достоверно чаще встречались анемия 1 степени в анамнезе – в 62,2% случаях, перенесенные в течение последних 6 месяцев ОКИ - 51,4% и ОРВИ - 51,4%,  $p < 0,001$ .

В связи с высокой вероятностью развития осложнений у детей в возрасте от 1 года до 7 лет, пациентам с ОКИ из группы риска формирования ОПП, при госпитализации для своевременного установления ОПП, помимо стандартного клинико-лабораторного обследования (сбора анамнестических данных, проведения общего анализа мочи, клинического и биохимического анализа крови), можно рекомендовать проведение оценки уровня ранних маркеров острого повреждения почек (цистатина С и липокалина -2 в сыворотке крови, молекулы повреждения почек -1 в моче).

Учитывая отсутствие у детей общепринятых нормативов уровня ранних маркеров ОПП, проводилось обследование группы 55 практически здоровых детей. В выполненном исследовании среднее значение цистатина С составило  $566,16 \pm 203,08$  нг/мл, что совпадает с литературными данными. Так, Shlipak MG и соавт. в 2013 году установили, что референтные значения показателя составляют 510-950 нг/мл [173]. Среднее значение липокалина-2 в сыворотке крови равно 19,20 нг/мл, что согласуется с результатами исследований полученными разными авторами [20,183]. Учитывая отсутствие у детей порогового значения экскреции КИМ-1 и соотношение  $\text{kim-1/креатинин}$  в моче, мы ориентировались на полученные ранее данные отечественных авторов (Парфенчик И. В. с соавт., 2018; Насташева Т.Л. с соавт. (2022г) [20,35].

Проанализировав полученные результаты, выявлено достоверное повышение ( $p < 0,001$ ) уровня цистатина С у детей, развивших ОПП в остром периоде кишечной инфекции, по сравнению с больными без ОПП. Медиана уровня цистатина С у детей основной группы, развивших ОПП, составила 1189,78 нг/мл (IQR 1053,24 – 1429,15нг/мл), а в группе сравнения - 648,04 нг/мл (IQR 440,73 – 873,12 нг/мл). При сравнении уровня цистатина С в крови у детей

основной группы, развивших ОПП, в динамике достоверно установлено снижение его уровня на 3-сутки госпитализации (1-3 лет,  $p=0,002$  и 3-7 лет,  $p<0,001$ ). Согласно проведенному ROC-анализу, пороговое значение уровня цистатина С для установления ОПП, составило 956 нг/мл.

Уровень липокалина-2 у детей с ОКИ, развивших ОПП, при госпитализации был также достоверно выше, чем в группе сравнения,  $p<0,001$ . Медиана уровня липокалина-2 у детей основной группы, развивших ОПП, составила 170,70 нг/мл (IQR 141,30 – 284,10 нг/мл), а в группе сравнения - 54,25 нг/мл (IQR 25,80 – 97,50 нг/мл). Частота повышения уровня липокалина-2 у детей с ОПП на фоне кишечной инфекции значимо не различалась в подгруппах с 1 года до 2 лет 11 месяцев и 3-7 лет и составили 12 (85,7%) и 20 (87%), соответственно,  $p=1,0$ . В динамике заболевания уровень липокалина-2 у детей с ОПП не имел существенных изменений, сохраняясь повышенным у детей обеих возрастных групп ( $p=1,0$  и  $p=0,987$ , соответственно). Пороговое значение показателя уровня липокалина-2 для диагностики ОПП, составило 136,2 нг/мл.

Уровень молекулы повреждения почек-1 у пациентов с ОКИ при поступлении в стационар был высоким в 100% случаев у детей, развивших ОПП и в 88% случаев без ОПП. В ходе настоящего исследования не удалось установить значимых различий уровня  $uKIM-1$  нг/мл и отношения  $uKIM-1 / uCr$  пг/мл при различной этиологии ОКИ ( $p=0,623$ ,  $p=0,56$  соответственно). Медиана уровня молекулы повреждения почек-1 у детей основной группы, развивших ОПП, составила 889,94 пг/мл (IQR 569,76 – 2060,72 пг/мл). Пороговое значение показателя уровня  $uKIM-1$  составило 541,84 пг/мл, а соотношения уровня  $uKIM-1/uCr$  в моче -260,572 пг/мл. По данным ряда авторов, молекула  $KIM-1$  позволяет осуществить раннюю диагностику ОПП после токсического или ишемического повреждения проксимальных канальцев [61,131]. Однако, согласно результатам нашего исследования, установлена низкая чувствительность (25,3%), при высокой специфичности (91,9%), что не позволяет рекомендовать изолированное использование  $KIM-1$  для прогнозирования развития ОПП при ОКИ у детей.

Таким образом, установлено увеличение уровня цистатина С у больных с ОПП в остром периоде кишечной инфекции, преимущественно вирусной этиологии, чаще при поражении верхних отделов ЖКТ. У детей с ОКИ, развивших ОПП, не было выявлено статистически значимых различий его уровня в разных возрастных группах больных. Высокая чувствительность и специфичность модели ROC-кривой цистатина С и липокалина-2, позволяет использовать данные маркеры при прогнозе развития ОПП у детей с ОКИ без развития ГУСа. В то же время, несмотря на достоверную связь между неадекватной оральной регидратацией и высоким уровнем  $KIM-1$  в моче, повышение данного показателя уже при поступлении был статистически значимо выше в группе сравнения без ОПП и было выявлено у всех пациентов, развивших ОПП на фоне кишечной инфекции вне зависимости от ее топики и этиологии. Низкая чувствительность и специфичность модели ROC-кривой  $KIM-1$  не позволяет рекомендовать нам

данный маркер для изолированного использования прогнозирования развития ОПП при ОКИ у детей. Корреляционный анализ позволил доказать прямую связь между стандартными и современными маркерами ОПП у детей с ОКИ, что дает возможность использовать их для ранней диагностики ОПП.

Согласно вышесказанному, считаем актуальным включение в рутинную лабораторную практику детских стационаров определение современных маркеров острого повреждения почек - цистатина С и липокалина-2. В представленной работе показано, что изменения биохимических параметров крови (креатинина, мочевины), а также снижение СКФ появляются позже, что является обоснованием в необходимости их динамического контроля. Данные о задержке появления азотемии и снижения СКФ имеются в работах ряда исследователей [23,107]. Также пациентам с ОКИ, входящим в группу риска по развитию ОПП, показано не только проведение повторного анализа креатинина и мочевины в сыворотке крови, но и определение современных ранних маркеров ОПП, так как спустя 48-72 часа изменения в сыворотке крови становятся более выраженными. Необходим контроль СКФ, рассчитанной по «Bedside» (прикроватной) формуле Шварца 2009 г.

Учитывая, что у детей, развивших ОПП на фоне ОКИ, может визуализироваться и нарастать ультразвуковая картина повреждения почечной ткани в виде смазанности кортико-медуллярной дифференцировки, изменения эхогенности паренхимы, а при оценке кровотока определяются нарушения почечной гемодинамики. Беря во внимание отсутствие возможности проведения всем госпитализированным с ОКИ УЗИ почек с доплерографией сосудов почек, мы рекомендуем данное исследование детям, входящим в группу риска по развитию ОПП.

Раннее выявление ОПП даст возможность своевременной коррекции терапии в виде исключения нефротоксических препаратов, подключения инфузионной терапии и энерготропных препаратов.

При установлении ОПП рекомендована консультация нефролога с целью коррекции терапии и динамического наблюдения для контроля восстановления почечных функций. Повторное обследование, включающее измерение АД, проведение клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, УЗИ почек с доплерографией сосудов почек, а также – подсчет СКФ, осуществляется через 1 месяц, 3 месяца, а при необходимости - через полгода и более. При обнаружении протеинурии проводится контроль биохимического анализа мочи. Также в анамнезе детям, перенесшим ОПП, рекомендуется сбор анализа мочи по Зимницкому для оценки концентрационной функции почек 1 раз в 6 месяцев. При сохранении в динамике изменений по данным проведенного лабораторно-инструментального обследования, целесообразно проведение реносцинтиграфии (динамической и статической) для оценки функций почек.

Необходимость в длительном наблюдении за детьми, перенесшими ОПП, в связи с возможным формированием хронической болезни почек (ХБП), отражена в работе Жан-Филипп Руа с соавт. (США, 2020г), который в своем обзоре описал последние достижения в диагностике, стратификации риска, профилактике и лечении ОПП у детей. Педиатрическая медицина становится все более сложной, и все большее число детей с сопутствующими заболеваниями подвергаются потенциальному повреждению почек. Первоначально плохо определенное и считавшееся в основном преходящим явлением у детей, ОПП в настоящее время возникло как сложный клинический синдром, независимо связанный с повышенной смертностью и заболеваемостью, включая развитие в дальнейшем хронических почечных осложнений. Последние достижения в области молекулярной нефрологии лучше прояснили раннюю фазу ОПП, где доказательства повреждения почечной ткани связаны с неблагоприятными исходами даже без снижения скорости клубочковой фильтрации, иллюстрируя недостатки старой парадигмы, основанной исключительно на нечувствительном фильтрационном маркере, креатинине сыворотки. В последние годы были достигнуты значительные успехи в определении и прогнозировании ОПП, что позволяет принять ранние профилактические меры у детей с высоким риском, которые, как теперь доказано, снижают заболеваемость ОПП [166].

Профилактика, оперативная оценка и раннее выявление ОПП имеют важное значение для уменьшения тяжести ОПП и снижения риска развития ХБП. Полученные нами данные показывают, что ОПП без развития ГУСа встречается у детей, госпитализированных с ОКИ, в 13,7% случаев. Ранняя диагностика и своевременная коррекция начальных проявлений ОПП, в том числе, в доклинических стадиях, позволяет сократить сроки госпитализации и предотвратить развитие осложнений, что имеет важное значение для здравоохранения.



## ВЫВОДЫ

1. Снижение диуреза при поступлении в стационар регистрируется у 38% детей, госпитализированных по поводу острой кишечной инфекции средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома; повышение уровня цистатина С и липокалина-2 в крови установлено в 18% и 27% случаев, соответственно. Повышение сывороточного креатинина выявлено у 13% детей. Снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Шварца 1976 г.- у 6%, по «Bedside» (прикроватной) формуле Шварца 2009г - у 30% пациентов, на основе содержания цистатина С -35%

2. При острых кишечных инфекциях средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома у 13,7% детей формируется острое повреждение почек (1 стадии по KDIGO – в 97,3%, 2 стадии – 2,7%), сопровождающееся снижением диуреза и скорости клубочковой фильтрации, а также повышением сывороточного креатинина. Наиболее часто острое повреждение почек регистрируется при ротавирусной инфекции (17,4%) и ротаноровирусной сочетанной этиологии (12,5%), и не превышает 10% при бактериальной и норовирусной инфекции.

3. При развитии острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями достоверно чаще регистрировались фебрильная лихорадка продолжительностью 4-6 суток, эксикоз II степени, сохраняющаяся более 3 суток многократная рвота, диарея длительностью 5-8 дней, преобладание вирусной этиологии заболевания.

4. Установлено, что ранними маркерами острого повреждения почек, предшествующими нарушению их фильтрационной функции при среднетяжелой форме острой кишечной инфекции без развития гемолитико-уремического синдрома у детей являются повышение уровня цистатина С и липокалина-2 в сыворотке крови, имеющих более высокую чувствительность (94,6%; 97,3%) и специфичность (84,5%; 85,8%, соответственно), чем уровень молекулы повреждения почек-1 в моче или его соотношения к креатинину в моче, независимо от наличия у них ОПП.

5. Установлено преимущество оценки скорости клубочковой фильтрации с учетом уровня цистатина С крови и по «Bedside» (прикроватной) формуле Шварца 2009 г для установления стадии острого повреждения почек при ОКИ в сравнении с формулой Шварца 1976 г.

6. Группу риска формирования ОПП у пациентов с ОКИ средней степени тяжести составляют дети младшего возраста (группа 1-7 лет), с наличием анемии 1 степени в анамнезе, перенесенными в предыдущие 6 месяцев острыми респираторными и острыми кишечными

инфекциями, у которых при поступлении регистрируется фебрильная лихорадка, длительно сохраняющиеся многократная рвота (более 3 суток) в сочетании с диареей более 5 раз в день, продолжительностью 5-8 суток и эксикозом II степени. Снижение ОЦК в случае дегидратации способствует развитию преранального ОПП.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки функции почек при острой кишечной инфекции у детей рекомендован расчёт скорости клубочковой фильтрации по «Bedside» (прикроватной) формуле Шварца 2009 г или на основании уровня цистатина С.
2. Прогностически значимыми в плане развития острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями без развития гемолитико-уремического синдрома являются уровни в сыворотке крови липокалина-2  $\geq 136,2$  нг/мл и цистатина С  $\geq 956$  нг/мл, позволяющие установить ОПП на доклинической стадии.
3. Детям с неадекватной оральной регидратацией на догоспитальном уровне, электролитными нарушениями в виде изменения уровня натрия и кальция, рекомендуется повторное, на 3-4 сутки от начала заболевания, исследование в сыворотке крови уровней мочевины и креатинина, контроль диуреза, оценка общего анализа мочи и проведение УЗИ почек с доплерографией сосудов, так как данные, полученные за первые двое суток, могут не отразить начало острого повреждения почек.
4. При выявлении кратковременного повышения уровня сывороточного креатинина у детей с острой кишечной инфекцией обосновано выставление диагноза «Острое повреждение почек» как осложнение основного заболевания, даже при нормализации сывороточного креатинина на момент выписки.
5. Детям, перенесшим ОКИ с развитием ОПП, показано динамическое наблюдение нефролога в течение не менее года, с целью контроля восстановления функций почек в соответствии с разработанным алгоритмом.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение патогенетических механизмов острого повреждения почек при ОКИ, в том числе оценка роли эндотоксикоза и антиэндотоксинового иммунитета.
2. Оценка отдаленных исходов ОПП у детей после перенесенной ОКИ, и разработка лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения развития хронической болезни почек
3. Продолжить ретроспективное дальнейшую оценку эффективности известных лекарственных препаратов, а также поиск новых эффективных средств этиотропной и патогенетической терапии ОКИ и ОПП.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаргатаминотрансфераза  
ВАРМВС – врожденная аномалия развития мочевыводящей системы  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения  
ВЭБ – вирус Эпштейна Барр  
ГУС – гемолитико-уремический синдром  
ДИ - доверительный интервал  
ЖКТ – желудочно – кишечный тракт  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИЛ – интерлейкин  
ИТ - инфузионной терапией  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИФН- $\gamma$  – интерферон  $\gamma$   
КМД – кортико-медуллярная дифференцировка  
КОС – кислотно-основное состояние  
МКБ – 10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
ОКИ – острая кишечная инфекция  
ОПН – острая почечная недостаточность  
ОПП – острое повреждение почек  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ПП -патологические потери  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РВИ - ротавирусной инфекции  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
УЗДГ – ультразвуковая доплерография  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФНО – фактор некроза опухоли

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ЧСС- частота сердечных сокращений

ASN – American Society of Nephrology

CDS (Clinical Dehydration Scale) -шкала дегидратации

EAEC -энтероагрегативной кишечной палочкой

ETEC-энтеротоксигенная кишечная палочка

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes

KIM – 1 (Kidney Injury Molecule-1) - молекула повреждения почек -1

L-FABP – liver – type fatty acid binding protein – печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты

NGAL – neutrophil gelatinase – associated lipocalin – нейтрофильный желатиназа – ассоциированный липокалин (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) – липокалин-2

RIFLE – Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure – Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата, Конечная стадия почечной недостаточности (англ.)

SCr – сывороточный креатинин

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бехтерева, М.К. Современные подходы к регидратационной терапии инфекционной диарее у детей / М.К. Бехтерева // Журнал международной медицины. – 2017. - 1 (24). - 87–92.
2. Борисов, А. Ю. Ранняя диагностика острого почечного повреждения / А. Ю. Борисов, Т. В. Раськина // Acta Med. Eurasica. - 2016. – № 1. - С. 1-13.
3. Борисова, О. В. Острое повреждение почек как осложнение кишечных инфекций у детей (обзор литературы) / О. В. Борисова, Е. В. Бойко // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 7. – С. 22-27.
4. Горелов, А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей / А. В. Горелов, Л. Н. Милютин, Д. В. Усенко. - М., 2005. - 106 с.
5. Гребенкина, Е. Ю. Ранняя диагностика нарушения функции почек у детей при острых кишечных инфекциях / Е. Ю. Гребенкина, Д. В. Усенко, О. Л. Чугунова // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 29-36. – DOI 10.20953/1729-9225-2021-4-29-36.
6. Гуарино, А. Ведение детей с острым гастроэнтеритом на педиатрическом участке / А. Гуарино, И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян // Медицинский совет. – 2016. – 1. - 148–156.
7. Гунькова, Е. В. Дисфункция эндотелия при остром почечном повреждении у детей с гемолитико-уремическим синдромом (обзор литературы) / Е. В. Гунькова, А. А. Вялкова, И. В. Зорин // Лечащий врач. – 2020. – № 10. – С. 40-43. – DOI 10.26295/OS.2020.36.21.009.
8. Ермоленко, В. М. Острая почечная недостаточность / В. М. Ермоленко, А. Ю. Николаев. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с.
9. Жаркова, Т.С. Значение медиаторов воспаления в формировании вариантов течения кишечной инфекции у детей / Т.С. Жаркова, С.В. Кузнецов, С.О. Губарь // Здравоохранение Таджикистана. – 2017. - 1(332). - 15-20.
10. Значение цистатина С и различных методик подсчета скорости клубочковой фильтрации в оценке нарушений функции почек у детей с острыми кишечными инфекциями / О. Л. Чугунова, Е. Ю. Гребенкина, Д. В. Усенко [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 3. – С. 197-206. – DOI 10.18786/2072-0505-2021-49-018.
11. Интенсивная терапия отдельных неотложных состояний при острых кишечных инфекциях у детей / И. А. Ходжаева, З. Н. Наджимова, М. Ш. Умаров, Ф. Б. Рахматуллаев // Danish Scientific Journal. – 2020. – № 37-1. – С. 11-13.
12. Инфекция как комплементактивирующее состояние при атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей / Х.М. Эмирова, О.М. Орлова, Е.М. Толстова [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и

- профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 7–9 сентября 2020 года / под ред. академика РАН В.И.Покровского – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2020.
13. Касымов, И.А. Клинико-иммунологические аспекты сальмонеллеза *typhimurium* у детей / И.А. Касымов, Г.М. Шарапова // Инфекционные болезни. – 2011. - 9(1). - 42-46.
  14. Копачевская, К. А. Клинико-этиологическая характеристика острых кишечных инфекций у детей раннего возраста г. Хабаровска / К. А. Копачевская, Л. И. Заварцева, В. П. Молочный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 41-44.
  15. Копачевская, К.А. Патологические изменения мочевого осадка при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста / К.А. Копачевская, В.П. Молочный, Л.И. Заварцева // Евразийский Союз Ученых. – 2019. - №10 (67). - с.17-20. - DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.1.67.344.
  16. Крамарь, Л.В. Современные принципы коррекции и восстановления водно-электролитного баланса при острых кишечных инфекциях у детей / Л.В. Крамарь, Н.В. Родионова, Ю.О. Хлынина // Лекарственный вестник. – 2015. - 9(1). - 3–9.
  17. Куличенко, Т.В. Острая инфекционная диарея у детей / Т.В. Куличенко, М.Д. Бакрадзе // Педиатрическая Фармакология. – 2009. - 6(3). - 97–103.
  18. Мальцева, Ю. В. Оптимизация тактики лечения острого вирусного гастроэнтерита у детей в условиях стационара / Ю. В. Мальцева, Т. А. Кузнецова // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 205-211. – DOI 10.18821/1560-9561-2019-22-4-205-211.
  19. Мальцева, Ю. В. Острый гастроэнтерит у детей: оптимизация тактики лечения в условиях педиатрического участка / Ю. В. Мальцева, Т. А. Кузнецова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 2. – С. 67-74. – DOI 10.24411/2075-4094-2019-16377.
  20. Мочевые маркеры у детей с заболеваниями почек на фоне ожирения / Т.Л. Настаушева, А.В. Хан, Г.Г. Волосовец [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2022. - 3(1). – с. 217.
  21. Назурдинов, А. Б. Разнообразие циркулирующих штаммов ротавируса до и после внедрения ротавирусной вакцины / А. Б. Назурдинов, Ф. Х. Тишкова, Р. А. Турсунов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 4(43). – С. 77-81. – DOI 10.33029/2305-3496-2022-11-4-77-81.
  22. Нарушения гидроионного обмена у детей и их коррекция / Л. М. Панасенко, Т. В. Карцева, О. В. Гайнц [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 79-84. – DOI 10.21508/1027-4065-201863-2-79-84.
  23. Нарушения функционального состояния почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии / О. Л. Чугунова, С. Б. Амергулова, О. И. Ярошевская, Г. Н. Суходолова // Московская медицина. – 2020. – № 6(40). – С. 95.



24. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш. Румянцев [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79-104.
25. Николаева, С. В. Сочетанные острые кишечные инфекции у детей: клинические особенности, подходы к терапии / С.В. Николаева, Д.В. Усенко, А.В. Горелов // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. - 2019. - Т. 3, № 5. - С. 26-29.
26. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. - 340 с.
27. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы / С.Н. Аверьянов, В.Г. Амчеславский, В.Г. Багаев, Р.Ф. Тепаев // Педиатрическая фармакология. – 2018. - 15(3). - 218–223. - doi: 10.15690/pf.v15i3.1901
28. Острая диарея у взрослых и детей: глобальная перспектива – URL <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-russian-2012.pdf> (дата обращения 1.05.2023).
29. Острое нарушение функции почек у недоношенных детей: диагностика и лечение / О. Л. Чугунова, С. В. Думова, А. С. Фоктова, П. В. Шумилов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 3. – С. 61-65.
30. Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации, 2020. — URL: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf) (Дата обращения 20.04.2023).
31. Острое повреждение почек у детей Республики Мордовия / Т. И. Раздолькина, Е. Ф. Московская, Е. А. Яушева, Т. И. Вешкина // Академический журнал Западной Сибири. – 2019. – Т. 15, № 2(79). – С. 47-48.
32. Острое повреждение почек у детей Республики Мордовия / Т. И. Раздолькина, Е. Ф. Московская, Е. А. Яушева, Т. И. Вешкина // Академический журнал Западной Сибири. – 2019. – Т. 15, № 2(79). – С. 47-48.
33. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах : Учебно-методическое пособие / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, Т. А. Руженцова [и др.]. – Москва : ООО "Консалтинговая компания Юком", 2020. – 60 с. – ISBN 978-5-4480-0273-1.
34. Оценка функционального состояния почек при остром повреждении у детей / А. А. Одинаев, А. М. Мурадов, Т. Ш. Икромов, О. В. Шумилина // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2018. – № 2. – С. 72-77.
35. Парфенчик, И. В. Поражение почек у детей с тяжелыми формами острых кишечных инфекций / И. В. Парфенчик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 333-336. – DOI 10.25298/2221-8785-2018-16-3-333-336.

36. Парфенчик, И.В. Диагностика и прогнозирование развития острой почечной недостаточности у детей при острых кишечных инфекциях: специальность 14.01.09 "Инфекционные болезни" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Парфенчик Инна Викторовна. - Минск, 2018. – 26 с.
37. Парфенчик, И.В. Острое повреждение почек у детей с острыми кишечными инфекциями: частота, характеристика, оценка тяжести / И.В. Парфенчик, В.М. Цыркунов // Клиническая инфектология и паразитология. - 2015. - № 3 (14). - С. 22-27.
38. Патент № 2525050 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ оценки степени тяжести острых кишечных инфекций у детей : № 2012156024/14 : заявл. 24.12.2012 : опубл. 10.08.2014 / А. В. Горелов, Е. А. Горелова, А. Е. Плоскирев, А. А. Плоскирева ; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора.
39. Патогенетические аспекты развития эксикоза при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста (обзор литературы) / В. А. Зарубина, О. В. Самодова, Н. В. Соловьева [и др.] // Патогенез. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 38-44. – DOI 10.25557/2310-0435.2019.02.38-44.
40. Плоскирева, А. А. Острые кишечные инфекции в педиатрической практике / А. А. Плоскирева // Медицинская сестра. – 2016. – № 7. – С. 35-39.
41. Плоскирева, А. А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей клиника, диагностика и терапия : специальность 14.01.09 "Инфекционные болезни" : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Плоскирева Антонина Александровна. – Москва, 2016. – 22 с.
42. Плоскирева, А. А. Тактика регидратационной терапии при острых кишечных инфекциях у детей / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // Лечащий врач. – 2017. – № 6. – С. 7.
43. Практические рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения. Острая диарея. - URL [http://www.pubhealth.spb.ru/SPC/01\\_acute\\_diarrhea\\_ru.pdf](http://www.pubhealth.spb.ru/SPC/01_acute_diarrhea_ru.pdf) (дата обращения 1.05.2023).
44. Ранние маркеры острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии / О. Л. Чугунова, С. Б. Амергулова, Г. Н. Суходолова, О. И. Ярошевская // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 346-347.
45. Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии / О. Л. Чугунова, С. Б. Амергулова, Л. Коваленко [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 22-31. – DOI 10.24110/0031-403X-2017-96-5-22-31.
46. Рациональная терапия моно- и сочетанных острых кишечных инфекций у детей / С. В. Николаева, Н. Х. Тхакушинова, А. В. Горелов, В. С. Крикун // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 43. – С. 10-14. – DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-43-10-14.

47. Руженцова, Т. А. Рациональная профилактика осложнений острых кишечных инфекций в практике педиатра / Т. А. Руженцова, Н. А. Мешкова // *Лечащий врач*. – 2019. – № 2. – С. 60.
48. Савенкова, Н. Д. Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек / Н. Д. Савенкова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 36-42. – DOI 10.21508/1027-4065-2018-63-5-36-42.
49. Современные биомаркеры острого повреждения почек / А.В. Алексеев, А.Ж. Гильманов, Р.С. Гатиятуллина, И.Г. Ракипов // *Практическая медицина*. – 2014. - 3(79). - 22-27.
50. Тактика педиатра при лечении острых гастроэнтеритов у детей: что нового? / И. Н. Захарова, А. В. Есипов, Е. А. Дорошина [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 120-125.
51. Усенко, Д. В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии / Д. В. Усенко, А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // *Вопросы современной педиатрии*. – 2014. – Т. 13, № 3. – с. 12-20.
52. Факторы развития острого почечного повреждения при острых инфекционных диареях, протекающих с гемоколитом, у детей / Л.Н. Туйчиев, М.Д. Ахмедова, И.А. Имамова [и др.] // *Журнал инфектологии*. – 2020. - 12(5). – С. 123-129. – doi 10.22625/2072-6732-2020-12-5-123-129.
53. Цимбалова, Е.Г. Терапия диареи и дегидратации у детей / Е.Г. Цимбалова, Р.Ф. Тепаев // *Педиатрическая Фармакология*. – 2011. - 8(1). - 23–29.
54. Эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции в РФ в 2012-2017 гг / Е. В. Сакалкина, Н. В. Паркина, О. А. Веселова [и др.] // *Молекулярная диагностика 2018 : Сборник трудов Международной научно-практической конференции, Минск, 27–28 сентября 2018 года*. – Минск: СтройМедиаПроект, 2018. – С. 318.
55. Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood / C. Posovszky, S. Buderus, M. Classen [et al.] // *Dtsch Arztebl Int*. – 2020. - 117(37). - 615-624. - doi: 10.3238/arztebl.2020.0615.
56. Acute kidney injury / J.A. Kellum, P. Romagnani, G. Ashuntantang [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2021. -7(1). - 52. - doi 10.1038/s41572-021-00284-z.
57. Acute Kidney Injury Among Children Admitted With Viral Rhabdomyolysis / H.M. Gardner, D.J. Askenazi, J.A. Hoefert [et al.] // *Hosp Pediatr*. – 2021. - 11(8). - 878-885. - doi: 10.1542/hpeds.2020-005108.
58. Acute Kidney Injury among Hospitalized Children in China / X. Xu, S. Nie, A. Zhang [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2018. - 13(12). - 1791-1800. - doi: 10.2215/CJN.00800118.
59. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes / L.S. Chawla, P.W. Eggers, R.A. Star, P.L. Kimmel // 2014. - *N Engl J Med*. – 371. - 58-66.

60. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months / S. Menon, E.S. Kirkendall, H. Nguyen, S.L. Goldstein // *J Pediatr.* – 2014. – 165. - 522–527.
61. Acute Kidney Injury Associates with Long-Term Increases in Plasma TNFR1, TNFR2, and KIM-1: Findings from the CRIC Study / I.E. McCoy, J.Y. Hsu, J.V. Bonventre [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2022. - 33(6). - 1173-1181. - doi: 10.1681/ASN.2021111453.
62. Acute kidney injury due to ammonium acid urate stones in a patient with adenovirus gastroenteritis: a case report / H. Ban, K. Miura, R. Tomoeda [et al.] // *BMC Urol.* – 2022. - 22(1). - 5. - doi: 10.1186/s12894-022-00954-4.
63. Acute kidney injury in children hospitalized for acute gastroenteritis: prevalence and risk factors / P. Marzuillo, M. Baldascino, S. Guarino [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2021. - 36(6). - 1627-1635. - doi: 10.1007/s00467-020-04834-7.
64. Acute kidney injury in children hospitalized for community acquired pneumonia / P. Marzuillo, V. Pezzella, S. Guarino [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2021. - 36(9). - 2883-2890. - doi: 10.1007/s00467-021-05022-x.
65. Acute Kidney Injury in Children Hospitalized With Diarrheal Illness in the United States / C. Bradshaw, J. Han, G.M. Chertow [et al.] // *Hosp Pediatr.* – 2019. - 9(12). - 933-941. - doi: 10.1542/hpeds.2019-0220.
66. Acute kidney injury in critically ill children: predictive value of renal arterial Doppler assessment / A.V. de Carvalho, I.S. Ferraz, F.M. de Souza [et al.] // *Pediatr Res.* – 2023. - 93(6). - 1694-1700. - doi: 10.1038/s41390-022-02296-1.
67. Acute kidney injury in dengue among hospitalized children: A prospective view / S. Poddar, S. Sharma, C. Kaur, H.K. Chellani // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2020. - 31(2). - 407-414. - doi: 10.4103/1319-2442.284015.
68. Acute kidney injury in hospitalized children with sickle cell anemia / A. Batte, S. Menon, J. Ssenkusu [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2022. - 23(1). - 110. - doi: 10.1186/s12882-022-02731-9.
69. Acute kidney injury in patients with Visceral Leishmaniasis in Northwest Ethiopia / W. Hailu, R. Mohamed, H. Fikre [et al.] // *PLoS One.* – 2021. - 16(6). - e0252419. - doi: 10.1371/journal.pone.0252419.
70. Acute kidney injury requiring renal replacement therapy due to *Clostridioides difficile* infection in a 15-year-old boy / J. Papež, J. Štarha, Z. Doležel [et al.] // *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* – 2022. - 71(4). - 208-211.
71. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease / M.A. Venkatachalam, K.A. Griffin, R. Lan [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2010. – 298. - F1078-F1094.
72. Acute kidney injury-an overview of diagnostic methods and clinical management / D. Hertzberg, L. Rydén, J. Pickering [et al.] // *Clin. Kidney J.* - 2017. – Vol. 10, № 3. - P. 323-331.

73. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J. Kellum [et al.] // *Crit Care*. - 2004. - Vol.8. - P.204-212.
74. Acute Viral Gastrointestinal (GI) Infections in the Tropics-A Role for Cartridge-Based Multiplex PCR Panels? / S. Kramme, T. Dähne, A. Fomenko, M. Panning // *Trop Med Infect Dis*. – 2022. – 19. - 7(5). - 80. - doi: 10.3390/tropicalmed7050080.
75. Aetiology of acute diarrhoea in children in Shanghai, 2015-2018 / H. Chang, J. Guo, Z. Wei [et al] // *PLoS One*. – 2021. - 16(4). - e0249888. – doi: 10.1371/journal.pone.0249888.
76. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions / S.M. Sutherland, J.J. Byrnes, M. Kothari [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. - 2015. – 10. - 554–561.
77. Aktaş, O. A molecular study on the prevalence and coinfections of Rotavirus, Norovirus, Astrovirus and Adenovirus in children with gastroenteritis / O. Aktaş, H. Aydin, M.O. Timurkan // *Minerva Pediatr*. – 2019. – 71(5). – p. 431-437. - doi: 10.23736/S0026-4946.16.04304-X.
78. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation / M. Zappitelli, C.R. Parikh, A. Akcan-Arikan [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2008. - 3(4). - 948-54. - doi: 10.2215/CJN.05431207.
79. Assadi, F. Urine KIM-1 as a Potential Biomarker of Acute Renal Injury After Circulatory Collapse in Children / F. Assadi, F.G. Sharbaf // *Pediatr Emerg Care*. – 2019. - 35(2). - 104-107. - doi: 10.1097/PEC.0000000000000886.
80. Association between rotavirus vaccination and risk of intussusception among neonates and infants: a systematic review and meta-analysis / H.L. Lu, Y. Ding, H. Goyal, H.G. Xu // *JAMA Netw Open*. - 2019. – 2. - e1912458.
81. Atteinte rénale chez les enfants infectés par la leptospirose en France / S. De Thomasis, H. Flodrops, B. Llanas [et al.] // *Nephrol Ther*. – 2022. - 18(3). - 189-194. - doi: 10.1016/j.nephro.2021.11.006.
82. Bayker, R.J. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis / R.J. Bayker, C.D. Pusey // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2004.- Vol.19.- №1.- P. 8-11.
83. Bazargani, B. New Biomarkers in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Children / B. Bazargani, M. Moghtaderi // *Avicenna J Med Biotechnol*. – 2022. - 14(4). - 264-269.
84. Bhakthavatchalam, S. The requirement of hemodialysis in patients with acute gastroenteritis-induced acute kidney injury / S. Bhakthavatchalam, D. Srinivasan, R. Prithviraj // *J Family Med Prim Care*. – 2021. - 10(6). - 2423-2427. - doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_1979\_20.
85. Bhosale, S.J. Biomarkers in Acute Kidney Injury / S.J. Bhosale, A.P. Kulkarni // *Indian J Crit Care Med*. – 2020. - 24(Suppl 3). - S90-S93. - doi: 10.5005/jp-journals-10071-23398.
86. Biomarker-based prediction of survival and recovery of kidney function in acute kidney injury / D. Patschan, S. Erfurt, S. Oess [et al.] // *Kidney Blood Press Res*. 2023. - doi 10.1159/000528633.

87. Biomarkers for prediction of acute kidney injury in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies / J. Meena, C.C. Thomas, J. Kumar [et al.] // *Pediatr Nephrol.* - 2023. - doi: 10.1007/s00467-023-05891-4.
88. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review / S.G. Coca, R. Valavarthy, J. Concabo [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. - 73 (10). - 1008-1016.
89. Boyer, O. Hemolytic-Uremic Syndrome in Children / O. Boyer, P. Niaudet // *Pediatr Clin North Am.* – 2022. - 69(6). - 1181-1197. - doi: 10.1016/j.pcl.2022.07.006.
90. Brandt, K.G. Diarreia aguda: manejo baseado em evidências / K.G. Brandt, M.M. de Castro Antunes, G.A.P. da Silva // *J. Pediatr.* – 2015. - 91(6). - 36–S43.
91. Bruzzese, E. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children / E. Bruzzese, A. Giannattasio, A. Guarino // *F1000Res.* – 2018. – 15(7). - 193. - doi: 10.12688/f1000research.12328.1.
92. Burnett, E. Associations of intussusception with adenovirus, rotavirus, and other pathogens: a review of the literature / E. Burnett, U.D. Parashar, J.E. Tate // *Pediatr Infect Dis J.* - 2020. – 39. - 1127–1130.
93. Chawla, L.S. Acute kidney injury and chronic kidney dis-ease as interconnected syndromes / L.S. Chawla, P.W. Eggers, R.A. Star, P.L. Kimmel // *N Engl J Med.* – 2014. – 371. - 58–66.
94. Clinical and laboratory characteristics of acute kidney injury in infants with diarrhea: a cross-sectional study in Bangladesh / L. Shahrin, M. Sarmin, A.S. Rahman [et al.] // *J Int Med Res.* – 2020. - 48(1). - 300060519896913. - doi: 10.1177/0300060519896913.
95. Clinical features of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome and minimal change disease: a retrospective, cross-sectional study / S.P. Lin, F.G. Zhu, J.L. Meng [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2020. - 134(2). - 206-211. - doi: 10.1097/CM9.0000000000001218.
96. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference / M. Ostermann, R. Bellomo, E.A. Burdmann [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. - 98(2). - 294–309. - doi: 10.1016/j.kint.2020.04.020
97. Cottam, D. Biomarkers for early detection and predicting outcomes in acute kidney injury / D. Cottam, G. Azzopardi, L.G. // *Forn Br J Hosp Med (Lond).* – 2022. - 83(8). - 1-11. - doi 10.12968/hmed.2022.0032.
98. Could KIM-1 and NGAL levels predict acute kidney injury after paracentesis? - preliminary study / M. Pietrukaniec, M. Migacz, A. Żak-Gołąb [et al.] // *Ren Fail.* – 2020. - 42(1). - 853-859. - doi: 10.1080/0886022X.2020.1801468.
99. Current and new rotavirus vaccines / R.M. Burke, J.E. Tate, C.D. Kirkwood [et al.] // *Curr Opin Infect Dis.* - 2019. – 32. - 435–444.
100. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons / M.G. Shlipak, M.J. Sarnak, R. Katz [et al.] // *N Engl J Med.* – 2005. - 352 (20). - 2049– 60.

101. Cystatin C-based equations for estimating glomerular filtration rate do not require race or sex coefficients / C. Ottosson Frost, P. Gille-Johnson, E. Blomstrand [et al.] // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2022. - 82(2). - 162-166. - doi: 10.1080/00365513.2022.2031279.
102. Devarajan, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury / P. Devarajan // *Curr Opin Pediatr.* – 2011. – 23. - 194–200.
103. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease / P. Devarajan // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* - 2008. - Vol. 68. - P. 89-94.
104. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury / P. Devarajan // *Biomark. Med.* - 2010. - Vol. 4 (2). - P. 265-280
105. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: work- group statements from the tenth Acute Dialysis Quality initiative consensus conference / P.A. McCullough, A.D. Shaw, M. Haase [et al.] // *Contrib Nephrol.* – 2013. – 182. - 13-29.
106. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis / J.F. Roos, J. Doust, S.E. Tett, C.M. Kirkpatrick // *Clin Biochem.* – 2007. - 40 (5–6). - 383– 91.
107. Early Diagnosis and Prognostic Value of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients / D. Dobilienė, J. Masalskienė, Š. Rudaitis [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2019. - 55(8). - 506. - doi: 10.3390/medicina55080506.
108. Epidemiology of community-acquired acute kidney injury in children as seen in an emergency room of Tertiary Hospital in South-South Nigeria / B.U. Ezeonwu, L.E. Abonyi, O.I. Odetunde [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2021. - 32(2). - 428-436. - doi: 10.4103/1319-2442.335455.
109. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 GBD / Diarrhoeal Diseases Collaborators // *Lancet Infect Dis.* – 2017. - 17(9). – p. 909–948.
110. Estimation of piperacillin clearance with different glomerular filtration rate formulas in critically ill children / A. Béranger, S. Benaboud, S. Urien [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2021. - 87(3). - 1275-1281. - doi: 10.1111/bcp.14505.
111. Etiology of acute gastroenteritis among children less than 5 years of age in Bucaramanga, Colombia: A case-control study -/ A.E. Farfán-García, A. Imdad, C. Zhang [et al] // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2020. – 30;14(6). - e0008375. - doi 10.1371/journal.pntd.0008375.
112. Etiology, Clinical Profile, and Short-Term Outcome of Children With Acute Kidney Injury / S. Bai, K.N. Moorani, B. Naeem [et al.] // *Cureus.* – 2022. - 14(2). - e22563. - doi: 10.7759/cureus.22563.
113. European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 / A. Guarino, S. Ashkenazi, D. Gendrel [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2014. - 59(1). - 132-52. - doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.

114. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pediatric patients with acute rotavirus gastroenteritis and dehydration / T. Çelik, E. Altekin, R. İşgüder [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2013. – 39. – 52.
115. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression / M.A. Venkatachalam, J.M. Weinberg, W. Kriz, A.K. Bidani // *J Am Soc Nephrol*. – 2015. – 26. - 1765-1776.
116. Farthing, M.J. Oral rehydration: an evolving solution / M.J. Farthing // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2002. – 34,Suppl 1. - S64-7. doi: 10.1097/00005176-200205001-00016.
117. Foster, C.S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions / C.S. Foster, P. Devarajan // *Pediatric nephrology*. – 2017. - v 32, N 3. - P. 377-381.
118. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008-16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network / N. Aliabadi, S. Antoni, J.M. Mwenda [et al.] // *Lancet Glob Health*. - 2019. – 7. – p. e893–e903.
119. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Causes of Death Collaborators // *Lancet*. – 2018. - 392(10159). – p. 1736–1788
120. Goldstein, S.L. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood / S.L. Goldstein // *Blood Purif*. – 2012. - 33(1-3). - 131-137.
121. Gülhan, B. Hemolytic Uremic Syndrome in Children / B. Gülhan, F. Özaltın // *Turk Arch Pediatr*. – 2021. - 56(5). - 415-422. - doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.21128.
122. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002 / M.D.Charles, R.C. Holman, A.T. Curns [et al.]// *Pediatr. Infect. Dis. J*. - 2006.- Vol. 25.- p. 489-493.
123. Hsu, C.Y. Yes, AKI truly leads to CKD / C.Y. Hsu // *J Am Soc Nephrol*. – 2012. – 23. - 967-969.
124. Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized Children / N.F. Holzemer, J.J. Hasvold, K.J. Pohl [et al.] // *Respir Care*. – 2020. - 65(5). - 650-657. - doi: 10.4187/respcare.07156.
125. Is there any difference between the symptomatology and clinical findings of viral agents causing dehydration? / S. Biçer, D. Çöl, Ö. Küçük [et al.] // *Minerva Pediatr*. – 2018. - 70(2). - 165-174. - doi: 10.23736/S0026-4946.16.04259-X.
126. Kashani, K. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption / K. Kashani, W. Cheungpasitporn, C. Ronco // *Clin Chem Lab Med*. – 2017. - 55(8). - 1074-1089. - doi: 10.1515/cclm-2016-0973.
127. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney. International supplements. – 2012. – 2(1). - P.14-16.



128. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* – 2012. – 2. - 1–138.
129. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury / W.K. Han, V. Bailly, R. Abichandani [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – 62. - 237–244.
130. Kidney injury molecule-1 expression predicts structural damage and outcome in histological acute tubular injury / J. Cai, X. Jiao, W. Luo [et al.] // *Ren. Fail.* – 2019. - 41 (1). - 80–87. - - doi: 10.1080/0886022X.2019.1578234.
131. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells / T. Ichimura, E.J. Asseldonk, B.D. Humphreys [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 118. — P. 1657-1668.
132. KIM-1 Is a Potential Urinary Biomarker of Obstruction: Results from a Prospective Cohort Study / D. Olvera-Posada, T. Dayarathna, M. Dion [et al.] // *J Endourol.* – 2017. - 31(2). - 111-118. - doi: 10.1089/end.2016.0215.
133. Krishnasamy, S. Management of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children / S. Krishnasamy, A. Sinha, A. Bagga // *Indian J Pediatr.* – 2023. - 90(5). - 481-491. - doi: 10.1007/s12098-023-04483-2.
134. Malaria and acute kidney injury / D.D. Brown, S. Solomon, D. Lerner, M. Del Rio // *Pediatr Nephrol.* – 2020. - 35(4). - 603-608. - doi: 10.1007/s00467-018-4191-0.
135. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy / C.K. King, R. Glass, J.S. Bresee [et al.] // *MMWR Recomm Rep.* – 2003. - 52(RR-16). - 1-16.
136. Marakala, V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury - A systematic review / V. Marakala // *Clin Chim Acta.* – 2022. – 536. - 135-141. - doi: 10.1016/j.cca.2022.08.029.
137. Maxwell, R.A. Acute kidney injury in the Critically Ill / R.A. Maxwell, C.M. Bell // *Surg Clin North Am.* – 2017. - 97 (6). - 1399–418.
138. Menez, S. Assessing the health of the nephron in acute kidney injury: biomarkers of kidney function and injury / S. Menez, C.R. Parikh // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2019. - 28 (6). - 560–566.
139. Mixed Viral-Bacterial Infections and Their Effects on Gut Microbiota and Clinical Illnesses in Children / S. Mathew, M.K. Smatti, K. Al Ansari [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. - 29;9(1). – p. 865. – doi 10.1038/s41598-018-37162-w.
140. Molecular nephrology: types of acute tubular injury / B.D. De Oliveira, K. Xu, T.H. Shen [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2019. - 15(10). - 599–612.
141. Nalin, D. Issues and Controversies in the Evolution of Oral Rehydration Therapy (ORT) / D. Nalin // *Trop Med Infect Dis.* – 2021. - 6(1). - 34. - doi: 10.3390/tropicalmed6010034.

142. Nath, K.A. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage / K.A. Nath // *Am J Kidney Dis.* – 1992. – 20. - 1-17.
143. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery / J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi [et al.] // *Lancet.* - 2005. - 365(9466). - 1231–1238. - doi: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X.
144. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity / J. Mishra, K. Mori, Q. Ma [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2004. - 24 (3). - 307– 15.
145. New equations to estimate GFR in children with CKD / G.J. Schwartz, A. Munoz, M.F. Schneider [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. - 20(3). - 629–637. - doi: 10.1681/ASN.2008030287
146. New Insights from Metabolomics in Pediatric Renal Diseases / S. Riccio, M.S. Valentino, A.P. Passaro [et al.] // *Children (Basel).* – 2022. - 9(1). - 118. - doi: 10.3390/children9010118.
147. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs associated acute kidney injury in hospitalized children: A systematic review and meta-analysis / J. Gong, L. Ma, M. Li [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2022. - 31(2). - 117-127. - doi: 10.1002/pds.5385.
148. Ostermann, M. Acute kidney injury / M. Ostermann, R.K. Basu, R.L. // *Mehta Intensive Care Med.* – 2023. - 49(2). - 219-222. - doi: 10.1007/s00134-022-06946-0.
149. Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Advances / R. Raina, N. Vijayvargiya, A. Khooblal [et al.] // *Cells.* – 2021. - 10(12). - 3580. - doi: 10.3390/cells10123580.
150. Perez Gomez, J.M. Voluntary acute drug poisoning in the health unit Navarra I, in 1989. Descriptive epidemiologic study / J.M. Perez Gomez, T. Belzunegui Otano // *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* - 1990. - Vol. 64. N 7–8. - P. 401–414.
151. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are markedly increased in patients with non-transfusion-dependent thalassemia: Lack of association with markers of erythropoiesis, iron metabolism and renal function / A. Patsaoura, E. Tatsi, A. Margeli [et al.] // *Clin Biochem.* – 2014. - 47(12). - 1060-4. - doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.03.017.
152. Postrenal failure due to urinary stones associated with acute viral gastroenteritis: three case reports / S. Kira, T. Mitsui, H. Zakoji [et al.] // *Case Rep Urol.* – 2016. - 1375923.
153. Pozzoli, S. Predicting acute kidney injury: current status and future challenges / S. Pozzoli, M. Simonini, P. Manunta // *J Nephrol.* – 2018. - 31(2). - 209-223. - doi: 10.1007/s40620-017-0416-8.
154. Prevalence and seasonal pattern of enteric viruses among hospitalized children with acute gastroenteritis in Samawah, Iraq / H.T. Thwiny, N.J. Alsalih, Z.F. Saeed [et al.] // *J Med Life.* – 2022. - 15(1). - 52-57. - doi 10.25122/jml-2021-0158.
155. Prevalence of enteric adenovirus and co-infection with rotavirus in children under 15 years of age with gastroenteritis in Qom, Iran / S. Shams, J. Tafaraji, M. Aghaali [et al.] // *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* – 2022. - 15(3). - 256-262. - doi: 10.22037/ghfbb.v15i3.2483.

156. Rahman, M. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management / M. Rahman, F. Shad, M.C. Smith // *Am Fam Physician*. – 2012. – 1. - 86(7). - P.631-639.
157. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement / M. Ostermann, A. Zarbock, S. Goldstein [et al.] // *JAMA Netw Open* – 2020. - 3(10). - e2019209. - doi 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209
158. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function / D.P. Basile, D. Donohoe, K. Roethe, J.L. Osborn // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2001. – 281. - F887-F899.
159. Renal response to repetitive exposure to theme proteins: chronic injury induced by an acute insult / K.A. Nath, A.J. Croatt, J.J. Haggard, J.P. Grande // *Kidney Int*. – 2000. – 57. - 2423-2433.
160. Ricci, Z. Kidney Diseases beyond Nephrology: intensive care / Z. Ricci, C. Ronco // *Nephrol. Dial. Transplant*. - 2008. - V. 23. - P. 1-7.
161. Risk factors and occurrence of chronic kidney disease following acute kidney injury in Children / M. Jan, M. Ashraf, R.A. Baba, S.A. Bhat // *Ann Afr Med*. – 2022. - 21(4). - 366-370. - doi: 10.4103/aam.aam\_103\_21.
162. Role of urinary NGAL and KIM-1 as biomarkers of early kidney injury in obese prepubertal children / N. Polidori, C. Giannini, R. Salvatore [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab*. – 2020. - 33(9). - 1183-1189. - doi: 10.1515/jpem-2020-0138.
163. Rotavirus infection beyond the gut / J. Gómez-Rial, S. Sánchez-Batán, I. Rivero-Calle [et al.] // *Infect Drug Resist*. - 2019. - 12. – p. 55–64.
164. Rotavirus Vaccination and Type 1 Diabetes Risk Among US Children With Commercial Insurance / R.M. Burke, J.E. Tate, R.M. Dahl [et al.] // *JAMA Pediatr*. - 2020. – 174. - 383–385.
165. Rotavirus-related systemic diseases: clinical manifestation, evidence and pathogenesis / Z. Dian, Y. Sun, G. Zhang [et al.] // *Crit Rev Microbiol*. – 2021. - 47(5). - 580-595. - doi: 10.1080/1040841X.2021.1907738.
166. Roy, J.P. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management / J.P. Roy, P. Devarajan // *Indian J Pediatr*. – 2020. - 87(8). - 600-607. - doi: 10.1007/s12098-019-03096-y.
167. Sandokji, I. Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings / I. Sandokji, J.H. Greenberg // *Curr Opin Pediatr*. – 2020. - 32(3). - 354-359. – doi: 10.1097/MOP.0000000000000891.
168. SARS-CoV-2 infection increases risk of acute kidney injury in a bimodal age distribution / E.C. Bjornstad, G. Cutter, P. Guru [et al.] // *BMC Nephrol*. – 2022. - 23(1). - 63. - doi: 10.1186/s12882-022-02681-2.
169. Schwartz, G.J. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life / G.J. Schwartz, D.J. Langford // *J Pediatr*. – 1984. - 104(6). - 849–854. - doi: 10.1016/s0022-3476(84)80479.

170. Scrub typhus-associated acute kidney injury: A study from a South Indian Tertiary Care Hospital / V. Jayaprakash, M. Vamsikrishna, E. Indhumathi, M. Jayakumar // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2019. - 30(4). - 883-890. - doi: 10.4103/1319-2442.265464.
171. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with Shiga toxin mediated haemolytic uraemic syndrome (STEC-HUS) / A. Lukasz, J. Beneke, J. Menne [и др.] // *Thromb Haemost.* – 2014. - 111(2). - 365-72. - doi: 10.1160/TH13-05-0387.
172. Shemin, D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin19-(NGAL) as a biomarker for early acute kidney injury / D. Shemin, L.D. Dworkin // *Crit Care Clin.* – 2011. - 27 (2). - 379– 89.
173. Shlipak, M.G. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice / M.G. Shlipak, M.D. Mattes, C.A. // *Peralta Am J Kidney Dis.* – 2013. - 62(3). - 595-603. - doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.027.
174. Stuempfig, N.D. Viral Gastroenteritis / N.D. Stuempfig, J. Seroy. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 30085537.*
175. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children / F. Fang, X. Hu, X. Dai [et al.] // *Crit Care.* – 2018. - 22(1). - 256. - doi: 10.1186/s13054-018-2193-8.
176. Subclinical Kidney Injury Is Caused By A Moderate Single Inflammatory Event / M.W. Heinzl, M. Resl, C. Klammer [et al.] // *Shock.* – 2022. - 58(1). - 14-19. - doi: 10.1097/SHK.0000000000001942.
177. Subphenotypes in acute kidney injury: a narrative review / S.T. Vaara, P.K. Bhatraju, N.L. Stanski [et al.] // *Crit Care.* – 2022. - 26(1). - 251. - doi: 10.1186/s13054-022-04121-x.
178. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children / S.L. Weiss, M.J. Peters, W. Alhazzani [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2020. - 21(2). - e52-e106. - doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
179. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy / J.A. Kellum, R.L. Mehta, D.C. Angus [et al.] // *Kidney Int.* - 2002. - Vol. 62. - P. 1855–1863.
180. The involvement of IL-6 and IL-8 in acute invasive gastroenteritis of children / N. Vaisman, E. Leibovitz, R. Dagan [et al.] // *Cytokine.* – 2003. – 22. - 194–97.
181. Trends in gastroenteritis-associated mortality in the United States, 1985–2005: Variations by ICD-9 and ICD-10 codes / J.S. Jagai, G.S. Smith, J.E. Schmid, T.J. Wade // *BMC Gastroenterol.* – 2014. – 14. - 211.
182. Uber, A.M. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes / A.M. Uber, S.M. Sutherland // *Pediatric Nephrology.* – 2020. – 35. - 213–220. - doi: 10.1007/s00467-018-4128-7.

183. uNGAL Predictive Value for Serum Creatinine Decrease in Critically Ill Children / C. Gavrilovici, C.P. Duşa, C.T. Mihai [et al.] // *Healthcare (Basel)*. – 2022. 19. - 10(8). - 1575. - doi: 10.3390/healthcare10081575.
184. United Nations Children’s Fund. Diarrhoeal disease. 2018. - URL <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/> (дата обращения 15.03.2023).
185. Urbschat, A. Biomarkers of kidney injury / A. Urbschat, N. Obermüller, A. Haferkamp // *Biomarkers*. – 2011. - 16 Suppl 1. - S22– 30.
186. Vaidya, V.S. Biomarkers of acute kidney injury / V.S. Vaidya, M.A. Ferguson, J.V. // *Bonventre Annu Rev. - Pharmacol Toxicol.* – 2008. – 48. - 463-93. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615.
187. Vakrani, G.P. Retrospective Study on Acute Kidney Injury among Cholera Patients in an Outbreak in Whitefield, Bengaluru / G.P. Vakrani, T. Nambakam // *Int J Nephrol*. – 2021. – 2021. - 6682838. - doi: 10.1155/2021/6682838.
188. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis / L. Lei, L.P. Li, Z. Zeng [et al.] // *Sci Rep*. – 201. - 8(1). - 7962. - doi: 10.1038/s41598-018-26226-6.
189. Warady, B.A. Chronic kidney disease in children: the global perspective / B.A. Warady, V. Chadha // *Pediatr Nephrol*. – 2007. - 22(12). - 1999-2009.
190. World Health Organization. Diarrhoeal disease. - URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (дата обращения 1.03.2023).
191. Zou, C. Advances in the study of subclinical AKI biomarkers / C. Zou, C. Wang, L. Lu // *Front Physiol*. – 2022. – 13. - 960059. - doi: 10.3389/fphys.2022.960059.