

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научные руководители

Доктор медицинских наук **Усенко Денис Валериевич**

Доктор медицинских наук, профессор **Чугунова Ольга Леонидовна**

Официальные оппоненты:

Настаушева Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тхакушинова Нафисет Хусейновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___»_____2023 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте института www.crie.ru

Автореферат разослан «___»_____2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На протяжении многих лет острые кишечные инфекции (ОКИ) уверенно занимают лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии детского возраста, демонстрируя тенденцию к росту заболеваемости - в 2021 г. зарегистрировано 343,85 случаев ОКИ на 100 тыс. населения, а экономический ущерб превысил 19,5 млрд. [Николаева С.В., Усенко Д.В., Горелов А.В., 2019; Иванов И.Е., Борин Е.Н., 2020; Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году», 2022]. 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 [Подколзин А.Т., 2021; Ермоленко К.Д., Лобзин Ю.В., 2021; Sakalkina E.V., 2018]. Заболеваемость ОКИ бактериальной этиологии в 2020-2022 годах демонстрирует уверенный рост, в том числе – кампилобактериоза и сальмонеллеза [Николаева С.В., Тхакушинова Н.Х., 2019]. Особую актуальность в настоящее время приобретают ОКИ, 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; Цыркунов В.М., 2017; Парфенчик И.В., 2018; Farfan-Garacia A.E. et al, 2020].

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; Vjornstad 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 по сути дела 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 концентрации альбумина 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 как для медицины в целом, так и для педиатрии и лечения инфекционных заболеваний в частности.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют достоверные данные о частоте регистрации нарушения функции почек при ОКИ у детей. 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]. По данным зарубежных авторов, частота ОПП у детей с ОКИ, 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 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), представлены данные о высокой частоте хронической болезни почек, ассоциированной с вирусными гепатитами и герпес-вирусными инфекциями (ЦМВ, ВЭБ).

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]. Тем не менее на данный момент 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 возрастало [Conti M., 2006], а при начальных стадиях ОПП более показательным было его исследование в сыворотке крови [Liangos O., 2009; Koynert 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 определения уровней 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 обследования 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 ОПП 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 исследования

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

Для оптимизации ранней диагностики ОПП у детей с ОКИ и своевременной коррекции терапии, направленной на предотвращение ухудшения функции почек и снижение риска развития ХБП, целесообразно оценивать уровень цистатина С и

липокалина-2 в сыворотке крови, имеющих 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 анамнестических 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 мочевых уровней KIM-1 и креатинина (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 (кровь и моча), 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 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 соответствуют пунктам 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, четырех глав собственных наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает в себя 54 отечественных и 137 иностранных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (заведующая отделом - д.м.н., доцент Понежева Ж.Б.). С февраля 2020 г по февраль 2021 г было проведено клинико-лабораторное обследование 270 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 ОКИ средней степени тяжести без развития ГУСа. Для определения референтных значений маркеров острого повреждения почек были обследованы 55 клинически здоровых детей аналогичного

возраста, проходивших диспансерное обследование в КДЦ ДГКБ имени Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы (главный врач д.м.н., профессор Чубарова А.И.).

Проведенное 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 для включения в программу были проведены подробные беседы с родителями детей, находящихся на стационарном лечении, для объяснения цели исследования и планируемых манипуляций. Критерии включения и невключения были подробно изложены в этих беседах. От родителей и/или законных представителей несовершеннолетних пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании (Рисунок 1).

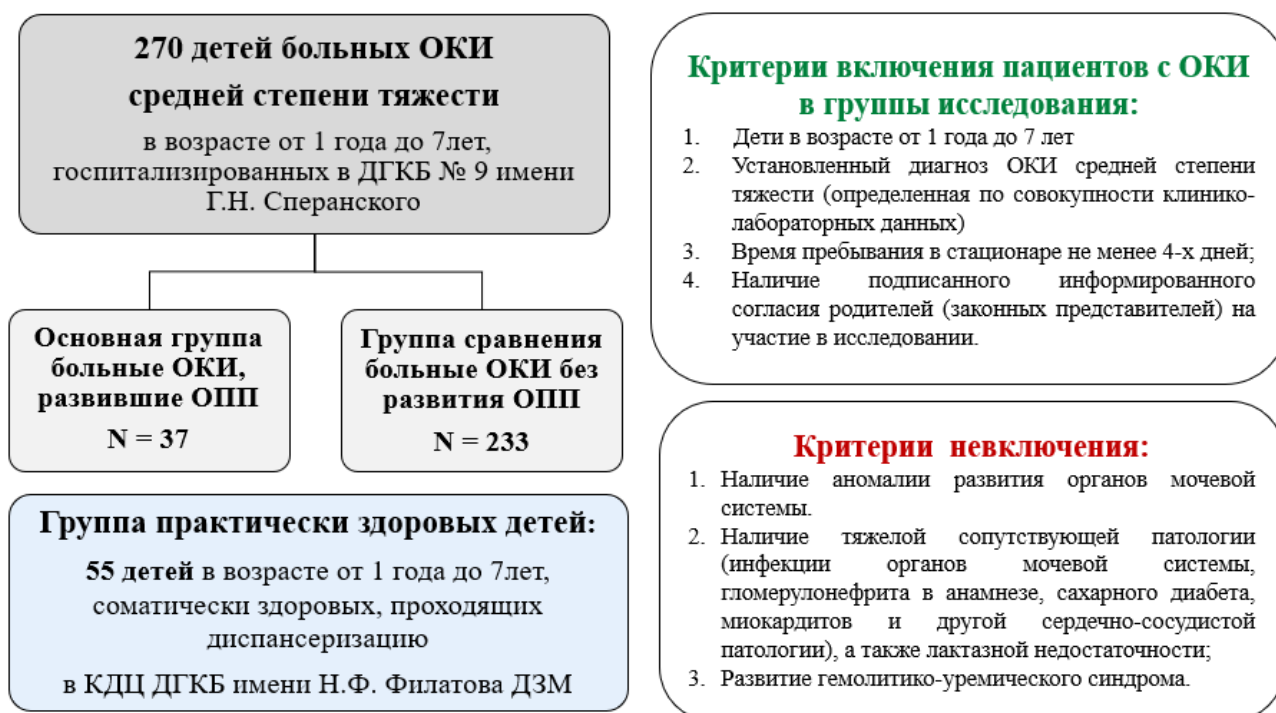


Рисунок 1 – Дизайн исследования [разработан автором]

Проводился подробный сбор анамнеза жизни, заболевания и 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» пациента на догоспитальном этапе специализированным регидратационным раствором (характеристики раствора - 75 мэкв/л натрия, 75 мэкв/л глюкозы и осмолярность 245 мкмоль/л) в объеме не менее 80 мл/кг в течение суток, неадекватная – менее 50 мл/кг в течение суток, отсутствие регидратации – пациент не получал специализированных регидратационных растворов.

После сбора анамнеза и объективного осмотра пациентов с оценкой физического развития: роста, массы тела, применялись стандартные процедуры и регулярно калибруемые приборы (ростомер с точностью измерения 0,1 см и шкала веса с точностью измерения 50 гр), осуществлялся забор биологического материала. Все

материалы для исследования отбирались из тех же образцов биологических жидкостей, которые необходимы для общепринятых лабораторных методов диагностики.

Всем больным были выполнены общепринятые лабораторно-инструментальные методы исследования при госпитализации и в динамике заболевания, 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 клиничко-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 клиничко-диагностической лаборатории ДГКБ им Н.Ф. Филатова (зав. отделением Павлушкина Л.В.). Объем проведенных исследований представлен в таблице (Таблица 1).

Таблица 1 – 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			
Бактериологическое исследование кала	Кал	270	270
Серологическое исследование	Кал	270	270
Молекулярно-генетическое исследование кала	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 (KIM-1)	Моча	325	452
Инструментальные методы диагностики			
ЭКГ		325	325
УЗИ органов брюшной полости		325	325
УЗИ почек		325	325

Для оценки нарушения функции почек проводили исследование современных биомаркеров ОПП - цистатина С и липокалина-2 в сыворотке крови, молекулы повреждения почек-1 в моче. 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 нм ± 10 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.

Референтные значения уровней указанных маркеров, полученные в ходе обследования группы практически здоровых детей (n=55), представлены в таблице (Таблица 2).

Таблица 2 – Референтные значения уровней маркеров повреждения почек у практически здоровых детей (n=55)

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

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

1. Формула Шварца 1976 г

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Рост (см)} * 88,4}{\text{Креатинин крови } \left(\frac{\text{мкмоль}}{\text{л}}\right)} * 0,55$$

2. «Bedside» («прикроватная») формула Шварца 2009 г

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

3. Формула на основе содержания цистатина С

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 70,69 * \text{Цистатин С}^{-0,931} \text{ (мг/л)}$$

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 м². Использовали уравнение:

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

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

Для оценки формы тяжести ОКИ был использован «интегральный индекс клинических симптомов» (ИИКС) по методу Плоскиревой А.А. и соавторов.

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

Статистический анализ полученных результатов исследования был выполнен 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). Для сравнения количественных переменных в независимых выборках при нормальном распределении рассчитывался t-критерий Стьюдента, в случаях отсутствия нормального распределения – U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения категориальных переменных применялись критерии χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. При анализе связанных совокупностей - W-критерий Уилкоксона, МакНемара. Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота и выраженность нарушения функции почек при острых кишечных инфекциях средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома

Было обследовано 270 больных ОКИ детей в возрасте от 1 года до 7 лет. В соответствии 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, из них мальчиков - 80 (56,7%), а девочек - 61 (43,7%). Группу дошкольного возраста (с 3 до 7 лет) составили 129 (47,8%) детей, среди которых 62 (48,1%) мальчика и 67 (51,9%) девочек.

Больные с ОКИ в большинстве случаев госпитализировались на 2-3 сутки заболевания (34,5% и 37,4% соответственно). Однако 23,7% пациентов поступали в стационар на 4-е сутки, а 4,4% - на 5-й день заболевания.

Этиология заболеваний была установлена у 53,7% пациентов. В структуре ОКИ установленной этиологии преобладали вирусные возбудители (норовирусная, ротавирусная инфекция), доля которых составила 80%, с преимущественным поражением верхних отделов ЖКТ – гастритическая у 23% и гастроэнтеритическая – у 43,7% соответственно. ($p < 0,05$) (Рисунок 2). Структура ОКИ установленной этиологии не имела существенных различий среди детей раннего и дошкольного возраста ($p = 0,468$).

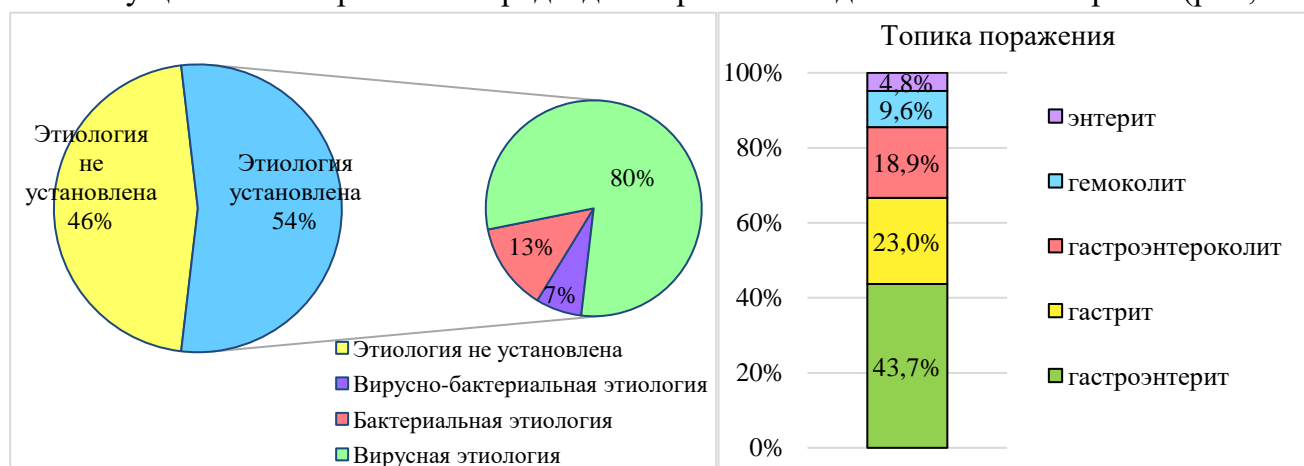


Рисунок 2 – Распределение пациентов по топике поражения ЖКТ и этиологии

При сопоставлении распределения степени дегидратации согласно шкале CDS в зависимости от этиологии, II степень дегидратации достоверно чаще регистрировалась при вирусной ОКИ по сравнению с неустановленной этиологией заболевания (79,3% против 57,9%, $p=0,004$). У всех пациентов регистрировался дефицит буферных оснований, но статистически значимых различий не выявлено (Рисунок 3).

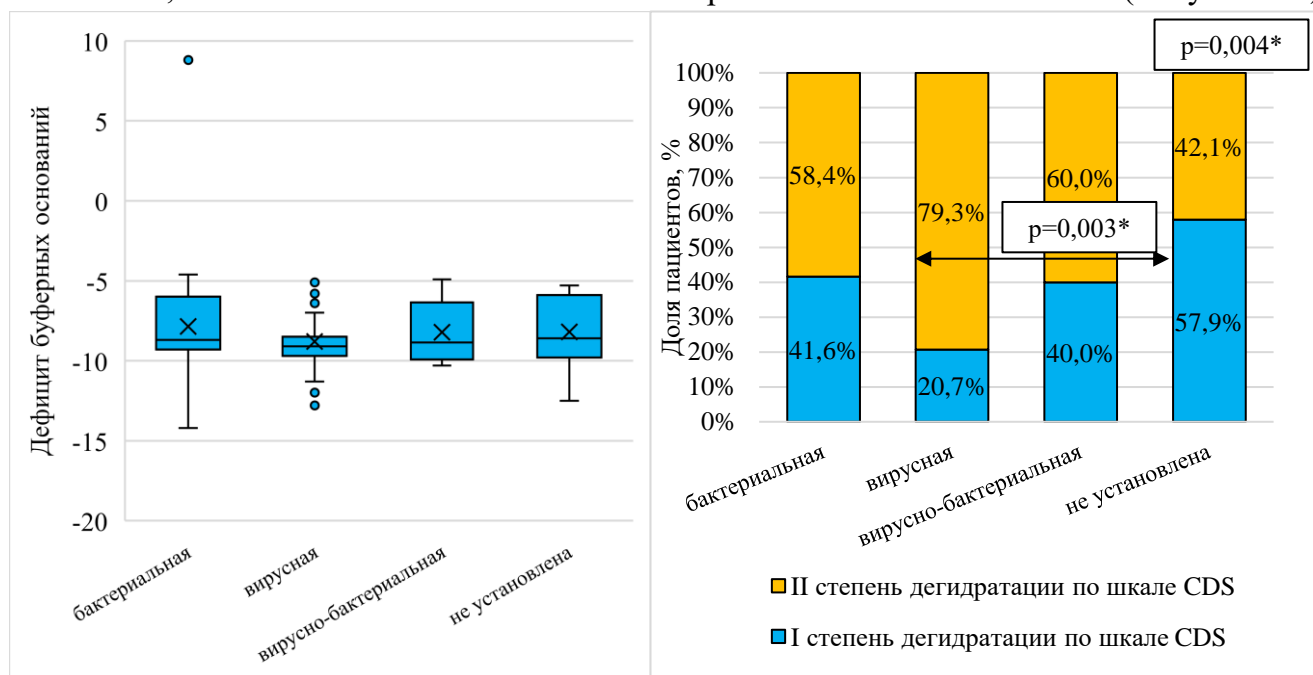


Рисунок 3 – Степень дегидратации по шкале CDS и уровень дефицита буферных оснований в зависимости от этиологии у больных ОКИ (n=270)

При поступлении проведена оценка диуреза и азотемии у детей с ОКИ средней степени тяжести (Рисунок 4). Установлено, что при поступлении у 38% больных был снижен диурез, у 13% - повышался уровень сывороточного креатинина, при этом уровень мочевины был повышен только у 3% пациентов.

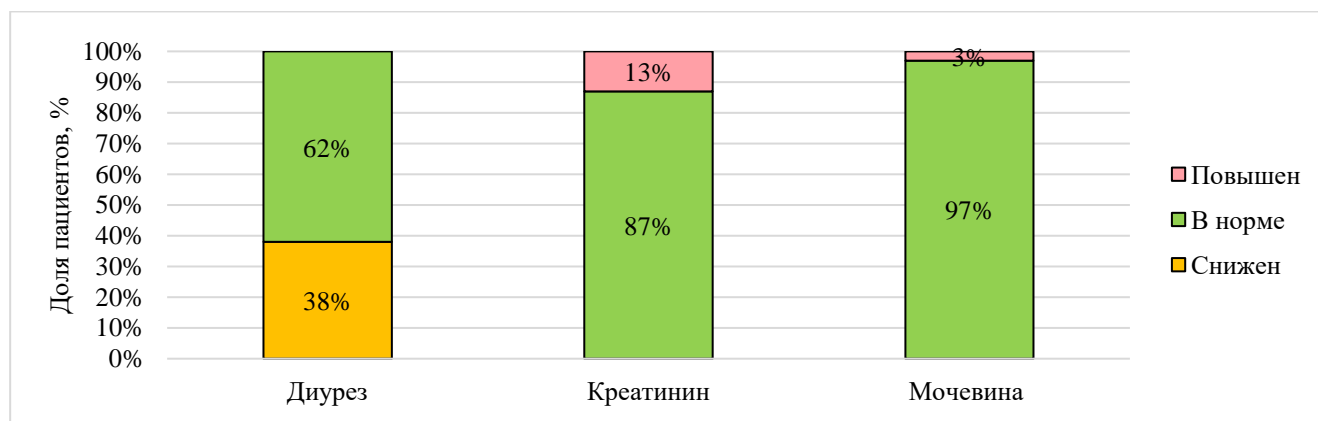


Рисунок 4 – Оценка диуреза и азотемии при поступлении у пациентов с ОКИ (n=270)

Оценка фильтрационной функции почек у больных ОКИ в первые сутки поступления на основании расчета СКФ по классической формуле Шварца 1976 г выявило ее снижение лишь у 6% пациентов, в то время как расчет СКФ по «Bedside» формуле Шварца 2009 г и на основе содержания цистатина С – у 30% и 35% соответственно.

Проведен анализ уровня ранних маркеров острого повреждения почек у больных с ОКИ при поступлении. Обнаружено повышение уровня молекулы повреждения почек-1 в моче в 89,6% случаях, цистатина С и липокалина- 2 в сыворотке крови у 27% и 18,8% пациентов соответственно (Рисунок 5).

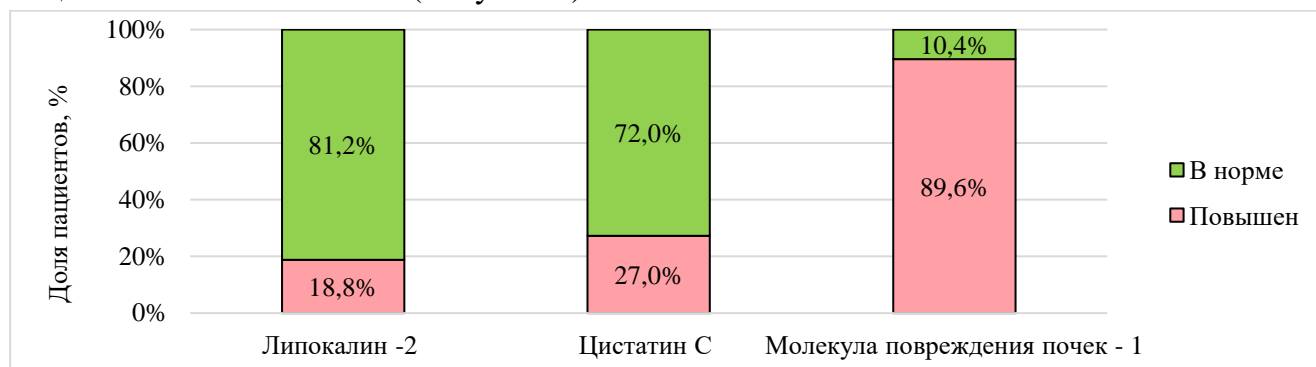


Рисунок 5 – Оценка уровня маркеров ОПП больных ОКИ (n=270)

Комплексная оценка выявленного нарушения функции почек при ОКИ средней степени тяжести в соответствии с критериями KDIGO позволила диагностировать развитие ОПП у 13,7% детей, главным образом 1 стадии по KDIGO (у 97,3% больных). Достоверно чаще ОПП развивалось у мальчиков до 3-х лет и девочек дошкольного возраста (Рисунок 6).

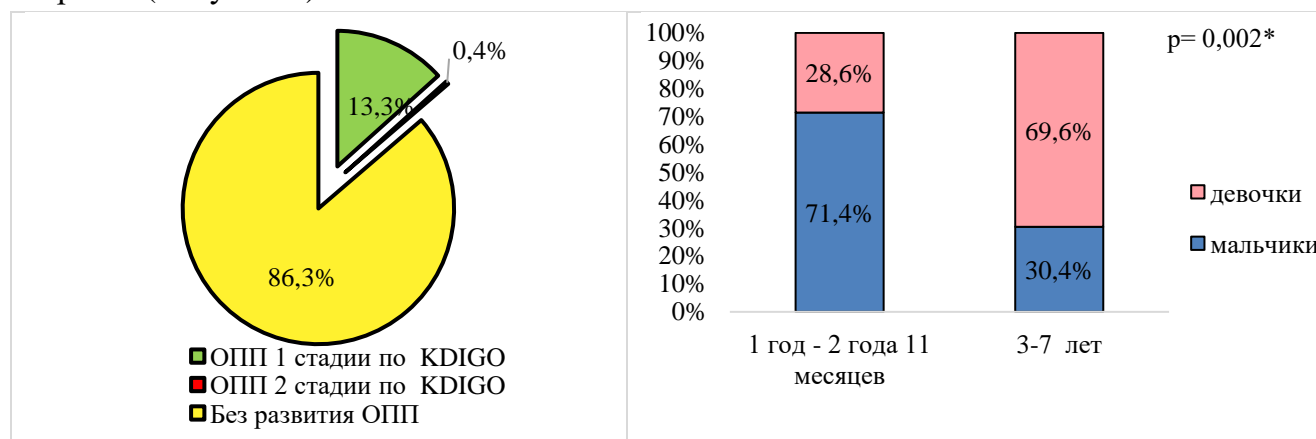


Рисунок 6 – Частота встречаемости нарушения функции почек у детей и половозрастная характеристика детей с ОКИ без развития ГУСа, развивших ОПП (n=37)

Таким образом, 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.

Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, протекающих с острым повреждением почек, без развития гемолитико-уремического синдрома

При изучении клинико-лабораторных особенностей течения острых кишечных инфекций, протекающих с нарушением функции почек, выявлено статистически значимое снижение диуреза, наличие многократной рвоты и диареи до 10 раз в сутки у детей, развивших ОПП. У всех пациентов с ОКИ, развивших ОПП, при поступлении регистрировалась субфебрильная (в 40,5% случаях) или фебрильная (в 59,5%) лихорадка (Таблица 3).

Таблица 3 – Клиническая характеристика больных с ОКИ с ОПП и без нарушения функции почек (n=270)

Клинические проявления	Основная группа - больные ОКИ, развившие ОПП (n=37)	Группа сравнения – больные ОКИ без развития ОПП (n=233)	p
Субфебрильная лихорадка	15 (40,5%)	119 (51,1%)	0,234
Фебрильная лихорадка	22 (59,5%)	114 (48,9%)	
Редкая рвота (1-2раза)	0	14 (6,0%)	< 0,001*
Повторная рвота (3-5раз)	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
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*

При сравнении длительности клинических проявлений, у больных ОКИ детей, 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).

Достоверно чаще у детей основной группы, развивших ОПП, кишечная инфекция в случае установленной этиологии была вызвана ротавирусной инфекцией (78,9%). При анализе уточненной бактериальной этиологии ОКИ у детей, развивших ОПП, значим сальмонеллез – в 2 случаях (Рисунок 7).

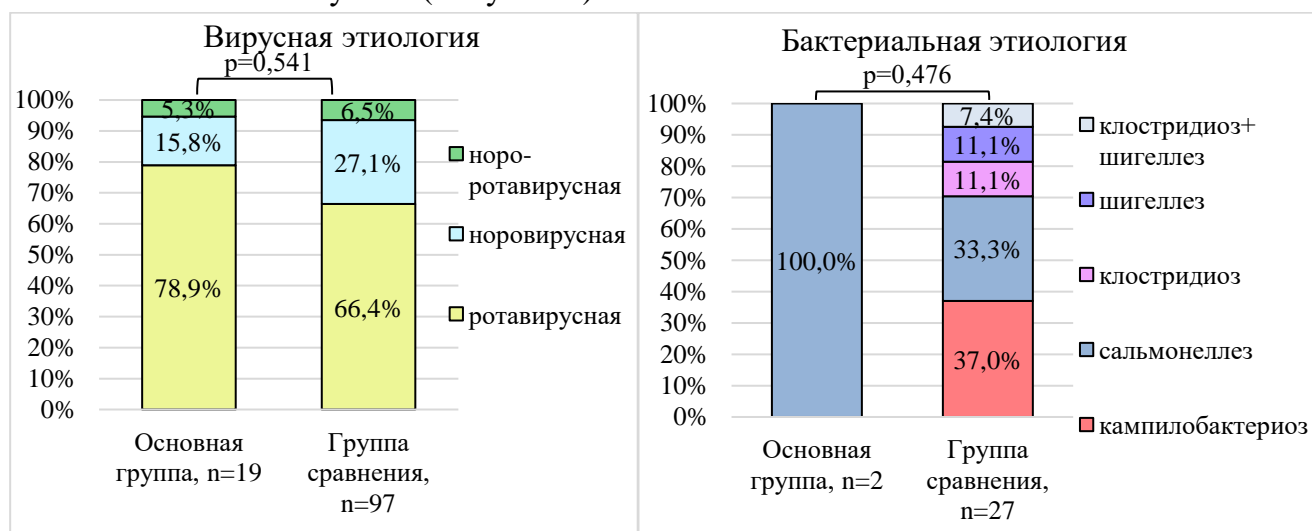


Рисунок 7 – Структура ОКИ вирусной и бактериальной этиологии в основной группе, развивших ОПП и группе сравнения без развития ОПП (n=270)

Доминирующими симптомами при поступлении были многократная рвота

($p < 0,001$) и диарея от 5 до 10 раз в сутки ($p = 0,016$). Снижение диуреза при поступлении у детей, развивших на фоне ОКИ острое повреждение почек, регистрировалось достоверно чаще - 100% против 55,8% ($p < 0,001$).

Статически значимым лабораторным показателем у детей с ОКИ, развивших ОПП, является уровень сывороточного креатинина, который был повышен в 92%, при этом повышение уровня мочевины было выявлено лишь у 5% больных (Рисунок 8).

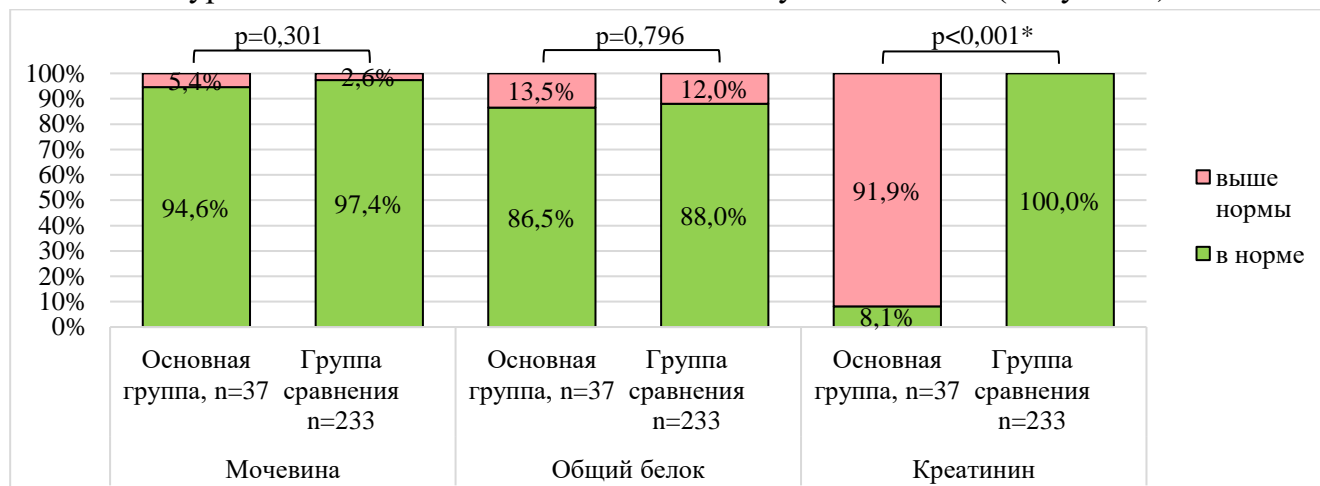


Рисунок 8 – Уровень стандартных маркеров ОПП у пациентов основной группы, развивших ОПП (n=37)

При оценке СКФ в сравниваемых группах было установлено, что применение формулы Шварца 1976 года выявило снижение фильтрационной функции почек лишь у 32,4% пациентов, развивших ОПП, в то время как при расчете СКФ по «Bedside» («прикроватной формуле») Шварца 2009 г с учетом уровня цистатина С – у 73% и 94,6% больных, соответственно (Рисунок 9).

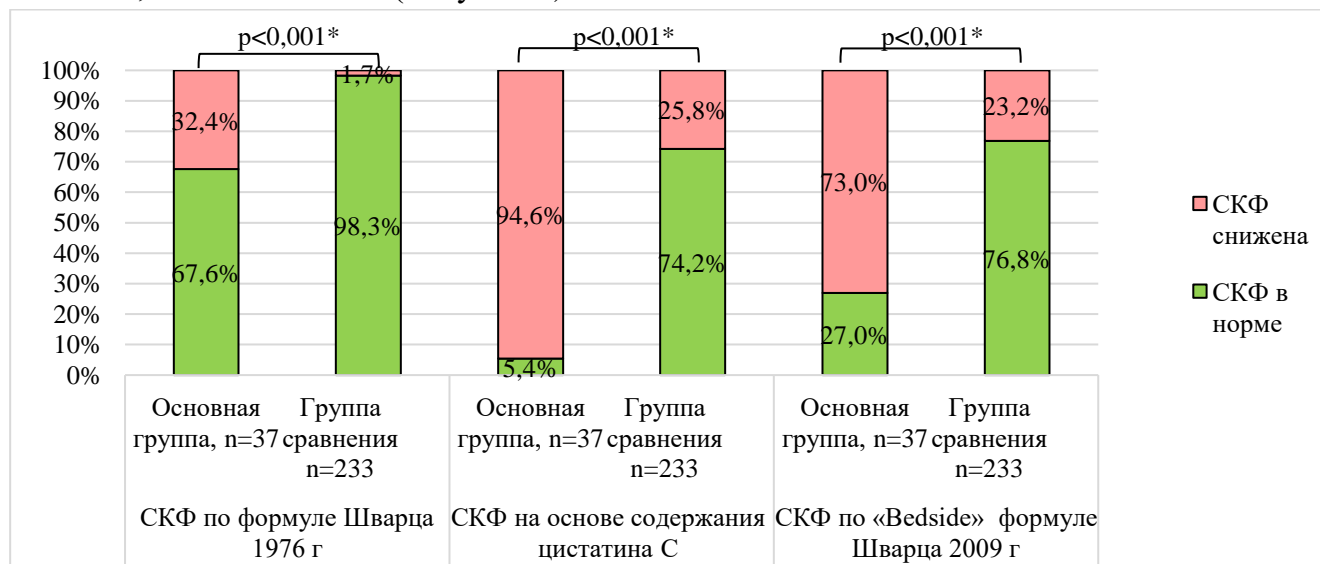


Рисунок 9 – Оценка скорости клубочковой фильтрации у больных ОКИ с и без ОПП

На основании полученных данных было установлено, что 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), преобладание гастроэнтеритической формы,

сопровождаясь фебрильной лихорадкой (у 59,5%), эксикозом II степени (у 78,4%), многократной рвотой (у 100%) и диареей до 10 раз в сутки (у 40,5%), а также снижением диуреза в 100% случаев. Доминировала вирусная этиология заболевания.

Значение ранних маркеров ОПП в диагностике нарушения функции почек у детей с острыми кишечными инфекциями

Как видно из рисунка (Рисунок 10), в 1-е сутки госпитализации у 83,8% детей, развивших ОПП на фоне ОКИ без формирования ГУСа, регистрировалось повышение уровня 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 были увеличены лишь у 5,4% и 13,5% больных, с дальнейшей нормализацией. Уровень современных маркеров ОПП, таких как цистатин С и липокалин-2 в сыворотке крови на 1-е сутки госпитализации были повышены у 32,4% и 86,5%, соответственно. В динамике наблюдалось нарастание числа пациентов с повышенным уровнем цистатина С (до 48,6%). Как видно на рисунке 10, уровень молекулы повреждения почек - 1 был повышен у 100% пациентов при госпитализации, и сохранялся повышенным в динамике (у 91,9%).

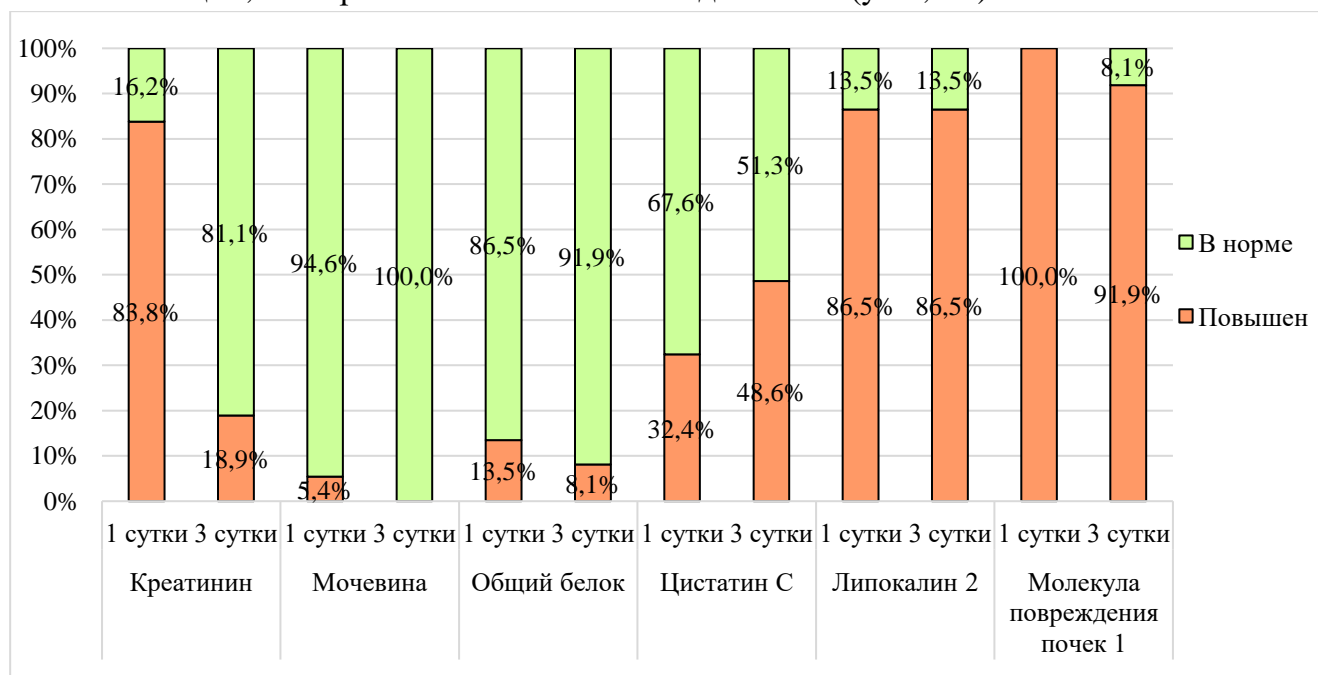


Рисунок 10 – Динамика уровня стандартных маркеров и современных маркеров ОПП у пациентов основной группы, развивших ОПП (n=37)

Выявлено достоверное повышение ($p < 0,001$) уровня цистатина С у детей, развивших ОПП в остром периоде кишечной инфекции, по сравнению с больными без ОПП. В динамике установлено достоверное снижение его уровня на 3-и сутки госпитализации, однако полной нормализации не происходило (Рисунок 11А).

Уровень липокалина-2 у детей с ОПП при госпитализации был достоверно выше, чем в группе сравнения, $p < 0,001$. В динамике заболевания уровень липокалина-2 у детей с ОПП не имел существенных изменений, сохраняясь повышенным (Рисунок 11 Б).

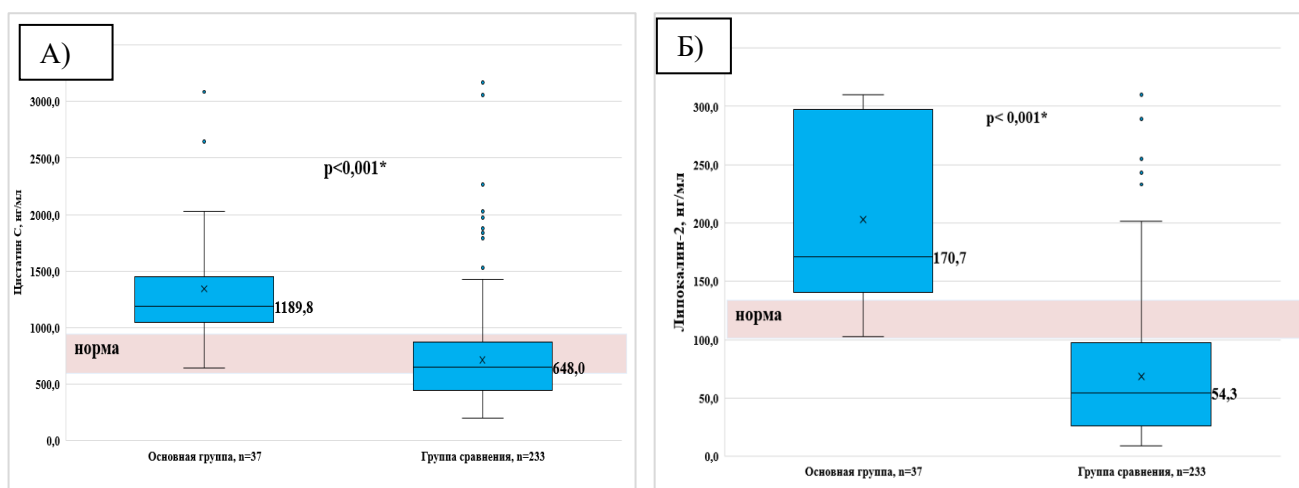


Рисунок 11 – Уровень цистатина С (А) и липокалина-2 (Б) в сыворотке крови у больных ОКИ, развивших ОПП (основная группа, n=37), и без поражения почек (группа сравнения, n=233)

Согласно проведенному ROC-анализу, пороговое значение уровня цистатина С для прогноза вероятности развития острого повреждения почек составляло 956 нг/мл. Наличие острого повреждения почек прогнозировалось при значении уровня цистатина С выше или равной данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 94,6% и 84,5% соответственно. Полученная модель ROC-кривой была статистически значимой ($p < 0,001$) (Рисунок 12).

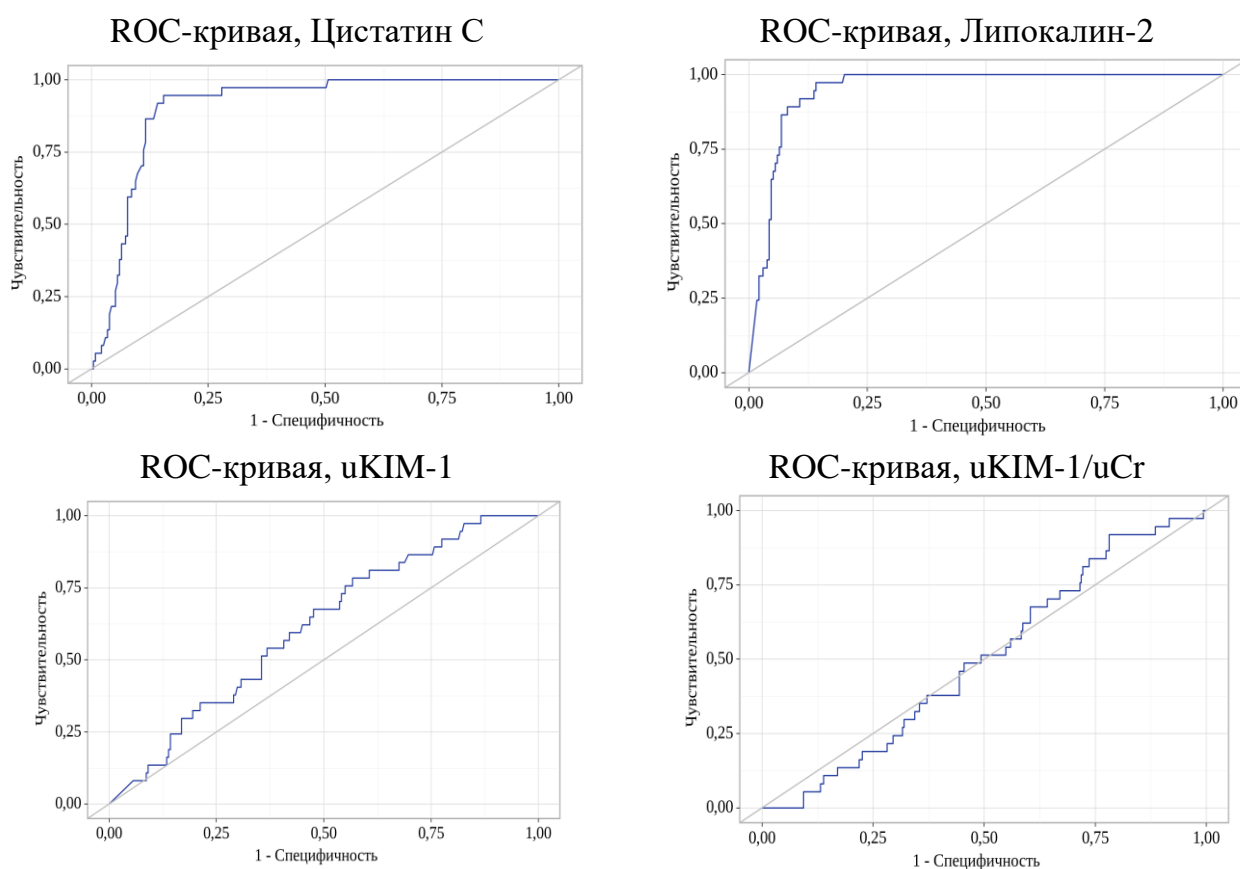


Рисунок 12 – ROC-кривые, характеризующие вероятность развития ОПП при ОКИ у детей в зависимости от уровней маркеров

Полученная модель ROC-кривой вероятности развития острого повреждения почек, в зависимости от уровня липокалина-2, была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение уровня липокалина-2 для вероятного развития ОПП составило 136,2 нг/мл. Модель показала высокую чувствительность (86,5%) и специфичность (93,1%) (Рисунок 12).

Уровень молекулы повреждения почек-1 у детей основной группы, развивших ОПП уже при поступлении был статистически значимо выше группы сравнения без ОПП – 889,9 (Рисунок 13).

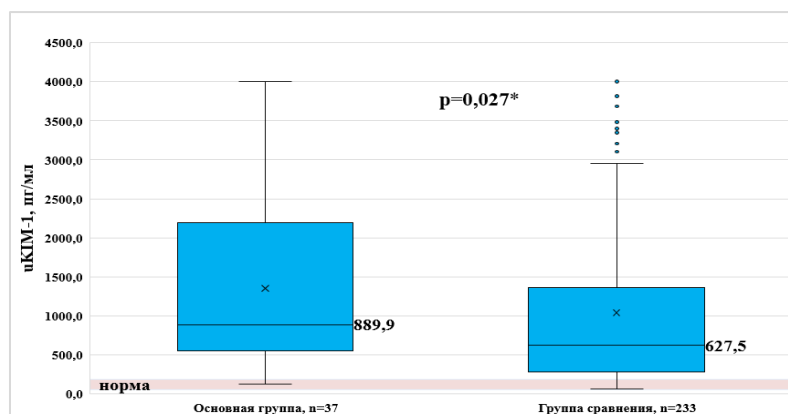


Рисунок 13 – Уровень молекулы повреждения почек-1 в сыворотке крови у пациентов с ОКИ основной группы с ОПП и группы сравнения

Однако проведенный ROC-анализ установил низкую чувствительность (78,4%) и специфичность (43,3%) модели определения уровня КИМ-1 для прогноза развития ОПП при ОКИ у детей (Рисунок 12). Несмотря на высокую специфичность (91,9%) модели определения соотношения уровня КИМ-1/Сг в моче, низкая чувствительность данного параметра не позволяет рекомендовать его изолированное использование для прогнозирования развития ОПП при ОКИ у детей (Рисунок 12).

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи стандартных показателей и маркеров ОПП у детей с ОКИ. 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 (Таблица 4).

Таблица 4 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи стандартных показателей и маркеров ОПП у детей с ОКИ (n=270)

Показатели корреляционного анализа	Показатель корреляционной связи ρ		
	Цистатин С	Липокалин-2	КИМ-1
СКФ по «прикроватной» формуле Шварца 2009г	-0,298*	-0,293*	-0,114**
Мочевина	0,227*	0,397*	0,274*
Креатинин	0,256*	0,281*	0,125**
uPro (уровень белка в моче)	0,086	0,188*	0,199*

Примечание: * - достоверность при $p < 0,001$; ** - достоверность при $p < 0,05$;

Таким образом, наибольшей чувствительностью и специфичностью для раннего выявления ОПП у детей с ОКИ обладают сывороточные уровни цистатина С и

липокалина 2. Подсчет СКФ с учетом уровня цистатина С и по «Bedside» («прикроватной») формуле Шварца 2009 г. позволяют своевременно диагностировать ОПП на ранних стадиях, в отличие от оценки СКФ по «классической» формуле Шварца (1976).

Диагностика и прогнозирование острого повреждения почек у детей с острой кишечной инфекцией без развития гемолитико-уремического синдрома

Для разработки алгоритма диагностики ОПП у детей при ОКИ, был проведен анализ клиничко-анамнестических данных, позволивший определить ключевые факторы риска поражения почек у детей с острой диареей. Обращала на себя внимание ранняя – на 2-й (в 54,1% случаев) и 3-й (в 32,4%) день от начала заболевания – госпитализация на фоне стремительного разворачивания клинической картины ОКИ ($p=0,029$) с развитием эксикоза II степени по шкале CDS, что могло быть обусловлено неадекватной (в 43,5%) или полностью отсутствующей регидратационной терапией на амбулаторном этапе (43,2% у больных с ОПП против 31,5% в группе без ОПП). Адекватную регидратацию на догоспитальном этапе получали лишь 13,5 и 25% больных соответственно.

Среди факторов неблагоприятного преморбидного фона у больных с ОКИ, развивших ОПП, достоверно чаще встречались анемия 1 степени – в 62,2% случаях (OR (95% ДИ) 3,578 (1,742 – 7,352), перенесенные в течение последних 6 месяцев ОКИ – у 51,4% (OR (95% ДИ) 4,155 (2,022 – 8,534) и ОРВИ - 51,4% детей (OR (95% ДИ) 3,317 (1,629 – 6,760)), $p<0,001$. В ходе исследования была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ОПП в зависимости от отягощенного преморбидного фона: $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$

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

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

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$), что позволило на ее основе разработать программу ЭВМ «Оценка риска развития острого повреждения почек у детей 1-7 лет при острых кишечных инфекциях», позволяющую оценить риск и провести раннюю диагностику ОПП при ОКИ.

Учитывая вышесказанное, 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 1 степени, перенесенные в течение последних 6 месяцев ОКИ и ОРВИ.

Согласно поставленной задаче, был разработан алгоритм ведения детей, госпитализированных с клиническими проявлениями острой кишечной инфекции, угрожаемых по развитию ОПП (Рисунок 15).

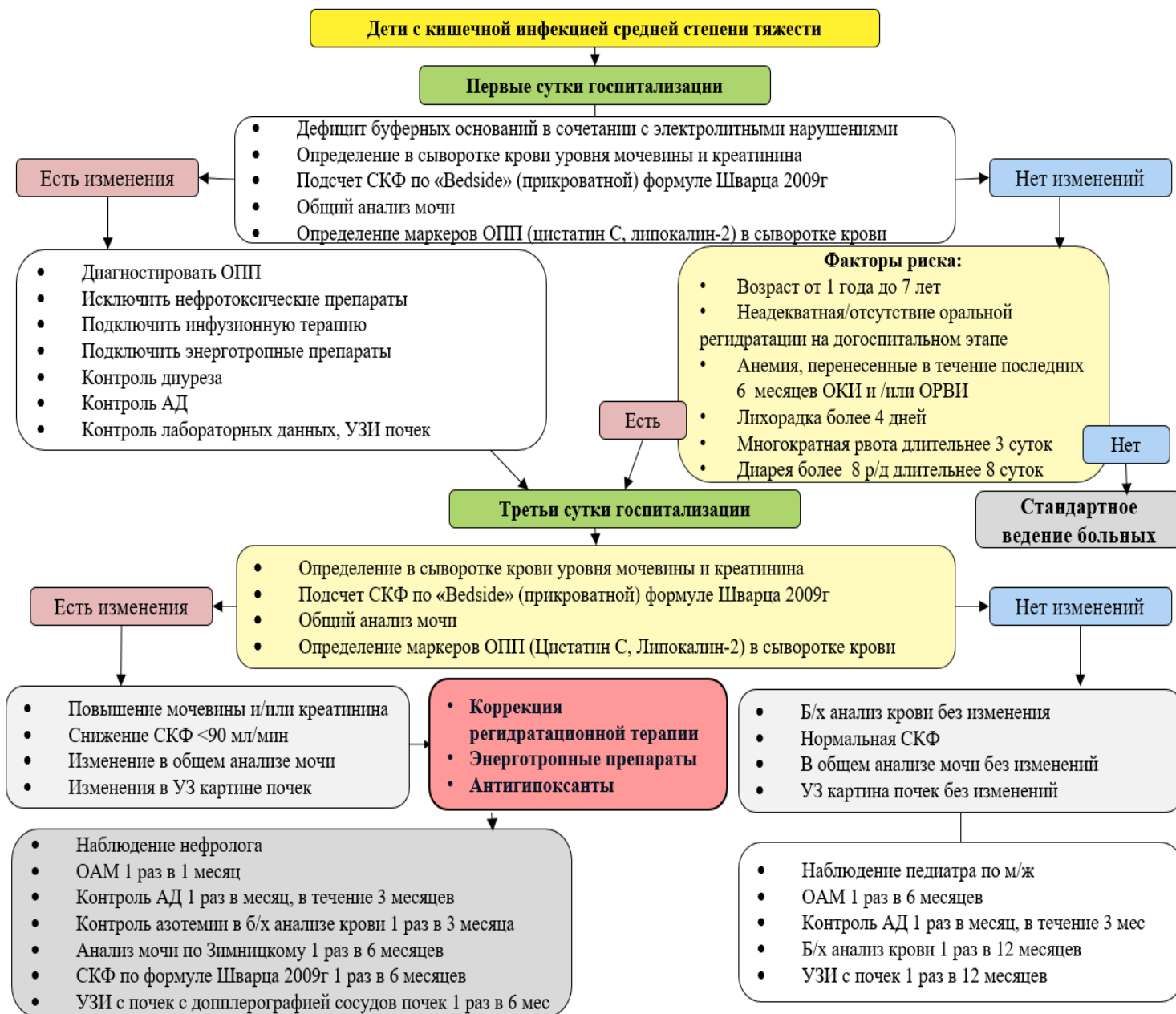


Рисунок 15 – Алгоритм диагностики ОПП у детей при ОКИ [разработан автором]

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 преренального 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 ≥ 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 функции 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гребёнкина, Е. Ю.** Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями / Е. Ю. Гребёнкина, О. Л. Чугунова, Д. В. Усенко // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 28–30 марта 2022 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", **2022**. – С. 189.
2. **Гребёнкина, Е. Ю.** Оценка нарушений функции почек у детей с острыми кишечными инфекциями / Е. Ю. Гребёнкина, О. Л. Чугунова, Д. В. Усенко // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XIII

Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума, Москва, 24–26 мая 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2021. – С. 230.

3. 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. Гребёнкина**, Д. В. Усенко [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 3. – С. 197-206. – DOI 10.18786/2072-0505-2021-49-018. *

4. **Гребёнкина, Е. Ю.** Ранняя диагностика нарушения функции почек у детей при острых кишечных инфекциях / Е. Ю. Гребёнкина, Д. В. Усенко, О. Л. Чугунова // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 29-36. – DOI 10.20953/1729-9225-2021-4-29-36 *

5. Развитие острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями / **Е. Ю. Гребёнкина**, Д. В. Усенко, О. Л. Чугунова, Д. М. Вдовина // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 5. – С. 118-125. – DOI 10.20953/1817-7646-2020-5-118-125. *

6. Структура острых кишечных инфекций у детей в мегаполисе / С. В. Николаева, Ю. Н. Хлыповка, Д. В. Усенко, **Е.Ю. Гребёнкина** [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 4 S1. – С. 88.

*поименованы в перечне ВАК Министерства образования и науки РФ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГУС – гемолитико-уремический синдром

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

ИФА – иммуноферментный анализ

ОКИ – острая кишечная инфекция

ОПП – острое повреждение почек

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОЦК – объем циркулирующей крови

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

CDS (Clinical Dehydration Scale) -шкала дегидратации

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes

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

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