

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БОЙКО ЕКАТЕРИНА ВИКТОРОВНА

**ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТРОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
У ДЕТЕЙ**

3.1.21. – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор О.В. Борисова

Самара – 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ	15
1.1. Современное состояние проблемы острых кишечных инфекций у детей и их осложнений	15
1.2. Острое повреждение почек при кишечных инфекциях у детей: этиопатогенетические аспекты	18
1.3. Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек...	25
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Дизайн исследования. Общая характеристика групп обследованных детей	36
2.2. Методы исследования	39
2.3. Статистический анализ	41
2.4. Этические аспекты	43
ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ.....	44
3.1. Возрастная и гендерная характеристика обследованных пациентов	44
3.2. Особенности клинической картины при первичном обращении пациентов в стационар детской инфекционной больницы	46
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ. РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПП	57

4.1. Анализ основных лабораторных показателей	57
4.1.1. Общеклинический анализ крови.....	57
4.1.2. Биохимический анализ крови.....	59
4.1.3. Общий анализ мочи.....	61
4.1.4. Клинический анализ кала (копрограмма)	58
4.1.5. Этиологическая структура острых кишечных инфекций в сравниваемых группах	64
4.2. Лабораторная характеристика основных и специфических маркеров почечной функции: цистатин С и α 1-микроглобулин мочи	67
4.2.1. Традиционные маркеры почечной фильтрации: креатинин, СКФ, мочевины	68
4.2.2. Специфические маркеры повреждения почек: цистатин С, α 1-микроглобулин мочи	71

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОПП. ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОПП.....	77
5.1. Концепция прогнозирования острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями	77
5.2. Клинико-лабораторные предикторы формирования о строго повреждения почек	78
5.2.1. Показатели общего анализа крови и маркеры системного воспаления	78
5.2.2. Биохимические показатели и традиционные маркеры почечной функции.....	79
5.2.3. Цистатин С как ранний маркер снижения клубочковой фильтрации	80
5.2.4. α 1-микроглобулин мочи как индикатор тубулярного повреждения	81
5.2.5. Комплексная оценка биомаркеров для стратификации риска.....	81

5.3. Этиологические факторы риска развития острого повреждения почек	82
5.3.1. Вирусные гастроэнтериты и преренальное ОПП.....	82
5.3.2. Бактериальные кишечные инфекции и структурное повреждение нефронов	83
5.3.3. Интеграция этиологических и биомаркерных данных при оценке риска	84
5.4. Прогнозирование острого повреждения почек при кишечных инфекциях у детей.....	84
5.5. Индивидуальный подход к ведению пациентов с риском развития острого повреждения почек	88
5.5.1. Ранняя идентификация групп высокого риска	88
5.5.2. Биомаркер-ориентированная нефропротективная тактика	88
5.5.3. Роль этиологической диагностики в индивидуализации наблюдения	89
5.5.4. Формирование программ последующего нефрологического наблюдения	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Ежегодно в мире регистрируется около 1,7 млрд. случаев острых кишечных инфекций (ОКИ) среди детей, которые являются третьей по значимости причиной смерти пациентов в возрасте до пяти лет – ежегодно умирает более 443 тысяч детей [14, 108, 118]. На сегодняшний день в Самарской области, как и в целом по Российской Федерации, острые кишечные инфекции (ОКИ) сохраняют высокую медицинскую и социальную значимость, оставаясь одной из ведущих инфекционных причин заболеваемости у детей младше 5 лет [5]. Частота регистрации острых кишечных инфекций после резкого снижения в 2020 г. вследствие соблюдения противоэпидемических мероприятий, связанных с новой коронавирусной инфекцией (289,16 случаев на 100 тыс. населения) в 2021 г. проявила тенденцию к росту, составив 343,85 случаев на 100 тыс. населения. В 2023 году заболеваемость стабилизировалась на допандемийном уровне и в ряде регионов превысила 400 случаев на 100 тыс. населения. По оперативным данным за 2024 год, уровень заболеваемости ОКИ остается стабильно высоким, при этом в структуре заболевших 64,6 % продолжают составлять дети до 17 лет [26]. Одним из осложнений острого периода при инфекционных поражениях кишечника является острое повреждение почек (ОПП). Данное состояние относят к малоизученным аспектам патогенеза ОКИ у детей [10].

Острое повреждение почек – 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 [14].

Большинство литературных данных, в основном, отражают проблему формирования нарушения функции почек тяжелой степени на фоне бактериальных кишечных инфекций и касаются, главным образом, типичного гемолитико-уремического синдрома (ГУС), но не затрагивают ранние доклинические фазы

ОПП [10]. В частности, это объясняет недооценку врачами возможности развития ОПП у детей при ОКИ разной степени тяжести, а также необходимостью комплексного анализа многих показателей, что в повседневной клинической практике осуществлять достаточно сложно [21].

Одним из важных факторов того, что ОПП остается нерешенной проблемой в педиатрической нефрологии, является отсутствие диагностических тестов диагностики ранних стадий ОПП у детей [21]. Считают, что концентрация креатинина в крови, используемая как диагностический тест при постановке диагноза ОПП, является маркером повреждения почек на более поздних стадиях [56].

Активно проводятся исследования по изучению диагностических тестов ранних проявлений ОПП у детей [21]. Российские исследования у пациентов с ОКИ показывают, что использование расширенной панели ранних биомаркеров (включая цистатин С и маркёры тубулярного повреждения) позволяет выявлять субклиническое поражение почек уже в острый период заболевания. Тем не менее, внедрение этих подходов в повседневную педиатрическую практику остаётся ограниченным, а диагностика ОПП при ОКИ у детей по-прежнему преимущественно опирается на поздние функциональные показатели и клинические проявления [19, 39].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время стало очевидно, что острое повреждение почек у детей с кишечными инфекциями является одной из важных и недостаточно изученных проблем современной педиатрии и нефрологии [5, 21, 45, 58, 105]. По данным отечественных и зарубежных исследований, развитие ОПП при ОКИ связано не только с выраженной дегидратацией и гемодинамическими нарушениями, но и с системным воспалительным ответом, эндотелиальной дисфункцией, активацией коагуляции, микроциркуляторными расстройствами и прямым повреждением канальцевого аппарата почек [5, 10, 39, 49, 65, 145]. В клинических рекомендациях

KDIGO и материалах Ассоциации нефрологов подчеркивается, что стандартные маркеры почечной функции, прежде всего креатинин сыворотки, не позволяют в полной мере отразить ранние этапы повреждения почек, поскольку их повышение часто запаздывает относительно момента формирования патологического процесса [14, 22, 140, 141].

Ряд авторов отмечают, что ОПП у детей чаще всего формируется на фоне тяжелого течения инфекционного процесса, выраженного эксикоза, повторной рвоты, диареи, гемоконцентрации и нарушений периферической перфузии [9]. При этом в работах Мазанковой Л.Н., Киричек Е.Ю., Корабельникова Д.И., а также в публикациях, посвященных ранней диагностике ОПП, подчеркивается недостаточная разработанность критериев доклинического выявления почечного повреждения у детей с кишечными инфекциями [18, 21, 39]. Авторы указывают, что в реальной практике диагноз нередко устанавливается уже на стадии выраженных функциональных нарушений, тогда как предикторы раннего риска остаются недооцененными [18, 21, 24, 39, 63, 156, 165].

На современном этапе значительное внимание уделяется поиску более чувствительных и доступных биомаркеров раннего повреждения почек, включая цистатин С, α 1-микроглобулин мочи, NGAL, KIM-1, интерлейкиновые и воспалительные маркеры, а также оценке информативности общеклинических показателей [2, 18, 43, 51, 56, 123, 162]. Исследования зарубежных авторов, а также современные обзоры по педиатрической нефрологии подтверждают, что ранняя стратификация риска должна основываться на сочетании клинических данных, лабораторных показателей и динамического наблюдения [56, 154]. В ряде отечественных публикаций подчеркивается важность комплексного подхода, позволяющего повысить диагностическую точность и улучшить прогнозирование течения ОПП у детей с ОКИ [5, 10, 18, 39].

Вместе с тем остаются недостаточно изученными особенности лабораторной картины при различных вариантах ОПП – преренальном и ренальном, а также их связь с этиологией кишечной инфекции, выраженностью интоксикации и тяжестью клинического течения. Не до конца определены диагностическая и

прогностическая значимость отдельных показателей общего анализа крови, биохимических маркеров и мочевых белков, особенно на ранних стадиях заболевания. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения механизмов развития и прогрессирования ОПП при кишечных инфекциях у детей, а также разработки более точных критериев ранней диагностики и прогнозирования неблагоприятного течения заболевания [2, 14, 41].

С учетом вышеизложенного, мы предприняли настоящее исследование.

Цель исследования: разработать алгоритм своевременной диагностики и прогнозирования развития острого повреждения почек при кишечных инфекциях у детей на основе определения биомаркеров сыворотки крови и мочи.

Задачи исследования:

1. На основе ретро- и проспективного анализа изучить структуру причин и особенности манифестации острого повреждения почек у детей с кишечными инфекциями за период с 2018-2023 годы.
2. Провести мониторинг клинико-лабораторных проявлений острого повреждения почек у детей с кишечными инфекциями.
3. Дать оценку биомаркерам сыворотки крови и мочи (цистатин С сыворотки крови, $\alpha 1$ -микроглобулин мочи) при остром повреждении почек с позиции доказательной медицины.
4. Провести анализ факторов риска (клинико-анамнестических, лабораторных, этиологических и биомаркерных) развития ОПП у детей с кишечными инфекциями. На основании полученных данных выявить неблагоприятные прогностические факторы риска формирования острого повреждения почек и определить индекс вероятности его развития.
5. Разработать и внедрить в клиническую практику индивидуальный подход к ведению пациентов с острыми кишечными инфекциями с риском развития острого повреждения почек.

Научная новизна исследования

Проведена оценка факторов риска развития острого повреждения почек, особенностей его манифестации и клинической картины у детей с острыми кишечными инфекциями.

Впервые дана оценка диагностической ценности биомаркеров сыворотки крови и мочи (цистатин С, $\alpha 1$ -микроглобулин) с позиций доказательной медицины, что позволило получить новые данные о преимущественном топическом повреждении отделов нефрона.

Впервые разработана биомаркер-ориентированная модель стратификации риска развития острого повреждения почек, определен индекс вероятности его развития.

Предложен индивидуальный подход к ведению пациентов с острыми кишечными инфекциями с риском развития ОПП на основании сывороточных предикторов, клиническо-диагностических биомаркеров сыворотки крови и мочи.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексная оценка факторов риска, клинико-лабораторных проявлений, биомаркеров сыворотки крови и мочи позволяют на ранних стадиях выявить риск формирования острого повреждения почек (ОПП) у детей с кишечными инфекциями для своевременного назначения этиотропной и патогенетической терапии, предупредить ОПП и уменьшить риск последующего формирования хронической болезни почек (ХБП).

С помощью полученных данных можно диагностировать риск развития ОПП у детей с кишечными инфекциями на ранних этапах, до появления клинических и инструментальных признаков. Ранее выявление предикторов ОПП является основой в определении сроков начала патогенетической терапии и своевременного перевода детей в специализированное отделение.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. В работе использованы комплексные клинико-анамнестические и лабораторные методы, изучены биомаркеры сыворотки крови и мочи. Используются адекватные методики статистического анализа и математического моделирования.

Для анализа структуры причин и особенностей манифестации заболевания было проведено ретро- и проспективное исследование 68 детей в возрасте от 1 года до 15 лет с острым повреждением почек на фоне ОКИ за период с 2018-2023 годы.

В ходе исследования сравнивали 3 группы пациентов. I группа – дети с ОКИ и ренальным (структурным) ОПП, находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), требующие перевода в отделение нефрологии и гемодиализа (n=28), II группа: дети с ОКИ и функционально обратимым ОПП (на фоне дегидратации – преренальное ОПП) (n=40). Группу контроля (III группа) составили пациенты с ОКИ без признаков ОПП (n=80).

Комплекс исследования включал клинико-анамнестические, лабораторные и специальные методы: определяли биомаркеры сыворотки крови и мочи – цистатин С сыворотки крови и низкомолекулярный белок мочи – $\alpha 1$ -микроглобулин.

Все обследования проведены на базах ГБУЗ СО «СГКБ №2 им Н.А. Семашко» (главный врач Я.З. Резников) и детского нефрологического отделения ГБУЗ СО «Самарская областная клиническая больница им В.Д. Середавина» (главный врач д.м.н., доцент С.Ю. Пушкин).

В методы исследования включены: статистические, математические, в том числе последовательный анализ.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программ IBM SPSS Statistics (Версия 27) и Excel 2016.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клиническая картина острого повреждения почек у детей часто нивелируется доминирующими симптомами ОКИ, что существенно затрудняет своевременную диагностику: 42,86% пациентов с ОПП госпитализируются в поздние сроки (более 5 сут.), преобладает смешанный тип диареи (64,29%, $p < 0,001$); тяжёлые и средне-тяжёлые формы заболевания (85,71%, $p = 0,022$); снижение диуреза вплоть до анурии выступает поздним симптомом, отражающим декомпенсацию процесса.
2. Совместная оценка цистатина С, $\alpha 1$ -микроглобулина и СКФ по формуле SKiD в комбинации с традиционными показателями (креатинин, мочевины) позволяет формировать биомаркер-ориентированную модель стратификации риска, в рамках которой изолированное повышение цистатина С соответствует преренальному, потенциально обратимому ОПП, а одновременный рост цистатина С и $\alpha 1$ -микроглобулина ассоциирован с тяжёлым структурным повреждением нефронов и высоким риском неблагоприятного исхода.
3. Разработанный алгоритм диагностики и прогнозирования развития ОПП при кишечных инфекциях у детей на основе определения биомаркеров сыворотки крови и мочи позволяет индивидуализировать ведение пациента, осуществлять раннюю идентификацию групп высокого риска и последующий мониторинг, а также своевременный перевод пациента в ОРИТ.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность научных положений и выводов основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных и адекватных методов исследования, корректной статистической обработке полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины.

Апробация результатов исследования

Основные положения научного исследования обсуждены на Всероссийских ежегодных конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 2019, 2020); Всероссийских конференциях с международным участием «Аспирантские чтения» (г. Самара, 2021, 2022, 2023); Всероссийской конференции, посвященной Всемирному дню почки (г. Самара, 2026).

Основные положения диссертации обсуждены на межкафедральном заседании кафедр детских инфекций, инфекционных болезней с эпидемиологией, госпитальной педиатрии, факультетской педиатрии, педиатрии ИПО, детских болезней, акушерства и гинекологии Института педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «23» июня 2026 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования используются в лечебной работе инфекционного отделения ГБУЗ СО «Самарская областная детская инфекционная больница». Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование выполнено на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Автор непосредственно проводил анализ современных литературных данных; ретроспективное изучение 148 детей за 5-летний период (2018–2023 гг.); проспективное обследование и лечение пациентов с ОПП различного генеза (68 пациентов) и 80 детей контрольной группы. Автором проведен мониторинг клинико-anamnestических, лабораторных и иммунологических данных. Определены ведущие этиологические причины ОКИ

у детей Самарской области, выделены ключевые прогностические факторы риска формирования структурного ОПП. На основе собственного анализа автор предложил и обосновал биомаркер-ориентированный подход к стратификации риска ОПП у детей с ОКИ, определил прогностическую роль сывороточного цистатина С и $\alpha 1$ -микроглобулина мочи, сформировал критерии выделения групп высокого риска и принципы индивидуализации нефропротективной тактики и последующего нефрологического наблюдения. Полученные результаты обследования подробно проанализированы и обработаны современными статистическими методами. Сформулированы обоснованные выводы, предложены практические рекомендации.

Связь исследования с проблемным планом кафедры детских инфекций

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой кафедры детских инфекций «Эволюция этиопатогенеза и клинических проявлений соматических и инфекционных заболеваний в детском возрасте» (регистрационный номер 121051700036-4).

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.3.21. – Педиатрия (медицинские науки), п. 3 – Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 2 публикации, входящие в перечень рецензируемых научных изданий, 1 статья в международной базе цитирования Scopus.

Получено свидетельство на программу для ЭВМ №2026685627 «Программа для прогнозирования риска острого повреждения почек при кишечных инфекциях у детей».

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике больных и методам исследования, 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 таблицами, 13 рисунками. Библиографический указатель содержит 201 источник, из них 49 отечественных и 152 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Острое повреждение почек при кишечных инфекциях у детей: этиопатогенетические аспекты, клинические особенности, диагностика и прогнозирование

1.1 Современное состояние проблемы острых кишечных инфекций у детей и их осложнений

Острые «диарейные болезни», по терминологии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), или острые кишечные инфекции (ОКИ), как принято называть их в России, – большая группа острых инфекционных заболеваний, характеризующаяся развитием у пациента диарейного синдрома. Несмотря на достигнутые успехи в области санитарного просвещения и вакцинопрофилактики, ОКИ сохраняют статус глобальной медико-социальной проблемы, имеющей высокую значимость как для развивающихся, так и для промышленно развитых стран [128, 129]. Так, согласно отчетам ВОЗ, диарейные болезни ежегодно служат причиной смерти более 443,8 тысяч детей в возрасте до 5 лет, причем в развивающихся странах детская смертность почти в 10 раз выше, чем в развитых странах [108]. По данным официальной статистики, на территории Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируют более 500-700 тыс. заболеваний, сопровождающихся диареей [26]. Приблизительно 60-65 % из них приходится на долю детей [26]. Критической проблемой современной инфектологии остается этиологическая верификация возбудителей. По состоянию на 2024 год, доля ОКИ неустановленной этиологии в РФ остается стабильно высокой и составляет в среднем 64,5%, что существенно затрудняет проведение этиотропной терапии и разработку предиктивных моделей развития эпидемического процесса [26].

Распространенность ОКИ, в целом, является одним из важнейших индикаторов социального и санитарного благополучия [26]. Острые кишечные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционных заболеваний, уступая лишь респираторным инфекциям [1]. Однако реальная

заболеваемость в России, по мнению экспертов, в 3-5 раз превышает официально регистрируемую. Это обусловлено значительной долей стертых и легких форм, лечение которых в подавляющем большинстве случаев осуществляют в домашних условиях [13]. Согласно актуальным данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации отмечается восстановление интенсивности эпидемического процесса после периода пандемийного спада. Ежегодно регистрируется от 500 до 700 тыс. случаев ОКИ, при этом в детской популяции (0–17 лет) этот показатель достигает 450–550 тыс. случаев в год, при этом показатель заболеваемости на 100 тыс. детского населения в ряде регионов достигает пиковых значений 477,2 и выше [26]. Именно поэтому в структуре детской инфекционной патологии острым кишечным инфекциям уделяется особое внимание. ОКИ – это не только одна из ведущих причин госпитализации, но и настороженность по развитию жизнеугрожающих состояний и осложнений (миокардиты, энцефалиты, острое повреждение почек, шок и т. д.), причина формирования широкого спектра хронической гастроинтестинальной патологии (функциональная диарея, функциональные нарушения гепатобиллиарного тракта, синдром раздраженного кишечника и др.), а также мощнейший фактор дестабилизации и нарушения формирования микробиоты желудочно-кишечного тракта, аллергенной и антигенной сенсibilизации организма, приводящей к реализации атопического фенотипа и дебюту аллергических заболеваний [21, 44].

В течение последнего десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании этиологии, эпидемиологии и патогенеза ОКИ, вызываемых широким спектром вирусных и бактериальных возбудителей, разработаны современные методы лечения и диагностики. Однако, несмотря на все научные достижения, данная нозология остается третьей ведущей причиной смерти среди детей младше 5 лет, а также пятой ведущей причиной потерянных лет жизни во всем мире [108].

ОКИ – группа заболеваний с разнообразной этиологией, но со сходными эпидемиологическими и клиническими проявлениями. Результаты мониторинга последних лет подтверждают сохраняющуюся доминирующую роль вирусных патогенов в структуре расшифрованных случаев заболевания, что обусловлено как

естественной эволюцией эпидемического процесса, так и совершенствованием систем лабораторной индикации [23].

В Российской Федерации ведущее место в этиологической структуре ОКИ стабильно занимают возбудители ротавирусной и норовирусной инфекции. Суммарный удельный вес вирусных агентов среди верифицированных случаев диарей у детей в период 2023-2025 гг. варьирует от 35% до 80%, демонстрируя значительную региональную вариабельность и выраженную зимне-весеннюю сезонность [26]. Существенная вариабельность полученных статистических данных во многом связана с тем, что в субъектах РФ различаются доступность и частота использования высокочувствительных методов молекулярно-генетической диагностики [29].

Вирусные ОКИ имеют широкое круглогодичное распространение, но могут протекать и в виде вспышек, регистрируемых, в основном, в зимне-весенний период. Несмотря на существенно меньшую долю в этиологической структуре, бактериальные ОКИ в последние годы все чаще протекают в виде микст-инфекций (вирусно-бактериальная ассоциация). Атипичность их клинических проявлений обуславливает необходимость изменения общепринятой тактики ведения пациентов, поиска новых прогностически значимых маркеров критических состояний, одним из которых у детей является поражение почек. Имеющиеся в литературе сведения касаются главным образом развития постдиарейного гемолитико-уремического синдрома (ГУС), но не затрагивают ранние доклинические фазы [8, 11].

В последнее время было проведено много работ в области ОПП у детей. Одной из таких является многоцентровое исследование «Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina, and Epidemiology» (AWARE), в котором приняло участие 4683 детей (в возрасте от 3 месяцев до 25 лет), поступивших в ОРИТ. По данным исследования было выявлено, что ОПП развилось у 26,9 % пациентов, ОПП 2 или 3 стадии наблюдалось у 11,6 % в течение 7 дней после поступления в ОРИТ, что безусловно вызывает интерес [46, 143]. Диагностика тяжелых стадий ОПП показала, что оно было связано с повышенным риском смертности – 11 % против

2,5% ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами без ОПП [65]. Также согласно актуализированным критериям KDIGO, риск формирования ОПП на фоне дегидратации остается критически высоким: у пациентов отделений интенсивной терапии признаки дисфункции почек выявляются в 25-30% случаев, при этом летальность в группе с тяжелым ОПП может достигать 10-12% [115, 140]. В исследованиях Парфенчик И.В., 2018, среди детей с острыми кишечными инфекциями, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации, у 21,9% отмечалась преренальная, у 9,8% – ренальная почечная недостаточность. Дополнительный анализ показал, что среди данных пациентов на догоспитальном этапе относительное снижение диуреза обнаруживалось в 65% случаев, а на госпитальном этапе у 28,5 % больных встречалась олигурия, у 3,3% – анурия [8, 33]. Однако, зачастую этот факт игнорируется врачами первичного звена, что подчеркивает критическую значимость поиска специфических биомаркеров раннего повреждения почек.

Ряд источников также содержит информацию о различных клинико-лабораторных отклонениях функции мочевыделительной системы: по данным Копачевской К.А., с соавт, 2018, у 15,3% детей с кишечными инфекциями в остром периоде заболевания в общем анализе мочи была диагностирована оксалатурия, у 14,7% – уратурия, у 13,3% – ацетонурия, у 10% – бактериурия, у 8,3% – лейкоцитурия, у 7,7% – протеинурия, у 4,3% – микрогематурия, у 2,6% – глюкозурия [17].

Таким образом, нарушения функции почек у детей при ОКИ варьируют от субклинических форм до развития тяжелых, жизнеугрожающих состояний.

1.2 Острое повреждение почек при кишечных инфекциях у детей: этиопатогенетические аспекты

В 2004 году на конференции Acute Kidney Injury Network (Амстердам), в которой участвовали представители нефрологических обществ всего мира, а также ключевые эксперты в проблемах ОПН у взрослых и детей, предложили

использовать термин «острое повреждение почек» (ОПП, acute kidney injury -AKI) вместо термина «острая почечная недостаточность» [8, 67]. Поскольку острое повреждение почечной паренхимы может быть обусловлено не только ренальными (почечными), но и пре и постренальными факторами [14, 57]. Новая номенклатура подчеркивает тот факт, что ОПП существует в непрерывном режиме, зачастую признавая острое снижение функции почек вторичным по отношению к травме, которая вызывает функциональные и / или структурные изменения в почках, и что, чем серьезнее повреждение, тем большая вероятность неблагоприятного исхода [56, 57, 172].

Значимость проблемы была подчеркнута и в 2006 году – учреждение всемирного дня почки, роль которого стремительно возрастает. В настоящее время этот день стал наиболее широко отмечаемым нефрологическим событием в мире [197]. Цель проведения – достижение позитивных сдвигов в государственных системах здравоохранения всего мира по эффективной профилактике и лечению болезней почек [140].

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 [14].

В практической деятельности ОПП следует определять в соответствии с рекомендациями KDIGO как наличие, как минимум, одного из следующих критериев: нарастание $Scr \geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч или нарастание $Scr \geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток или темп диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч [140, 141] (таблица 1).

Стадии острого повреждения почек [140, 141]

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 $< 18 \text{ лет}$, снижение рСКФ до $< 35 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$	$< 0,3 \text{ мл/кг/час}$ за $> 24 \text{ ч}$ или анурия в течение 12 ч

По современным данным, структура причин ОПП у детей определяется возрастом и клиническим контекстом: у новорождённых и детей раннего возраста ведущими факторами остаются гипоксически-ишемические повреждения (перинатальная асфиксия, шок, хирургические вмешательства), сепсис и другие тяжёлые бактериальные и вирусные инфекции, а также воздействие нефротоксичных препаратов. При этом врождённые аномалии почек и мочевых путей, включая обструктивную уropатию, выступают важным предрасполагающим фоном, тогда как кортикальный некроз и тромбоз почечных сосудов в настоящее время рассматриваются как относительно редкие причины [159, 167].

У детей старше 2 лет и подростков преобладают госпитально-ассоциированные и мультифакториальные формы ОПП, развивающиеся на фоне сепсиса, тяжёлых инфекций дыхательных и мочевых путей, внутрибрюшных инфекций и диарейных заболеваний (включая диарея-ассоциированный гемолитико-уремический синдром (ГУС)), а также вирусных инфекций, прежде всего SARS-CoV-2 и мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C), при котором ОПП регистрируется у значительной доли пациентов и

ассоциируется с худшим прогнозом. В то же время нефротоксичные лекарственные препараты (антибиотики, НПВС, контрастные средства, химиотерапия), постинфекционные и иммуновоспалительные заболевания (быстро прогрессирующий гломерулонефрит, системные васкулиты, острый интерстициальный нефрит) и обструктивная уропатия остаются важными составляющими, но согласно международным исследованиям в педиатрической практике занимают меньшую долю [60, 66, 181].

Данный феномен достаточно часто ассоциирован с непосредственным ухудшением исхода заболевания. У детей, госпитализированных с диарейным синдромом, развитие ОПП сопровождается резким увеличением летальности, длительности нахождения в стационаре и увеличением стоимости лечения. При этом статистика по распространенности ОПП среди детей с ОКИ остается ограниченной [8, 62]. Наиболее весомое исследование было проведено С. Bradshaw et al., 2019, на когорте из 113 195 детей, находившихся на стационарном лечении с диареей различной этиологии. 1,0; 0,6 и 0,8% – средняя частота ОПП у детей, госпитализированных с диарейным заболеванием, для инфекционной, неинфекционной и любой диареи соответственно. Наиболее высокая частота ОПП, требующей диализа, встречалась у пациентов с инфекционной диареей (0,04% против 0,01% для инфекционной и неинфекционной диареи соответственно; $P=0,02$) [62]. Более поздний систематический обзор показал, что среди детей, госпитализированных с диареей, ОПП встречается существенно чаще в странах с низким и средним уровнем дохода, где его распространённость может достигать двузначных значений, особенно при тяжёлом дегидратационном шоке и диарея-ассоциированном ГУС [58]. Как при инфекционных, так и при неинфекционных диарейных заболеваниях риск развития ОПП возрастает с возрастом ребёнка и при наличии сопутствующих состояний (ХБП, артериальная гипертензия, трансплантация органов, системные и гематологические заболевания), что продемонстрировано в анализе крупной базы стационарных пациентов [62] и подтверждается современными эпидемиологическими данными по педиатрическому ОПП. По мнению ряда авторов, ключевыми факторами,

определяющими развитие тяжёлого, нередко требующего диализа ОПП при диарее, являются позднее обращение за медицинской помощью, недостаточный мониторинг гидратационного статуса и гемодинамики, а также низкая настороженность в отношении ОПП и ограниченный набор лабораторных маркеров на ранних этапах заболевания, особенно в ресурс-ограниченных условиях [8, 58, 91].

В этиопатогенетическом плане ОПП рассматривают как совокупность механизмов, связанных с повреждением различных компартментов почки и приводящих к дисфункции органа, в первую очередь, в результате нарушения процессов клубочковой фильтрации и экскреции, с последующими нарушениями системного гомеостаза. Особую роль играют сроки появления дисфункции почек после неблагоприятного воздействия или развития острого заболевания (в том числе, заболевания почек). Условно принято, что появление острой дисфункции почек после воздействия повреждающего фактора должно происходить от 0 до 48 часов. 48 часов – критический срок, необходимый для регистрации гиперкреатининемии (повышение креатинина сыворотки запаздывает по отношению к повреждению) [14]. Критерий 48 ч принят для того, чтобы констатировать факт свершившегося ОПП («устоявшегося» ОПП). В том случае, если ОПП возникает и полностью разрешается в течение 48 ч, следует говорить о полном и быстром разрешении ОПП. Кроме того, он позволяет дифференцировать два различных эпизода ОПП (возможно, разной этиологии) [140, 141]. В различных клинических ситуациях данный срок может существенно меняться. И в каждом конкретном случае решение вопроса должно приниматься индивидуально [94].

Причины ОПП подразделяются на три основные группы:

- 1) преренальные (связанные с гипоперфузией почек);
- 2) ренальные (связанные с прямым повреждением основных компартментов органа – внутрпочечных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция);
- 3) постренальные (связанные с постренальной обструкцией тока мочи).

Механизмы развития ОПП и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при повреждении разных компартментов почки могут пересекаться.

Поэтому четкого разграничения между различными патогенетическими вариантами ОПП зачастую не удастся найти. Например, преренальное ОПП, может привести к развитию ишемического тубулярного некроза (ИТН), и перейти в ренальное ОПП [14].

Основные причины ОПП представлены в таблице 2.

Таблица 2

Причины острого повреждения почек у детей [91]

Тип ОПП	Механизм	Клинические примеры
Преренальное	Дефицит объема циркулирующей крови	Обезвоживание на фоне рвоты, ожогов. Массивные кровопотери. Использование диуретиков.
	Нарушение гемодинамики	Шок, сепсис, сердечная недостаточность
	Инtrarенальная вазоконстрикция	Стеноз почечной артерии, применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС),ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, циклоспорина
	Кардиоренальный и гепаторенальный синдром	
Ренальное	Гломерулярный	Гломерулонефрит
	Внутритканевой	Инфекции (бактерии, грибы, вирусы). Системные заболевания. Лекарственные препараты (НПВС, Сульфаниламиды, антибиотики)
	Тубулярный	Длительная ишемия различного генеза. Гемолиз. Синдром лизиса опухоли. Лекарственные препараты (аминогликозиды, метотрексат, контрастные вещества). Инфекции.
	Сосудистый	Тромбоз почечных вен и артерий. Инфаркт почки.
Постренальное	Инtrarенальная обструкция	Мочекаменная болезнь, гифы грибов, опухоли.
	Экстраренальная обструкция	Врожденные аномалии развития мочевой системы.

Основной причиной развития ОПП у детей с острыми кишечными инфекциями остаётся снижение объёма циркулирующей крови вследствие дегидратации при рвоте и диарее, приводящее к гипоперфузии и ишемии коркового слоя почки и снижению скорости клубочковой фильтрации [58]. Большинство эпизодов ОПП в этой группе имеет преренальный характер и при своевременной инфузионной терапии характеризуется быстрым и полным регрессом нарушения функции почек, тогда как при тяжёлом течении ОКИ и развитии септического шока преренальное ОПП поддерживается системной вазодилатацией, капиллярной утечкой и миокардиальной дисфункцией, что повышает риск перехода в ишемическое тубулярное поражение [58]. При генерализованных (септических) формах бактериальных ОКИ возможно развитие ренального ОПП, обусловленного сочетанием сепсис-ассоциированного повреждения канальцев, интерстициального воспаления, микроциркуляторных нарушений и нефротоксического действия бактериальных эндотоксинов, которые индуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов и вазоактивных медиаторов [58, 148]. В структуре ренального ОПП у детей с диарейными заболеваниями ключевое место занимает диарея-ассоциированный ГУС, рассматриваемый как одна из ведущих причин внутрипочечного ОПП в педиатрии и преимущественно связанный с инфекцией шигатоксин-продуцирующей *E. coli* [5, 126]. В последние годы к диарея-ассоциированным формам ОПП также относят часть случаев, связанных с SARS-CoV-2-инфекцией и мультисистемным воспалительным синдромом у детей (MIS-C), которые нередко дебютируют с выраженного желудочно-кишечного синдрома, гипотензии и ОПП [72, 93].

Одновременно растёт роль ранней диагностики ОПП с использованием новых биомаркеров повреждения почек (NGAL, KIM-1, IL-18, цистатин С, α 1-микроглобулин и др.), позволяющих идентифицировать как клиническое, так и субклиническое повреждение почек при ОКИ задолго до повышения креатинина и тем самым оптимизировать объём регидратационной терапии и нефропротективных мероприятий [145].

В то же время данные последних лет убедительно демонстрируют, что даже один эпизод ОПП в детском возрасте ассоциирован с повышенным риском отдалённых неблагоприятных исходов: протеинурии, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, повторных эпизодов ОПП и необходимости в заместительной почечной терапии [8, 147]. Крупные когортные исследования показали, что у детей, перенёсших ОПП, риск крупных неблагоприятных почечных событий в последующие годы в 2–4 раза выше, чем у сопоставимых по тяжести госпитализированных пациентов без эпизода ОПП, что подчёркивает важность раннего выявления ОПП и длительного нефрологического наблюдения за такими пациентами [42, 115, 147].

1.3 Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек

В настоящее время ОПП по-прежнему остаётся одной из нерешённых проблем в педиатрической нефрологии, поскольку диагностические критерии базируются главным образом на динамике сывороточного креатинина и диуреза, а креатинин является «запаздывающим» маркёром и отражает повреждение почек уже на более поздних стадиях. К тому же, его диагностическая ценность ограничена, так как при оценке функции почек оказывают влияние в том числе экстраренальные факторы, такие как дефицит мышечной ткани и объем циркулирующей жидкости, способных маскировать реальную степень повреждения почек [79, 137]. Это определяет высокий интерес к поиску новых биомаркеров раннего повреждения почек у детей, которые позволяют выявлять ОПП до развития выраженного снижения СКФ и клинически значимой азотемии [79, 81].

В современной концепции биомаркер рассматривается как измеряемый показатель, объективно отражающий нормальные или патологические биологические процессы либо фармакологический ответ на терапию. К перспективным маркёрам ОПП относят молекулы тубулярного повреждения, воспаления и остановки клеточного цикла – NGAL, KIM-1, IL-18, цистатин С,

TIMP-2, IGFBP-7, а также низкомолекулярные белки, в том числе $\alpha 1$ -микроглобулин (A1M) мочи [79, 81]. Согласно рекомендациям KDIGO и экспертным обзорам, внедрение новых биомаркеров требует проведения проспективных исследований с обязательной привязкой их уровней к клинически значимым исходам и стандартным критериям ОПП, прежде чем такие маркёры могут быть приняты в качестве диагностических или прогностических конечных точек и использоваться для модификации тактики лечения [140, 141]. Систематические обзоры и мета-анализы последних лет показывают, что использование отдельных биомаркеров (мочевой или плазменный NGAL, KIM-1, цистатин С, $\alpha 1$ -микроглобулин) и их комбинаций улучшает раннюю диагностику ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств, при сепсисе, воздействии нефротоксичных препаратов и острой дегидратации по сравнению с одним только креатинином, хотя вариабельность диагностической точности и отсутствие единых пороговых значений пока ограничивают их широкое внедрение в повседневную клиническую практику [79, 192].

Золотым стандартом диагностики острого и хронического повреждения почек является определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [140, 141]. Оценка СКФ у детей необходима не только для выявления и предупреждения хронических заболеваний, но и для адекватного дозирования лекарственных препаратов, определения степени их токсичности. СКФ отображает скорость прохождения жидкости через гломерулярную мембрану и зависит от скорости кровотока через почечные артерии [138]. Абсолютная СКФ (мл/мин) у взрослых значительно выше, чем у детей. Для стандартизации различия в размере тела СКФ у детей нормализуется к площади поверхности тела взрослого человека (т.е. $1,73 \text{ м}^2$) и выражается в $\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ [180]. Помимо почечного кровотока, еще одним важным фактором, определяющим СКФ, является число функционирующих нефронов [140, 141]. В период внутриутробного развития нефроны образуются вплоть до 32-36-й недели беременности. Хотя доношенные новорожденные имеют такое же число нефронов, как и взрослые, их СКФ составляет всего около $20 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$, в то время как у взрослых этот показатель равен $90\text{-}170 \text{ мл/мин}/1,73$

м². В первые недели жизни созревание нефронов приводит к быстрому росту СКФ. К возрасту 1-2 лет СКФ достигает уровня взрослых [48].

Мы не можем исключить факт недостоверного измерения СКФ, так как далеко не все методы или формулы с абсолютной точностью воспроизводят необходимые вычисления [28, 151]. Все маркеры для измерения СКФ делятся на две основные группы – экзогенные и эндогенные. К первым относятся инулин, йогексол, йоталамат и некоторые радионуклиды хрома и технеция, вторая группа включает креатинин и цистатин С [16, 154]. Считается, что идеальный маркер СКФ это тот, который фильтруется через клубочек на 100%, не реабсорбируется и не секретируется в проксимальных или дистальных отделах нефрона [28, 138].

Лабораторным «золотым стандартом» экзогенного маркера для оценки СКФ до недавнего времени считался клиренс инулина (полимера фруктозы с молекулярной массой около 5000 Да. Однако в клинической практике это исследование является дорогостоящим и достаточно трудоемким процессом [138, 154]. На замену были введены другие экзогенные маркеры фильтрации, такие как йогексол, диэтилентриаминпентауксусная кислота технеция-99m (^{99m}Tc-DTPA) и йоталамат [154]. Йогексол может быть измерен в сыворотке, плазме и моче с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), жидкостной хроматографии, тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) и рентгенофлуоресценции. Было показано, что СКФ, измеренная по плазменному клиренсу йогексола, хорошо коррелирует с показателем, измеренным по клиренсу инулина [75]. Однако из-за таких недостатков, как радиационное облучение, стоимость и трудоемкость при надлежащем обращении с радиоактивными материалами и их утилизации, наметилось движение к переходу на нерадиоактивные изотопы. В результате нерадиоактивный йоталамат, измеренный методом ВЭЖХ или ЖК-МС / МС, в значительной мере заменил радиоактивный в качестве фильтрационного маркера и продемонстрировал такие преимущества, как более низкая стоимость, простота подготовки образца и предотвращение радиационного облучения [48, 104].

Однако, несмотря на актуальность, все вышеперечисленные методики не зарекомендовали себя в детской практике, так как требуют неоднократного забора крови и катетеризации мочевого пузыря, что у детей является достаточно сложно выполнимым процессом [138, 154].

В детском возрасте превалирующее значение имеет оценка СКФ с помощью формул, основанных на определении эндогенных маркеров сыворотки крови [14, 16]. Идеальный эндогенный маркер для оценки СКФ должен обладать следующими свойствами: постоянство скорости образования, свободное прохождение через мембрану клубочков, экскреция исключительно путем клубочковой фильтрации, точность определения с помощью автоматических анализов, независимость от внепочечных факторов (роста, массы тела, диеты, физической активности, медикаментов и др.), экономическая выгодность [104, 189]. Несколько эндогенных маркеров отвечает большинству этих требований: креатинин, цистатин С, β -трейс протеин, α 1-микроглобулин и β 2-микроглобулин [189].

Для оценки функции почек в лабораторной диагностике наиболее часто используемым эндогенным маркером, с помощью которого может быть рассчитана СКФ, остается сывороточный креатинин [14]. Креатинин представляет собой низкомолекулярное соединение (молекулярная масса около 113 Да), физиологически инертное изоэлектрической точкой 8,74. Данный маркер является физиологически инертным веществом, не связанным с белком, полностью выделяющимся из организма почками путем клубочковой фильтрации [104]. На концентрацию креатинина в сыворотке крови влияют общий объем поперечно-полосатой мышечной ткани, функция печени, общий метаболизм в организме, а также диета [104]. Так, например, средняя скорость образования креатинина выше у молодых лиц, мужчин и у лиц негроидной расы. А у пациентов, находящихся на низкобелковой диете (вегетарианцы), креатинин сыворотки крови ниже, чем можно было бы ожидать [102]. Образование креатинина также нарушается из-за мышечного истощения, приводя к снижению его концентрации в сыворотке у пациентов с белково-энергетической недостаточностью при хронической почечной недостаточности (ХПН) [104]. Следует отметить, что при рождении у детей (в

особенности у недоношенных) первоначальная концентрация креатинина обусловлена не столько собственной продукцией, сколько объемами, накопленными в пренатальном периоде при передаче от матери через плаценту [138,151]. Пик концентрации сывороточного креатинина определяется на 5-6-е сутки жизни с последующим постепенным снижением [138, 154]. Более того, у новорожденных может сохраняться канальцевая реабсорбция креатинина, что не прослеживается у детей старшего возраста, этот факт также влияет на показатели СКФ [88, 161]. Следовательно, вышеуказанные особенности циркуляции креатинина в сыворотке крови затрудняют измерение СКФ у новорожденных детей [161]. Таким образом, использование креатинина в качестве маркера СКФ достаточно ограничено как минимум тем, что он не чувствителен к легкому и умеренному снижению СКФ, зависит от пола, возраста, расы, уровня метаболизма в мышечной ткани, диеты и принимаемых медикаментозных препаратов [42, 140, 141].

Одним из наиболее перспективных и изучаемых маркеров функции почек в настоящее время является цистатин С, который продемонстрировал многообещающую применимость в клинической практике. Он представляет собой негликозилированный низкомолекулярный белок с молекулярной массой 13,35 кДа и изоэлектрической точкой 9,3 [132, 171]. Уровень цистатина С у здоровых взрослых составляет 0,8-1 мг/л [69, 138]. Исследования образцов от 291 ребенка показали, что дети достигают уровня взрослых в возрасте одного года [138, 169]. То есть концентрация цистатина С в сыворотке значительно выше у недоношенных и новорожденных детей и постепенно снижается к году, после чего становится постоянной [170, 171].

Впервые цистатин был идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью как белок спинномозговой жидкости и мочи в 1961 г. В 1984 г. этот белок получил новое название – цистатин С и был обнаружен во всех биологических жидкостях человека. [90, 171]. Все ядродержащие клетки с постоянной скоростью синтезируют цистатин С, он свободно фильтруется через клубочковую мембрану и полностью метаболизируется в почках, не секретируясь

проксимальными почечными канальцами [79, 100]. Уровень сывороточного цистатина С в норме обусловлен непрерывной скоростью его синтеза и постоянной элиминацией из организма преимущественно почками. Кроме того, в отличие от креатинина, концентрация цистатина С в сыворотке крови не зависит от массы тела, возраста (более высокие показатели отмечаются у новорожденных, снижение уровня маркера происходит в течение первого года жизни, оставаясь стабильным до 50 лет) и пола ребенка, а также воспалительных процессов, потребления высокобелковых продуктов [68, 79, 100].

Перспективное перекрестное аналитическое исследование было проведено в период с июня 2016 года по май 2017 года в педиатрическом отделении неотложной помощи Учебной больницы Университета Илорина [55]. В исследование были включены в общей сложности 170 детей в возрасте от шести месяцев до 14 лет с клиническими и/или лабораторными признаками тяжелой формы малярии, на фоне которой развилось ОПП. В ходе исследования было выявлено, что средний уровень цистатина С в сыворотке крови составил $1,77 \pm 1,37$ мг/л, в то время как средний уровень креатинина составил $1,23 \pm 1,80$ мг/дл ($t = -3,113$; $p = 0,002$). Основываясь на СКФ, полученной из цистатина С, ОПП наблюдалось у 88 детей (51,8%). Напротив, ОПП было обнаружено у 55 пациентов (32,4%) при исследовании уровня клиренса креатинина. В целом, использование цистатина С в качестве биомаркера СКФ привело к значительному увеличению выявления случаев ОПП в соответствии с критериями KDIGO [55]. Это исследование подчеркнуло важность цистатина С при инфекционных заболеваниях, когда быстрые изменения функции почек требуют своевременных и точных биомаркеров для раннего вмешательства.

Также в исследованиях, проведенных Главновой О.Б и соавт., 2018, был сделан вывод, что уровень цистатина С существенно возрастает уже на ранних стадиях повреждения почек. Так, функция почек может оказаться сниженной (более чем на 50%) к тому моменту, когда уровень креатинина только начинает превышать верхнюю границу нормы [6].

Vijay P. и соавт. также показали, что цистатин С является превосходным биомаркером для оценки СКФ и выявления ОПП у детей с циррозом печени. Их

исследование доказало, что цистатин С более точно, чем сывороточный креатинин, отражает изменения в функции почек, особенно у детей с заболеваниями печени, где уровень креатинина может вводить в заблуждение из-за снижения мышечной массы [79, 101]. Аналогичным образом, Hidayati E.L. и соавт. доказали, что цистатин С обеспечивает более раннее выявление ОПП по сравнению с традиционным методом определения сывороточного креатинина у новорожденных в критическом состоянии, особенно в течение первых 24 часов после поступления [79, 98].

Таким образом, в настоящее время одним из наиболее достоверных маркеров расчета СКФ является определение уровня цистатина С в сыворотке крови. Оптимальность его использования заключается в том, что характеристики цистатина С отвечают практически всем параметрам, необходимым эндогенному маркеру СКФ. Его измерение доступно практически в любой лаборатории, поскольку выполняется на стандартных биохимических анализаторах с использованием диагностических реагентов, имеющих международную стандартизацию и зарегистрированных в Российской Федерации [42, 48].

Человеческий $\alpha 1$ -микроглобулин представляет собой небольшой гликопротеин с молекулярной массой 26 кДа, который синтезируется печенью и входит в семейство липокалинов [50, 70]. После синтеза $\alpha 1M$ высвобождается в кровь, где обнаруживается в комплексах с IgA, протромбином или альбумином, или остается несвязанным в микромолярных концентрациях (1-2 мкМ). На конечной стадии метаболического пути $\alpha 1M$ достигает первичной мочи после фильтрации через клубочки, реабсорбируется и катаболизируется в клетках проксимальных канальцев. Небольшое количество, однако, выводится с мочой, и мочевой $\alpha 1$ -микроглобулин ($\alpha 1M$) фактически используется в качестве клинического маркера повреждения канальцев при широком спектре заболеваний почек [50]. Выделение $\alpha 1M$ с мочой увеличивается при хронической интерстициальной нефропатии, гломерулонефрите, а также у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. К тому же $\alpha 1M$ является чувствительным маркером дисфункции проксимальных канальцев, даже на очень

ранних стадиях, когда гистологическое повреждение не может быть обнаружено [74].

В работе Edelstein C.L и соавт., 2011, у 73 последовательных пациентов с начальным (неолигурическим) ОПП на ранних стадиях исследования была измерена экскреция с мочой $\alpha 1$ - $\beta 2$ - микроглобулинов, цистатина С, ретинолсвязывающего белка, α -глутатион-S-трансферазы, γ -глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы и N-ацетил-бета-d-глюкозаминидазы. Наивысшую диагностическую точность показали выделенные с мочой цистатин С и $\alpha 1$ М, о чем свидетельствовали самые большие площади под кривыми ROC при выявлении пациентов, нуждающихся в диализе. Соответственно, в этом исследовании был сделан вывод о том, что повышенная экскреция с мочой цистатина С и $\alpha 1$ -микроглобулина может предсказать неблагоприятный исход еще до начала выраженной клинической симптоматики [112].

В последующие годы были получены данные, подтверждающие, что повышенная экскреция с мочой цистатина С и $\alpha 1$ М ассоциирована с более тяжёлым течением ОПП и неблагоприятными исходами. Так, в проспективном исследовании у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом плазменный цистатин С и мочевого $\alpha 1$ М, измеренные в ранней фазе заболевания, продемонстрировали высокую прогностическую значимость в отношении развития тяжёлого ОПП (стадии 2-3 по KDIGO): площади под ROC-кривыми составили 0,72 и 0,73 соответственно, в то время как традиционные показатели (креатинин, альбумин в моче) не позволяли надёжно предсказать тяжёлое ОПП [97]. Дополнительно показано, что повышенный уровень мочевого $\alpha 1$ М у пациентов без явного ОПП на момент включения ассоциирован с высоким риском последующего развития ОПП, ускоренного снижения СКФ и неблагоприятных клинических исходов, включая прогрессирование ХБП и смертность [192].

Хотя большинство крупных исследований $\alpha 1$ М и тяжёлых исходов проведено у взрослых (например, у пациентов после кардиохирургии), полученные результаты согласуются с данными более ранних работ [97]. Поэтому у педиатрических пациентов, особенно в условиях ОРИТ при тяжёлых инфекциях

или сложных хирургических вмешательствах, цистатин С (сывороточный и мочево́й) и $\alpha 1$ -микроглобулин рассматриваются как перспективные компоненты панелей ранних биомаркеров, позволяющих идентифицировать детей с высоким риском тяжёлого и неблагоприятного по исходам ОПП задолго до значимого повышения креатинина.

Таким образом, на сегодняшний день не теряет своей актуальности необходимость внедрения новых стандартизированных критериев расчета СКФ у детей с подозрениями на нарушения почечной функции, особенно у пациентов из групп риска (новорожденные, пациенты со сниженной/повышенной массой тела, сниженной/повышенной мышечной массой, онкобольные и др.). Filler G и соавт., отмечают, что данные пациенты часто имеют сопутствующие заболевания, требующие более пристального внимания к оценке состояния работы почек, неверная интерпретация СКФ которых может иметь значительные последствия. [124].

Установлено, что у детей, перенёсших эпизод ОПП, существенно возрастает риск отдалённых неблагоприятных последствий, включая хроническую болезнь почек (ХБП), артериальную гипертензию, протеинурию, повторные эпизоды ОПП и необходимость в заместительной почечной терапии. Крупный популяционный анализ с медианой наблюдения около 10 лет показал, что дети, перенёсшие ОПП (даже без острой диализной терапии), имеют в 2-4 раза более высокий риск развития крупных неблагоприятных почечных исходов (МАКЕ: смерть, терминальная почечная недостаточность, ХБП), стойкой гипертензии и последующих эпизодов ОПП по сравнению с сопоставимой группой госпитализированных пациентов без ОПП [Robinson С.Н. et al., 2024]. Современные обзоры подчёркивают, что тяжесть и длительность эпизода ОПП у детей (степень по KDIGO и продолжительность повышения креатинина/снижения СКФ) являются ключевыми детерминантами риска перехода в острую болезнь почек и дальнейшего прогрессирования в ХБП, а само ОПП следует рассматривать не как транзиторное событие, а как «сентинельное» повреждение, накладывающее «долгосрочный след» на функцию почек [105, 148].

В соответствии с рекомендациями KDIGO, пациенты, перенёвшие эпизод ОПП, должны быть повторно оценены через 3 месяца для подтверждения восстановления функции почек, выявления нового или прогрессирования предшествующего ХБП и решения вопроса о дальнейшем диспансерном наблюдении. Это положение сохранено и в проекте обновлённых рекомендаций KDIGO по ОПП и отражено в руководстве KDIGO 2024 по ХБП [140, 141]. Специализированные педиатрические обзоры и консенсусные документы подчёркивают, что дети, перенёвшие ОПП в условиях неонатальных и педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии, относятся к группе высокого риска и нуждаются в долгосрочном наблюдении: предлагается организовывать нефрологический контроль в течение не менее 3-5 лет после эпизода ОПП с регулярной оценкой СКФ, артериального давления, протеинурии и сопутствующих факторов риска [147, 148]. Пилотные проспективные исследования в отделениях интенсивной терапии в странах с ограниченными ресурсами показывают, что уже через 3 месяца после перенесённого ОПП у значительной части детей выявляются признаки ОБП/ХБП, что поддерживает необходимость формализованной программы последующего наблюдения за всеми пациентами, перенёвшими ОПП, а не только за теми, кто нуждался в диализе [156, 164].

Таким образом, в детской практике ведущие причины, приводящие к развитию ОПП делятся на три основные группы – преренальные, ренальные, постренальные. Патогенез нарушения функции почек при острых кишечных инфекциях у детей заключается в снижении объема циркулирующей крови за счет дегидратации, вызванной потерей жидкости со рвотой и диареей.

Цистатин С и $\alpha 1\text{M}$ являются наиболее перспективными маркерами для оценки повреждения почек у пациентов с ОКИ в виду своей доступности и минимальной инвазивности. Анализ литературы показал, что во всем мире происходит попытка внедрения данных маркеров в практическую деятельность. Однако недостаточное количество работ по использованию цистатина С, $\alpha 1$ -микроглобулина в детской практике ограничивает их использование в педиатрии.

Остается еще много достаточно важных вопросов по данной проблеме для проведения настоящего исследования. Это изучение региональных особенностей ОПП при ОКИ, обобщение методов диагностики и ведения пациентов с острым повреждением почек на фоне острых кишечных инфекций.

Важным аспектом остается профилактика перехода ОПП в ХБП, а также замедление прогрессирования хронического заболевания почек. Индивидуальное ведение детей с ОПП с учетом стадии болезни, сопутствующей патологии, возникающих осложнений на терапию также сохраняет свою актуальность.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в течение 2018-2023 гг. на базе детского инфекционного отделения ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №2 им Н.А. Семашко» (главный врач Я.З. Резников).

На базе детского нефрологического отделения Самарской областной клинической больницы им В.Д. Середавина (главный врач д.м.н., доцент С.Ю. Пушкин) проведен ретроспективный анализ историй болезни детей (2023 г.), переведенных в специализированное отделение на фоне острого повреждения почек в результате острой кишечной инфекции, в том числе при гемолитико-уремическом синдроме (ГУС). Особенности данного отделения состоят в том, что в него также входят палаты интенсивной терапии, в которых оказываются все виды заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, продленная гемодиализация, плазмоферез).

2.1 Дизайн исследования. Общая характеристика групп обследованных детей

Проведено проспективное (с элементами ретроспективного анализа), контролируемое исследование. Объектом исследования послужили 148 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, госпитализированных в стационар ГБУЗ СО СГКБ №2 им. Н.А. Семашко с диагнозом «Острые кишечные инфекции» (ОКИ).

Все пациенты были разделены на 3 группы. Формирование выборки осуществлялось сплошным методом с последующим распределением по группам в зависимости от наличия и характера острого повреждения почек (ОПП) на фоне острой кишечной инфекции (ОКИ).

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

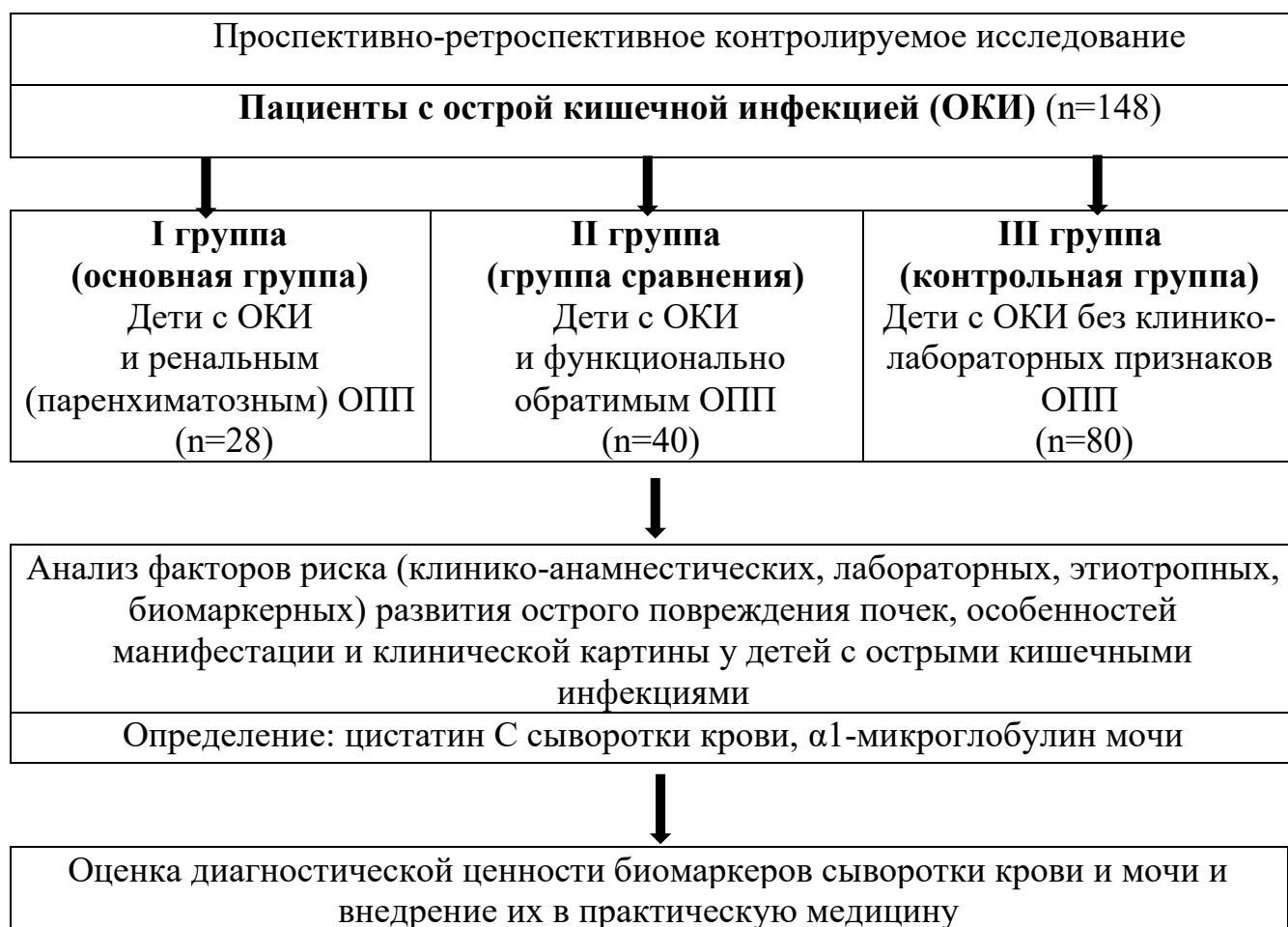


Рис. 1. Дизайн исследования

В І группу вошли дети с острой кишечной инфекцией и ренальным (структурным) острым повреждением почек, находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), требующие перевода в специализированное отделение нефрологии и гемодиализа.

ІІ группу составили дети с ОКИ и функционально обратимым острым повреждением почек (преренальное ОПП), у которых восстановление функции почек происходило на фоне регидратационной терапии.

Контрольная группа включала пациентов с ОКИ без признаков ОПП.

Критерии включения в исследование (для всех групп):

1. Возраст пациентов от 1 года до 15 лет.
2. Верифицированный диагноз острой кишечной инфекции.
3. Наличие информированного согласия родителей или законных представителей на участие в исследовании.

4. Наличие признаков ОПП (для I и II групп) или их отсутствие (для группы контроля) на момент включения.

Признаки ОПП (для I и II групп):

Повышение креатинина сыворотки (SCr):

- абсолютное увеличение уровня креатинина на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов.

- увеличение уровня креатинина в 1,5 раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток.

Снижение диуреза:

- объем мочи < 0,5 мл/кг/час в течение 6-12 часов.

Признаки прerenального повреждения почек (для II группы)

Быстрое восстановление диуреза и функции почек (в течение 24-72 ч) при адекватной инфузионной терапии и коррекции гемодинамических нарушений.

Отсутствие ОПП (для группы контроля).

Стабильный креатинин:

- уровень сывороточного креатинина находится в пределах нормы или не демонстрирует значимого повышения (менее чем на 0,3 мг/дл или <1,5 раз) в течение 48 часов перед включением.

Нормальный диурез:

- объем мочи остается в пределах > 0,5 мл/кг/час (нет признаков олигурии).

Критерии невключения (для всех групп):

1. Хроническая болезнь почек в анамнезе.
2. Врожденные аномалии развития мочевыделительной системы.
3. Тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации (онкологические заболевания, декомпенсированные пороки сердца и др.).

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и срокам поступления в стационар, что позволило проводить корректный сравнительный анализ.

2.2. Методы исследования

Мы проанализировали **клинико-anamnestические данные** пациентов (сроки начала заболевания, характер дебюта, сроки обращения за медицинской помощью); изучили клинический статус с оценкой антропометрических показателей и данных физикального осмотра (преморбидный фон, сопутствующая перинатальная патология), провели оценку ведущих симптомов и диуреза (оценка суточного количества мочи и почасового диуреза).

Лабораторные методы исследования включали комплекс общеклинических и биохимических исследований сыворотки крови (исследование общего белка, мочевины и креатинина, электролитов – калия, натрия, уровня трансаминаз и др.) и мочи (биохимический анализатор «Olympus AU 640», Япония). Общий анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе («Sysmex XN-L», Япония). Особое внимание уделялось уровню гемоглобина и количеству тромбоцитов, учитывая тот факт, что тромбоцитопения и гемолитическая анемия являются одними из основных проявлений манифестации гемолитико-уремического синдрома (ГУС).

Согласно клиническим рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) диагностика и стадирование ОПП у детей основываются на повышении уровня креатинина сыворотки крови и оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Стадирование по KDIGO проводили при повышении креатинина в процессе госпитализации, а при его исходном повышении при поступлении использовали возрастные референсные значения или расчет базового креатинина по формуле Шварца (от обратного, при СКФ 120 мл/мин/1,73м²).

Для расчёта СКФ в педиатрической практике наиболее широко применяется формула Шварца (Bedside Schwartz equation):

$$eGFR \text{ (мл/мин/1,73м}^2\text{)} = 0,413 \times (\text{рост, см}) / (\text{креатинин сыворотки, мг/дл}),$$

которая была валидирована для детей с ХБП и активно используется в исследованиях ОПП [140].

Дополнительный расчет СКФ проводили комбинированной формуле SKiD (Креатинин + Цистатин С):

$$\text{СКФ} = 39,8 \times (\text{Рост/Креатинин})^{0,456} \times (\text{Цистатин С}) - 0,418,$$

где Цистатин С в мг/л, рост в см, креатинин в мг/дл.

Данная формула более точная и чувствительна для детей 1 года жизни.

Этиологическая расшифровка кишечных инфекций проводилась у всех пациентов с использованием культурального метода (бактериологический посев кала) и ПЦР-диагностики (ОКИ-скрин).

Специальные методы. Помимо обязательных параметров изучались биомаркеры сыворотки крови и мочи:

- Цистатин С сыворотки крови – высокоточный эндогенный маркер скорости клубочковой фильтрации, не зависящий от мышечной массы;
- $\alpha 1$ -микроглобулин мочи ($\alpha 1\text{M}$) – низкомолекулярный белок, повышение экскреции которого свидетельствует о нарушении реабсорбционной способности проксимальных канальцев.

Инструментальная диагностика: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек.

Методы исследования представлены на рис. 2.

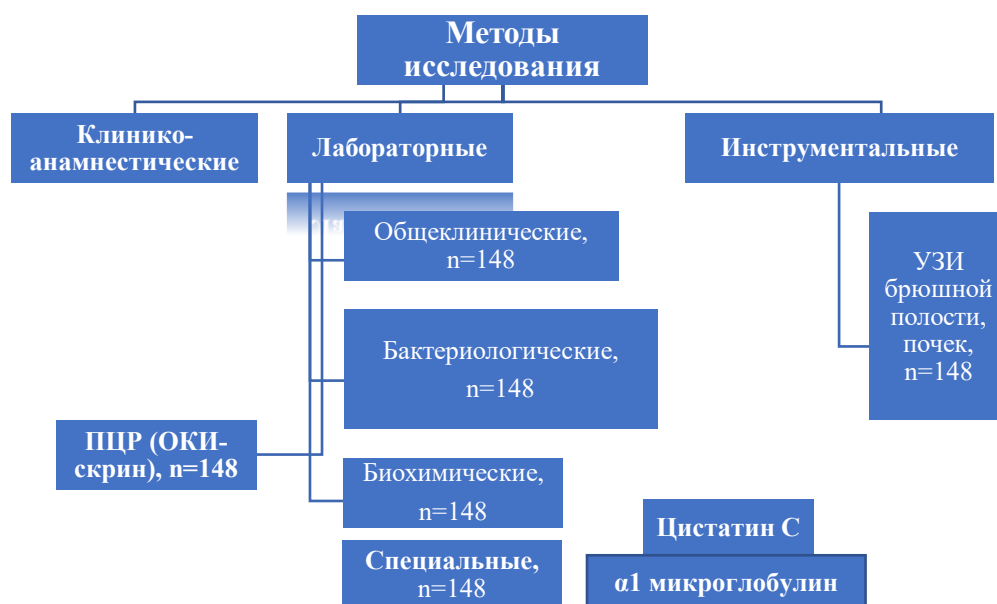


Рис. 2. Методы исследования

2.3. Статистический анализ

Обработка данных проводилась с использованием программного пакета «R» (версия 4.x) и/или «IBM SPSS Statistics» (версия 26.0). Для описания количественных данных, распределение которых отличалось от нормального (проверялось критерием Шапиро-Уилка и Колмогорова - Смирнова), использовали медиану (Me) и интерквартильный размах [Q1; Q3]. Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами (n, %).

Сравнение количественных показателей между тремя независимыми группами проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса (для ненормально распределенных данных) и однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (для нормально распределенных данных). Для попарных сравнений применяли U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для минимизации риска ошибки первого рода и t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Сравнение качественных (категориальных) признаков осуществляли с помощью таблиц сопряженности и χ^2 -критерия Пирсона.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

В тексте результаты представлены в формате: для количественных признаков – Me [Q1; Q3], для качественных – n (%); уровень значимости p.

Для определения вероятности формирования ОПП на основе изучения анамнестических, клинико-лабораторных, биомаркерных критериев, был использован метод Байеса-Вальда-Гублера.

Информативность предложенного способа разработки прогностических критериев оценивали тремя критериями – чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью.

При этом возможны следующие исходы:

A – истинно положительный результат – наличие заболевания совпадает с положительным результатом;

В – ложно положительный результат – интерпретация «положительный» отмечается лиц с неподтвержденным диагнозом;

С – ложно отрицательный результат – интерпретация «отрицательный» у лиц с подтвержденным диагнозом;

D – истинно отрицательный результат – интерпретация «отрицательный» у лиц с неподтвержденным диагнозом.

Рассчитывали следующие показатели:

Чувствительность (sensitivity, Se) – это вероятность позитивного ответа у лиц с подтвержденным диагнозом заболевания:

$$Se = \frac{\text{истинно положительные результаты}}{\text{лица с подтвержденным диагнозом}} \times 100\%$$

Чувствительность метода показывает долю больных, у которых исследование даст позитивный результат. Чем выше чувствительность метода, тем он более эффективен.

Специфичность (specificity, Sp) – это вероятность отрицательных результатов у лиц с неподтвержденным диагнозом:

$$Sp = \frac{\text{истинно отрицательные результаты}}{\text{лица с неподтвержденным диагнозом}} \times 100\%$$

Специфичность метода определяет долю лиц с неподтвержденным диагнозом заболевания. Чем выше специфичность метода, тем он более эффективен.

Диагностическая точность метода (Ac) – отношение всех истинных результатов (положительных и отрицательных) ко всем изученным пациентам:

$$Ac = \frac{\text{истинные результаты}}{\text{все обследованные лица}} \times 100\%$$

2.4. Этические аспекты

Исследование осуществлено в соответствии с Хельсинкской декларацией, пересмотренной 19 октября 2024 г. (Хельсинки, Финляндия). Согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ от всех законных представителей детей было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ СО «СГКБ №2 им Н.А. Семашко», протокол №55 от 12.11.2018 г.

Глава 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

3.1 Возрастная и гендерная характеристика обследованных пациентов

В исследование были включены три сопоставимые по возрастному составу группы детей:

I группа – пациенты с острым повреждением почек (ренальная ОПП), находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), требующие перевода в специализированное отделение нефрологии и гемодиализа (n=28),

II группа – дети с функциональным повреждением почек, получавшие лечение в профильном отделении (n=40),

III группа – контрольная (n=80).

Распределение обследованных по основным возрастным периодам проводилось в соответствии с периодизацией Д.Б. Эльконина: раннее детство (1-3 года), дошкольный возраст (3-7 лет), младший школьный возраст (7-11 лет) и средний школьный возраст (подростковый) (11-15 лет). Данные показателей не имели статистически значимых различий между группами (общая оценка различий $p=0,743$) [47].

В период раннего детства доля детей в I группе составила 35,7% (10 из 28), во II группе – 20,0% (8 из 40), в контрольной – 21,3% (17 из 80), что не сопровождалось достоверными межгрупповыми отличиями ($p=0,445$). Аналогично, в дошкольном возрасте было выявлено 42,9% детей в I группе (12 из 28), 52,5% – во II (21 из 40) и 43,8% – в контрольной (35 из 80), при этом различия также оставались статистически недостоверными ($p=0,640$). В младшем школьном возрасте доля пациентов составляла соответственно: 7,1% (2 из 28), 17,5% (7 из 40) и 22,5% (18 из 80), ($p=0,382$), а в среднем школьном (подростковом) возрасте – 14,3% (4 из 28), 10,0% (4 из 40) и 12,5% (10 из 80) соответственно ($p=0,887$).

Таким образом, во всех анализируемых возрастных подгруппах р-значения превышали порог статистической значимости, что свидетельствует об отсутствии достоверных различий в распределении возрастных категорий между тремя исследуемыми группами. Объективно, преобладавшими во всех группах оказались дети дошкольного возраста, тогда как доля младших и средних школьников была менее выраженной, а дети раннего возраста занимали промежуточное положение в структуре выборки. Отсутствие статистически значимых различий по возрастной периодизации позволяет рассматривать сравниваемые группы как однородные по возрастному составу, что является важным условием для корректной интерпретации дальнейших результатов исследования клинико-лабораторных показателей.

Возрастная структура пациентов представлена на рис. 3.

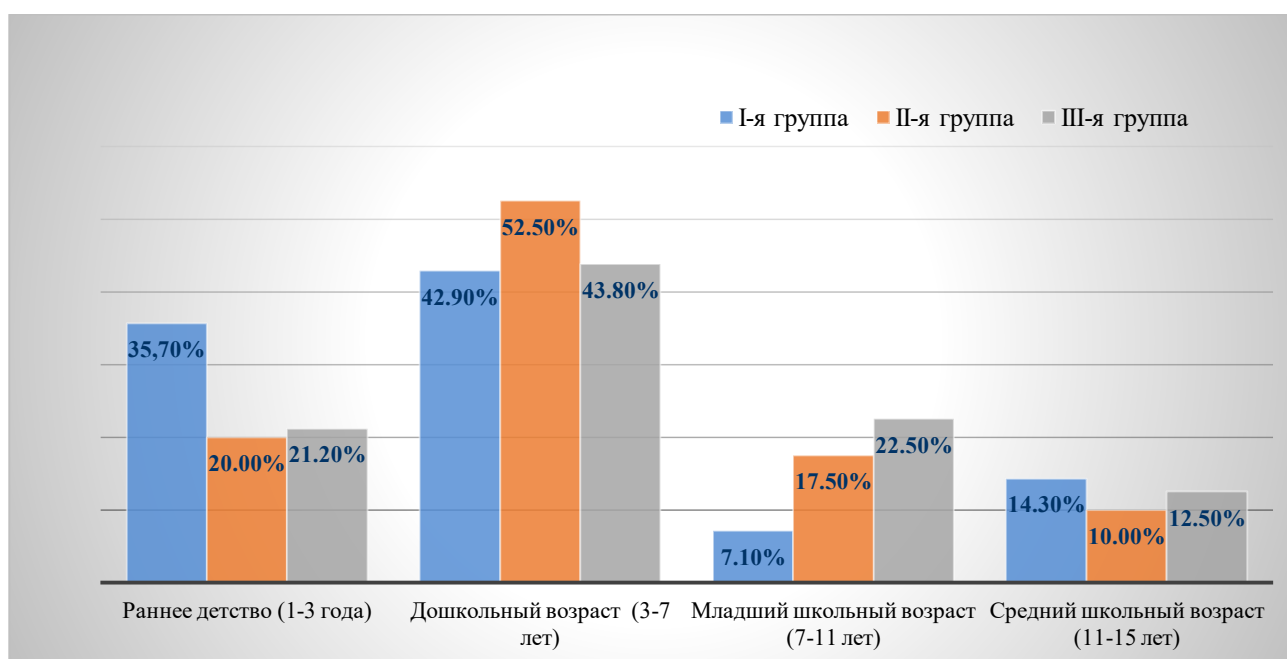


Рис. 3. Распределение детей по возрастным периодам (относительные значения, %)

При анализе полового состава статистически значимых различий между тремя исследуемыми группами также не выявлено ($p=0,375$, $p>0,05$). В группе детей с острым повреждением почек, находившихся в условиях ОРИТ (I группа), мальчики составили 64,3% (18 из 28 наблюдений), девочки – 35,7%. Во II группе,

включавшей пациентов с функциональным повреждением почек, доля мальчиков и девочек была сопоставимой и составила соответственно 55,0% (22 ребенка) и 45,0% (18 детей). В контрольной группе отмечено относительное преобладание девочек: 46,3% (37 человек) приходилось на мальчиков и 53,7% (43 человека) – на девочек. Таким образом, половой состав исследуемых групп можно считать однородным, что позволяет исключить влияние пола как значимого смешивающего фактора при сравнении клинико-лабораторных показателей.

Гендерная структура пациентов представлена на рис. 4.

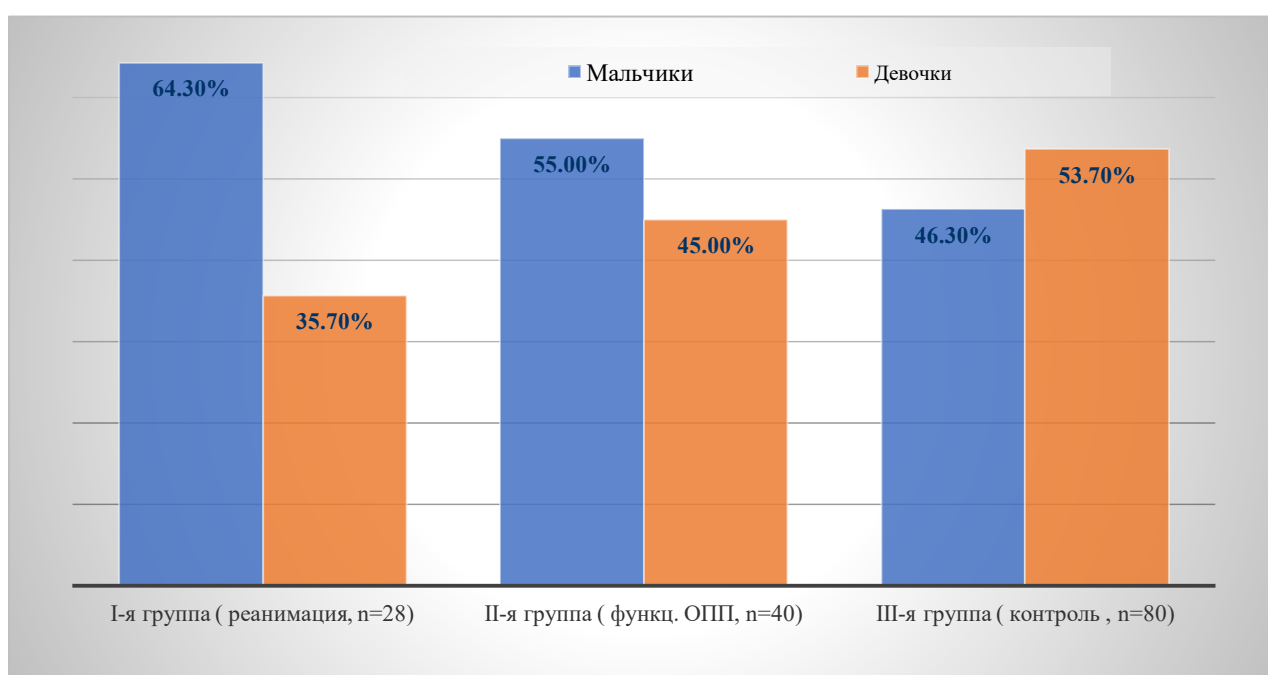


Рис. 4. Распределение детей по полу (относительные значения, %)

3.2 Особенности клинической картины при первичном обращении пациентов в стационар детской инфекционной больницы

После подтверждения исходной сопоставимости исследуемых групп по возрасту и полу выполнена оценка клинических характеристик на момент поступления. В качестве временного показателя анализировали срок от дебюта клинических проявлений до момента госпитализации (в сутках). При первичном

осмотре и сборе анамнеза регистрировали основные клинические симптомы (рвота, диарея, повышение температуры тела), а также признаки снижения или отсутствия мочеиспускания. Оценка проводилась качественно по данным анамнеза и объективного обследования без количественного учета диуреза. Дополнительно фиксировали наличие отежного синдрома, выраженности проявлений эксикоза. Перечисленные параметры рассматривались как качественные признаки и представлялись в виде абсолютных и относительных частот с межгрупповым сравнением.

Таким образом, одним из оцениваемых критериев исследования был срок от дебюта клинических симптомов до момента госпитализации, классифицированный по четырем интервалам: 1-е сутки заболевания, 2–3-и сутки, 3–5-е сутки и более 5 суток. В первые сутки от начала заболевания были госпитализированы лишь 2 ребенка (7,14%) I группы, 12 детей (30,0%) II группы и 34 ребенка (42,5%) контрольной группы. Различия между группами были статистически значимы ($p=0,028$), это отражает раннее обращение пациентов контрольной группы и успешное начало лечения, а именно своевременное проведение регидратации, что в дальнейшем повлияло на исход заболевания.

На 2–3-и сутки от начала клинической симптоматики были госпитализированы 6 пациентов (21,43%) I группы, которые потребовали перевода в ОРИТ, 20 детей (50,0%) II группы, с функциональным повреждением почек и 26 детей (32,5%) контрольной группы. Эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,080$).

На 3–5-е сутки заболевания доля пациентов составила 8 детей (28,57%) в I группе, 8 детей (20,0%) во II и 15 детей (18,75%) в контрольной группе ($p=0,700$), то есть различий по этому интервалу также не было выявлено.

Существенные различия отмечены при поздней госпитализации (более 5 суток от дебюта симптомов): 12 детей (42,86%) I группы и 5 детей (6,25%) из контрольной группы были госпитализированы позже 5-х суток, тогда как во II группе с функциональным повреждением почек таких пациентов не было. Различия были высоко статистически значимы ($p<0,001$).

Общая оценка таблицы сопряженности показала значимую связь между исследуемой группой и сроком госпитализации (общая корреляция $p < 0,001$), что свидетельствует о различающихся паттернах обращения за медицинской помощью. Пациенты с тяжелым острым повреждением почек чаще поступали в стационар на более поздних сроках заболевания по сравнению с детьми с функциональным повреждением почек и контрольной группой (рис. 5).

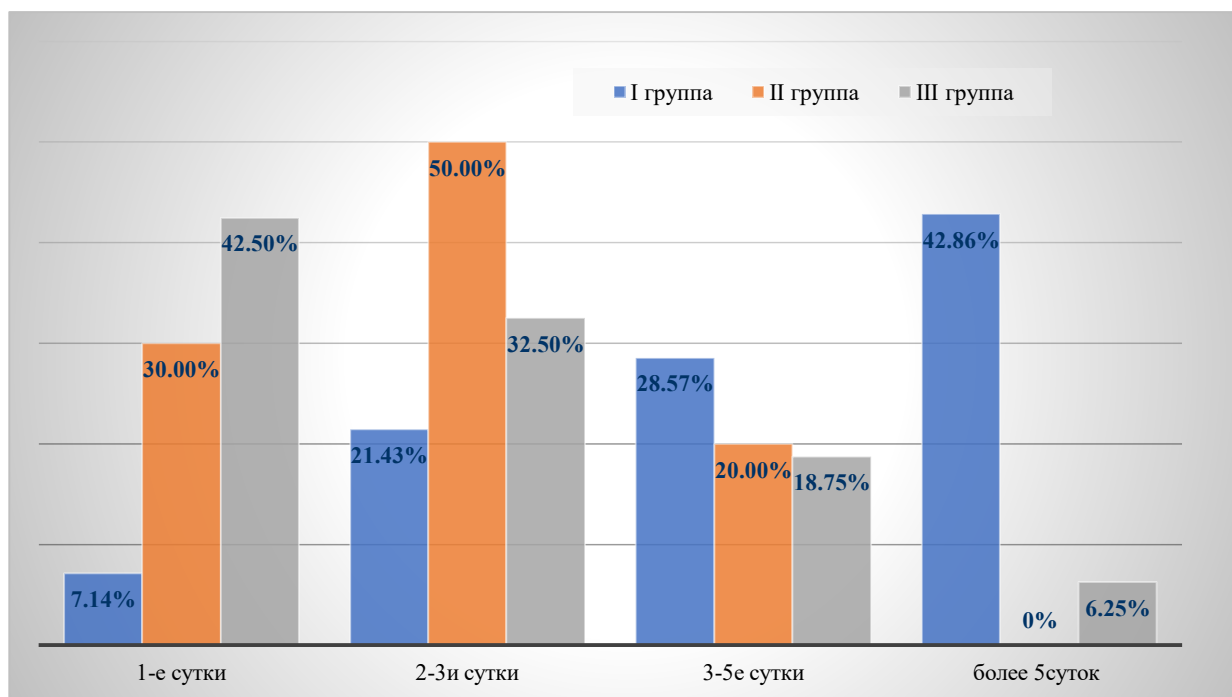


Рис. 5. Сроки госпитализации пациентов, в %

В исследовании проведен анализ не только частоты, но и типа диарейного синдрома у детей из трех групп сравнения. Распределение частоты эпизодов жидкого стула за сутки статистически значимо различалось между группами (общая корреляция $p = 0,022$), тогда как структура типов диареи (инвазивная, осмотическая, секреторная, смешанная) оказалась сопоставимой (общая корреляция $p = 0,855$, $p > 0,05$). Осмотическая диарея, как известно, преимущественно ассоциируется с вирусными гастроэнтеритами (рота-, норо-, астровирусы), при которых поражение энтероцитов тонкой кишки и транзиторная дисахаридазная недостаточность приводят к накоплению осмотически активных веществ в просвете кишечника и развитию водянистого стула с метеоризмом.

Секреторный механизм диареи характерен для неинвазивных бактериальных инфекций (холерный вибрион, энтеротоксигенные и некоторые энтеропатогенные штаммы *Escherichia coli*), продуцирующих энтеротоксины, которые стимулируют гиперсекрецию ионов и воды в просвет кишечника, что проявляется обильной водянистой диареей без примеси крови. Инвазивная диарея связана с проникновением возбудителя в слизистую толстой кишки (шигеллы, сальмонеллы, энтероинвазивные эшерихии, кампилобактер и др.), сопровождается колитическим синдромом, наличием слизи и/или крови в стуле, тенезмами и выраженным воспалительным ответом. На практике у педиатрических пациентов нередко встречаются смешанные варианты, когда одновременно реализуются несколько патогенетических механизмов (вирусно-бактериальные ассоциации, сочетание осмотического и секреторного или инвазивного компонента) [13].

В нашей выборке смешанный тип диареи доминировал во всех трех группах (64,29% – в I группе, 65,0% – во II и 57,5% – в контрольной, $p=0,697$), что согласуется с литературными данными о высокой частоте комбинированных патогенетических механизмов при острых кишечных инфекциях у детей. Частота осмотического варианта (21,43; 25,0 и 32,5% соответственно; $p = 0,557$) и инвазивного типа (14,29; 10,0 и 10,0%; $p = 0,885$) также не различалась между группами, что указывает на сходный спектр предполагаемых этиологических факторов, несмотря на различную тяжесть почечного поражения.

В исследовании также оценивалась частота эпизодов жидкого стула за сутки на момент госпитализации. Выделены следующие степени тяжести диарейного синдрома: легкая (1–5), среднетяжелая (5–10) и тяжелая (более 10 эпизодов в сутки).

При легкой диарее (1–5 эпизодов в сутки) жидкий стул наблюдался у 4 детей (14,29%) в I группе, у 16 детей (40,0%) во II группе и у 41 ребенка (51,25%) в контрольной группе. Различия между группами были статистически значимы ($p=0,031$), что отражает более высокую долю легких форм диареи в контрольной и группе с функциональным повреждением почек. При среднетяжелой форме диарейного синдрома доля пациентов составляла 14 детей (50,0%) в I группе, 10

детей (25,0%) во II и 17 детей (21,25%) в контрольной. Различия приближаются к статистической значимости, но формально ее не достигают ($p=0,075$). При тяжелом диарейном синдроме (более 10 эпизодов в сутки) жидкий стул отмечен у 10 детей (35,71%) в I-й группе, 14 детей (35,0%) во II-й и 22 детей (27,5%) в III-й, статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ($p=0,638$).

Таким образом, общее распределение тяжести диарейного синдрома достоверно различалось между группами ($p=0,022$). Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение частоты жидкого стула может иметь существенное значение в формировании нарушений функции почек у детей. По мере нарастания выраженности диареи, возрастает степень потерь жидкости и электролитов, что создает условия для развития гиповолемии и усугубления почечной дисфункции. В исследуемой когорте лёгкие формы диареи чаще встречались у детей контрольной группы и у пациентов с функциональным повреждением почек, тогда как более выраженные варианты диарейного синдрома наблюдались преимущественно у детей с тяжёлым клиническим течением. Это позволяет предположить, что именно степень тяжести диареи, а не только её патогенетический вариант, может играть важную роль в формировании и прогрессировании почечного повреждения (рис.6).

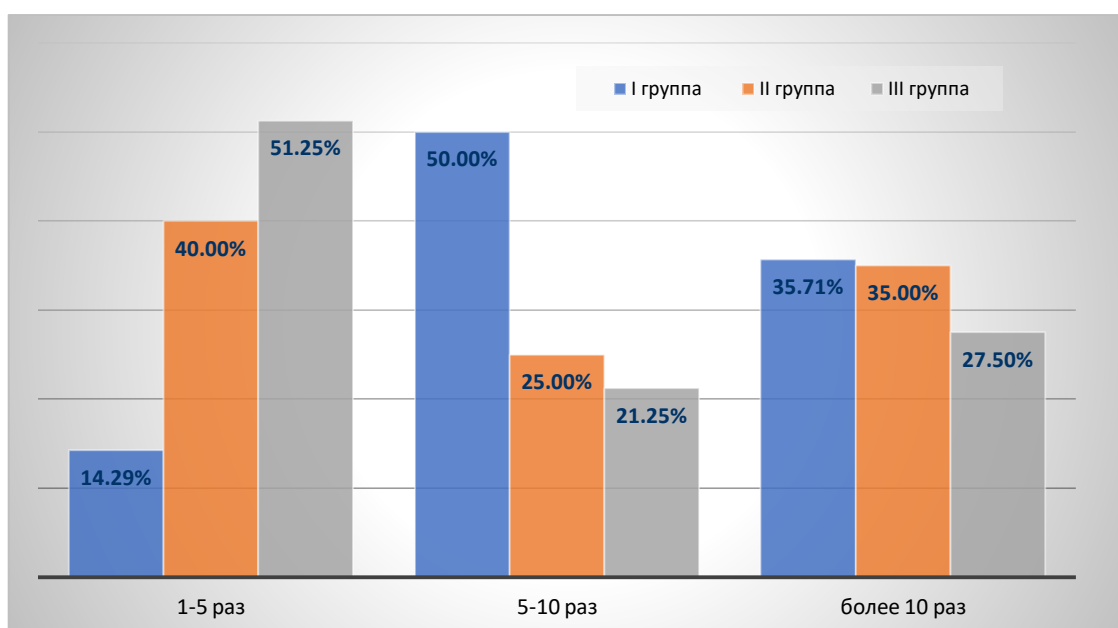


Рис. 6. Тяжесть диарейного синдрома, в %

По синдрому рвоты выраженных статистически значимых различий между тремя группами не отмечалось. Общая оценка по таблице сопряженности $p=0,074$, то есть распределение частоты эпизодов рвоты в целом можно считать сопоставимыми.

Клинически значимая рвота различной степени выраженности отмечена во всех трех группах, однако статистически достоверные различия выявлены лишь для легких форм (1–5 эпизодов в сутки), тогда как по остальным градациям частоты рвоты, включая тяжелые варианты, группы в целом остаются сопоставимыми. Общая структура рвотного синдрома не демонстрирует убедительной связи с типом почечного повреждения, но может косвенно указывать на возможную выраженность степени эксикоза с тенденцией к формированию преренального ОПП, которое хорошо поддается терапии и быстрому восполнению жидкости в условиях отделения детской инфекционной больницы, без вовлечения реанимационной койки.

По выраженности лихорадки в исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено. Общая оценка по таблице сопряженности составила $p=0,558$ ($p > 0,05$), то есть температурная кривая при поступлении в целом сопоставима между детьми с острым и функциональным повреждением почек и контрольной группой. Отсутствие повышенной температуры отмечено у 2 детей (7,14%) в I группе, у 10 детей (25,0%) во II группе и у 19 детей (23,75%) в контрольной ($p = 0,964$). Субфебрильная лихорадка (до 38 °С) при поступлении наблюдалась у 4 детей (14,29%), 3 детей (7,5%) и 17 детей (21,25%) соответственно. Различия не достигли статистической значимости ($p = 0,156$).

Фебрильная температура (38–39°С) зарегистрирована у 2 пациентов (7,14%) в I группе, у 7 детей (17,5%) во II и у 11 детей (13,75%) в контрольной группе ($p = 0,624$). Пиретическая лихорадка (39–41°С) преобладала во всех трех группах и встречалась у 16 детей (57,14%) с острым повреждением почек в ОРИТ, у 20 детей (50,0%) с функциональным повреждением почек и у 33 детей (41,25%) в контрольной группе. Различия по этой категории также статистически недостоверны ($p = 0,433$).

Таким образом, несмотря на тенденцию к несколько более высокой доле пиретической лихорадки в группах с ОПП, температурный профиль при поступлении не демонстрирует статистически значимых различий между тремя группами, что позволяет рассматривать синдром лихорадки как сопоставимый фон для дальнейшего анализа других клинико-лабораторных показателей.

По нашим данным выраженность синдрома астении у детей в целом демонстрирует лишь тенденцию к различиям между группами: общая оценка по таблице сопряженности составляет $p=0,088$ ($p>0,05$), то есть формальных статистически значимых отличий не выявлено, однако наблюдается определённый сдвиг в сторону более тяжелой астении у пациентов с острым повреждением почек.

Отсутствие проявлений астенического синдрома отмечено только у 1 ребенка (2,5%) во II группе, в I и III группах детей без астении не отмечалось ($p=0,307$). Незначительный астенический синдром выявлен у 2 пациентов (7,14%) в I группе, у 8 детей (20,0%) во II и у 17 детей (21,25%) в контрольной группе. Различия по этой степени выраженности не достигли статистической значимости ($p=0,466$). Умеренная астения наблюдалась у 2 детей (7,14%) в I группе, у 14 детей (35,0%) во II и у 27 детей (33,75%) в контрольной. По этой категории также не получено значимых межгрупповых отличий ($p=0,119$).

Выраженный астенический синдром, характеризующийся общей вялостью, снижением активности и быстрой истощаемостью, доминировал во всех трех группах, но наиболее часто встречался у пациентов I группы: 24 ребенка (85,71%) с ОПП, 17 детей (42,5%) II группы и 36 детей (45,0%) в контрольной группе. Различия между группами по этой степени выраженности астении были статистически значимы ($p=0,013$), что указывает на более тяжелое функциональное истощение у пациентов, требовавших реанимационного лечения.

В совокупности данные позволяют заключить, что астенический синдром отмечался у подавляющего большинства обследованных детей во всех группах, однако наиболее выраженная вялость и снижение активности чаще наблюдались у пациентов с острым повреждением почек, тогда как в группах с функциональным повреждением и в контроле преобладали легкие и умеренные формы проявления

астении. При этом общий уровень различий по градациям симптома лишь приближается к порогу статистической значимости ($p = 0,088$), что следует учитывать при интерпретации результатов.

Мы проводили оценку диуреза при поступлении ребенка в стационар.

При этом ориентировались на общепринятые педиатрические критерии, согласно которым у детей старше 1 года олигурией считают снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч (у грудных детей – менее 1 мл/кг/ч), а анурией – практическое отсутствие мочеотделения в течение не менее 12–24 часов [140].

Таким образом, нормальное мочеиспускание при поступлении отмечено лишь у 2 детей (7,14%) в I группе, тогда как во II группе оно сохранялось у 24 детей (60,0%), а в контрольной – у 67 детей (83,75%). Различия по этому показателю считались высоко значимыми ($<0,001$). Снижение мочеиспускания (клинические признаки олигурии по данным анамнеза и наблюдения) отмечено у 14 детей (50,0%) в I группе, у 16 детей (40,0%) во II и у 13 детей (16,25%) в контрольной, что также сопровождается статистически значимыми отличиями ($p=0,003$). Наиболее выраженное нарушение – отсутствие мочеиспускания (анурия) было зарегистрировано у 12 детей (42,86%) в I группе и не встречалось ни во II, ни в контрольной группе, $p<0,001$ (рис. 7).

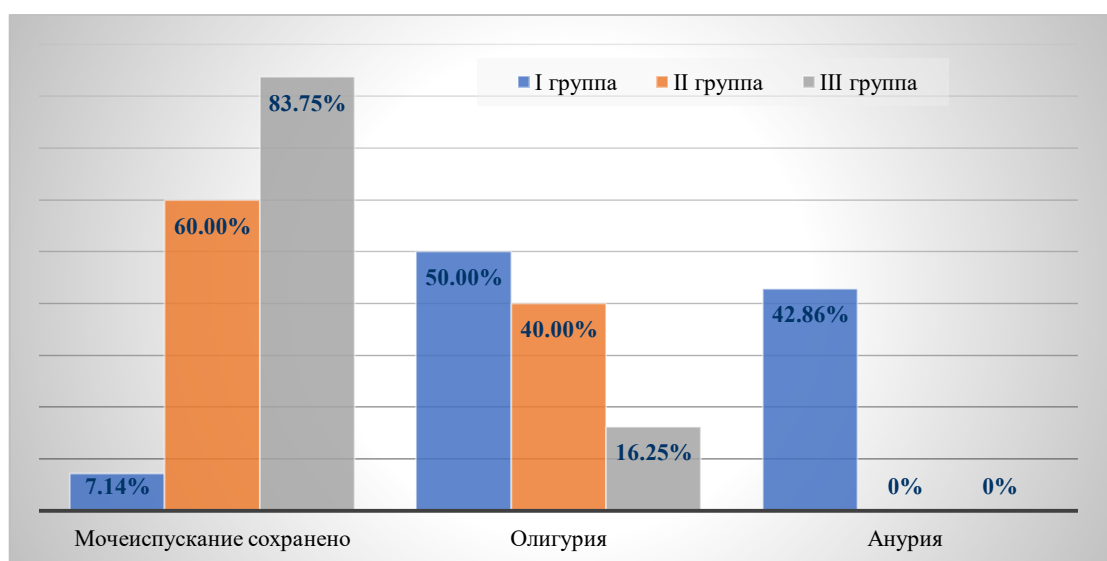


Рис. 7. Оценка диуреза у детей в трех исследуемых группах, в %

Общая оценка по таблице сопряженности также показала высокую статистическую значимость связей между группой и состоянием мочеиспускания ($p < 0,001$), что отражает тесную ассоциацию олиго-/анурии с тяжелыми формами острого повреждения почек у детей и позволяет рассматривать данный синдром, как один из ключевых клинико-прогностических маркеров в нашей выборке.

Отечный синдром тесно связан с нарушением мочеиспускания и отражает степень перегрузки жидкостью на фоне почечного повреждения. В I группе сочетались наиболее грубые нарушения мочеиспускания (олигурия и анурия у 92,9% детей) и наибольшая частота клинически значимых отеков (50,0%), тогда как во II группе большинство детей имели сохраненное мочеиспускание и крайне редко отечный синдром, а в контрольной группе преобладали нормальный диурез и отсутствие отеков. Это хорошо согласуется с патофизиологией – снижение выведения натрия и воды при остром повреждении почек, особенно при олиго-/анурии, приводит к перегрузке объемом, гиперволемии и формированию периферических отеков и/или признаков жидкостной перегрузки [42].

При комплексном анализе синдрома дегидратации на момент госпитализации были установлены выраженные качественные различия между исследуемыми когортами пациентов, обусловленные характером поражения почек и объемом экстраренальных потерь жидкости ($p = 0,0002$). Для объективизации тяжести водно-электролитных нарушений в работе использовалась классификация эксикоза по степеням дегидратации, основанная на оценке дефицита массы тела и выраженности комплекса общеклинических признаков: I степень (легкая дегидратация, дефицит массы до 5%), II степень (умеренная дегидратация, дефицит массы 6-9%) и III степень (тяжелая дегидратация, дефицит массы 10% и более).

В группе функционального ОПП (II группа) синдром эксикоза регистрировался в 98,2% случаев. В структуре дегидратации у этих детей преобладали умеренные формы: эксикоз I степени верифицирован у 72,73% больных, эксикоз II степени – у 23,64%. Столь высокая частота обезвоживания патогенетически обоснована манифестацией тяжелого гастроинтестинального синдрома в анамнезе (обильный водянистый стул, повторная рвота). Именно

декомпенсированные потери жидкости привели к гиповолемии и формированию преренальной азотемии, что клинически подтверждается высокой эффективностью своевременно начатой стартовой регидратационной терапии у данной категории пациентов.

Напротив, в группе ренального ОПП (I группа) структура дегидратации имела декомпенсированный, критический характер. Общая частота эксикоза составила 57,14%, при этом в структуре значимо доминировали тяжелые формы. Эксикоз III степени диагностирован у 35,71% всех детей реанимационной группы, что составило 62,5% от общего числа пациентов с обезвоживанием в этой когорте. Развитие тяжелого эксикоза II–III степени у пациентов в ОРИТ во всех случаях клинически сочеталось с грубым нарушением функции почек в виде олигоанурии (отсутствие мочеиспускания более 8 часов) и выраженными неврологическими проявлениями интоксикации (резкая вялость, адинамия) на фоне пиретической лихорадки (39–41°C). Суммарные данные представлены на рис. 8.

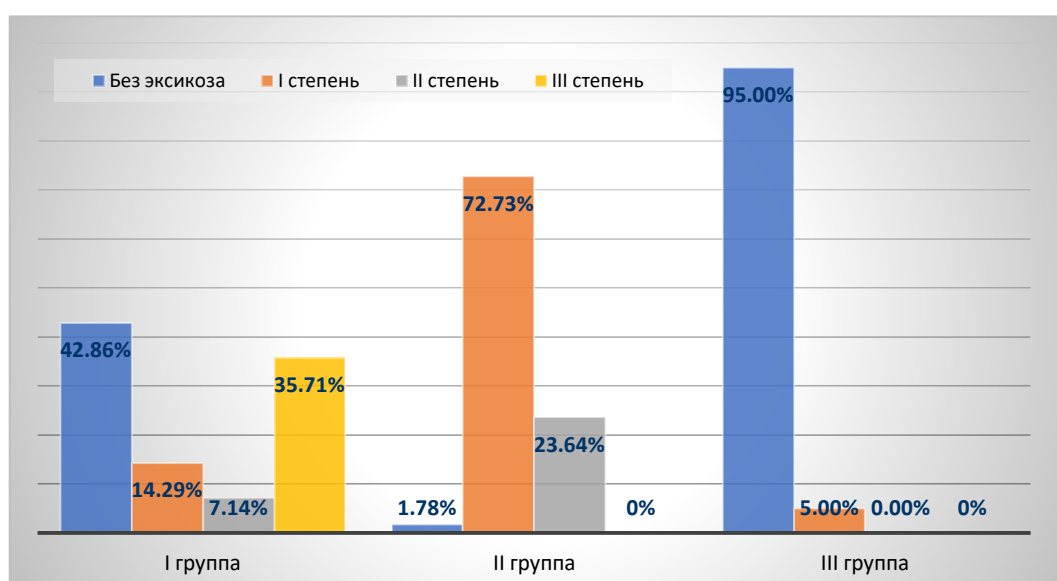


Рис. 8. Выраженность степени эксикоза, в %

Пациенты контрольной группы (III группа) значимо отличались от детей с ренальным повреждением более благоприятным течением заболевания на догоспитальном этапе. Более высокая частота раннего обращения за медицинской помощью (42,5% госпитализированы в 1-е сутки от дебюта симптомов против

7,14% в группе ОРИТ; $p=0,028$) позволила своевременно купировать экстраренальные потери и предотвратить развитие тяжелых стадий эксикоза, удержав температурную кривую и водно-электролитный баланс в пределах сопоставимых общеклинических нормативов.

Обобщенные результаты исследования клинико-anamnestических данных позволяют заключить, что у детей с ОПП, нуждающихся в интенсивной терапии, клиническая картина характеризуется поздней обращаемостью, большей выраженностью диспептического и астенического синдромов, а также декомпенсированным характером дегидратации. В группе ОРИТ синдром эксикоза регистрировался реже, однако в его структуре значимо доминировали именно тяжелые формы, развитие которых во всех случаях ассоциировалось с критическими нарушениями мочеиспускания в виде олиго-/анурии. Тогда как у детей с функциональным повреждением почек и в контрольной группе ведущую роль играют менее выраженные формы гастроэнтероколитического синдрома и умеренные изменения общего состояния на фоне сохраненного или умеренно сниженного диуреза. В группе функционального ОПП синдром эксикоза носил практически тотальный характер, однако протекал исключительно в легкой и умеренной формах при полном отсутствии случаев тяжелой дегидратации.

Это обосновывает выделение олиго-/анурии, а также сроков госпитализации и тяжести дегидратации, в качестве ключевых клинико-прогностических критериев при последующем анализе клинико-лабораторных показателей и исходов заболевания.

Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ. РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПП

4.1 Анализ основных лабораторных показателей

На следующем (госпитальном) этапе выполнялся анализ основных лабораторных параметров, отражающих степень нарушения функции почек и выраженность системных проявлений заболевания. Данные методы исследования входят в обязательный спектр обследования поступивших пациентов.

При сравнении гематологических показателей в трёх группах детей (I-я группа – с паренхиматозным острым повреждением почек, II-я группа – с функциональным ОПП, III-я группа – контрольная) выявлены статистически значимые межгрупповые различия по большинству исследованных параметров.

4.1.1 Общеклинический анализ крови

Количество лейкоцитов достоверно различалось между группами ($p=0,025$). В I-й группе медиана составила $11,65 [8,81; 19,50] \times 10^9/\text{л}$, во II группе – $13,90 [9,98; 16,08] \times 10^9/\text{л}$, в контрольной – $10,00 [7,82; 12,95] \times 10^9/\text{л}$. Попарные сравнения показали значимое повышение числа лейкоцитов во II-й группе по сравнению с контролем ($p=0,009$), что отражает более выраженный воспалительный ответ и гемодинамический стресс при функциональном ОПП.

Уровень эритроцитов был существенно снижен у детей, находившихся в реанимационном отделении, по сравнению со II-й и III-й группами ($p=0,001$): медиана составила $4,06 [3,49; 4,83] \times 10^{12}/\text{л}$ в I-й группе, $5,12 [4,75; 5,40] \times 10^{12}/\text{л}$ во II-й и $4,80 [4,51; 5,15] \times 10^{12}/\text{л}$ в контрольной группе. Это закономерно сопровождалось и достоверным снижением гемоглобина у пациентов с ренальным ОПП ($97,5 [84,0; 123,0] \text{ г/л}$) по сравнению с детьми с функциональным ОПП ($129,0$

[121,5; 139,0] г/л) и контрольной группой (125,0 [116,5; 131,5] г/л; общее $p < 0,001$) (таблица 3).

Таблица 3

Общеклинический анализ крови у детей с острым повреждением почек и группой контроля

Показатель	I группа, n=28	II группа, n=40	III группа, n=80	Норма	P1 (I и II)	P2 (II и III)	P3 (I и III)
Лейкоциты, 10^9 /л	11,65 [8,81;19,50]	13,50 [9,98; 16,08]	10,0 [7,80; 12,95]	4,5–11,5	$p=0,867$	$p=0,009$	$p=0,260$
Эритроциты, 10^{12} /л	4,06 [3,49; 4,83]	5,12 [4,75; 5,40]	4,80 [4,51; 5,15]	4,0–5,2	$p=0,002$	$p=0,012$	$p=0,015$
Гемоглобин, г/л	97,5 [84,0;123,0]	129,0 [121,5; 139,0]	125,0 [116,5;131,5]	110–147	$p=0,001$	$p=0,029$	$p=0,004$
Тромбоциты, 10^9 /л	291,0 [149,0;476,0]	354,5 [312,5; 420,5]	313,0 [274,5;358,5]	150–450	$p=0,587$	$p=0,011$	$p=0,770$

Количество тромбоцитов также значительно различалось между группами ($p=0,042$): в I-й группе медиана составила 291 [149; 476]× 10^9 /л, во II-й группе – 354,5 [312,5; 420,5]× 10^9 /л, в контрольной – 313 [274,5; 358,5]× 10^9 /л. При этом во II-й группе отмечалось достоверное превышение числа тромбоцитов по сравнению с контролем ($p=0,011$), что согласуется с патогенезом преренального ОПП на фоне эксикоза. В I-й группе, несмотря на сопоставимую медиану с контролем, у части пациентов регистрировалась выраженная тромбоцитопения (минимальные значения 69–149× 10^9 /л), отражающая более тяжёлое гематологическое поражение на фоне ренального ОПП.

Скорость оседания эритроцитов статистически значимо не различалась между группами ($p=0,425$).

Сочетание данных отклонений в условиях тяжелого острого повреждения почек может быть обусловлено не только системным воспалением и полиорганной

недостаточностью, но и развитием микроангиопатического процесса по типу ГУС [145].

4.1.2 Биохимический анализ крови

В биохимическом анализе крови уровень общего белка был достоверно снижен в I-й группе - медиана составила 62,0 [59,0; 68,0] по сравнению со II-й (71,5 [68; 81]) и III-й группами (69 [65,0; 73,5]) общее $p < 0,001$, все попарные сравнения значимы). Полученное снижение можно расценивать как проявление системного воспалительного ответа и тяжёлого катаболического состояния у пациентов с ренальным ОПП, дополнительно усугубляемое потерями белка через желудочно-кишечный тракт и серозные полости, а также разведение белковых фракций на фоне проводимой интенсивной инфузионной терапии в отделении реанимации [65].

Концентрации калия и натрия не продемонстрировали статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,065$ и $p = 0,166$ соответственно), несмотря на выраженную неоднородность по тяжести клинического состояния пациентов. Это во многом связано с особенностями водно-электролитных нарушений у детей при острых кишечных инфекциях. Для педиатрической популяции преимущественно характерен изотонический тип эксикоза, при котором потери воды и натрия происходят пропорционально, поэтому уровень натрия в плазме чаще остаётся в пределах референсных значений или изменяется незначительно. Аналогично, концентрация калия у большинства пациентов поддерживается в относительном диапазоне нормы за счёт компенсаторных механизмов и своевременной коррекции электролитов в стационаре. Существенные отклонения уровня натрия и калия при ОПП у детей, по данным литературы, чаще обусловлены особенностями и ошибками инфузионной терапии (применение гипо- или гипертонических растворов, избыточные объёмы, несвоевременная коррекция), а не только тяжестью самой инфекции [65].

Также в нашем исследовании между группами не различался уровень глюкозы ($p = 0,669$), что может отражать активный контроль гликемии и

транзиторный характер стресс-индуцированных колебаний у госпитализированных детей.

С-реактивный белок был достоверно повышен в I (16 [1,5; 95,0]) и II (4,45 [1,45; 17,4]) группах относительно контроля (2,7 [1,0; 10,0]; общее $p < 0,001$). Это свидетельствует о выраженном системном воспалительном ответе у детей с острым повреждением почек на фоне тяжёлых инфекционно-воспалительных заболеваний, тогда как в контрольной группе уровень СРБ в большинстве случаев оставался в пределах референсных значений [65].

При попарном сравнении установлено, что различия между I-й и III-й группами статистически значимы ($p = 0,008$), в то время как между II-й и III-й группами отмечалась лишь тенденция к значимости ($p = 0,062$). Таким образом, максимальные значения СРБ регистрировались во II-й группе с функциональным ОПП, что может отражать более выраженную воспалительную реакцию при преренальном варианте повреждения на фоне тяжёлой кишечной инфекции, тогда как у пациентов реанимационного отделения структурное повреждение почек сочеталось с несколькими факторами системного стресса (сепсис, гемодинамическая нестабильность), но уровни СРБ частично модифицировались проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапией.

Полученные данные согласуются с результатами современных педиатрических исследований, где СРБ рассматривается как интегральный маркёр тяжести инфекционно-воспалительного процесса и фактор неблагоприятного прогноза при ОПП у детей, особенно при его персистирующем повышении на фоне проводимого лечения [65, 145].

Основные показатели представлены в таблице 4.

Биохимические показатели крови у детей с острым повреждением почек и пациентов контрольной группы

Показатель	I группа, n=28	II группа, n=40	III группа, n=80	Норма	P
Белковый обмен и электролиты					
Общий белок, г/л	62,0 [59; 68]	71,5 [68,0;81,0]	69,0 [65,0; 73,5]	60–80	p=0,001
Калий, ммоль/л	4,0 [3,9;4,3]	3,8 [3,6;4,31]	3,8 [3,6; 4,0]	3,5–5,2	p=0,065
Натрий, ммоль/л	137,0 [133,0;142,0]	139,0 [136,0;143,0]	138,0 [136,0;141,0]	130– 150	p=0,166
Глюкоза, ммоль/л	4,14 [3,6; 5,0]	3,8 [3,48; 4,3]	3,8 [3,25; 4,6]	3,3–5,5	p=0,669
Маркеры воспаления					
С-реактивный белок, мг/л	16 [1,5; 95,0]	4,45 [1,45; 17,4]	2,7 [1,0; 10,0]	<5	p=0,001

4.1.3 Общий анализ мочи

У пациентов с острым повреждением почек, находившихся в ОРИТ, общий анализ мочи характеризовался наиболее выраженными отклонениями по сравнению с детьми с функциональным повреждением почек и контрольной группой. Цвет мочи у большинства детей контрольной группы и II группы оставался соломенно-желтым (96,25 и 80,0% соответственно), тогда как в I группе нормальная окраска встречалась лишь в 21,43% случаев, при этом преобладали бесцветная моча (57,14%) и темно-коричневая окраска (14,29%), а у одного ребенка отмечался красный цвет отделяемого. Различия по распределению цветов статистически высоко значимы ($p < 0,001$), что отражает более частое наличие концентрированной, геморрагически или пигментно измененной мочи у детей с тяжелым поражением почек [17, 65].

Относительная плотность мочи также существенно различалась между группами ($p < 0,001$). Нормальные значения (1003–1030) чаще регистрировались у детей контрольной (63,75%) и II группы пациентов (47,5%), тогда как в I группе лишь 14,29% пациентов имели нормальную плотность. Повышенная плотность (>1030) выявлена примерно у половины II группы (47,5%) и у 18,75% пациентов контроля, что может отражать выраженную концентрацию мочи на фоне дегидратации и накопления азотистых метаболитов. Низкая, фиксированная плотность (1000–1015) встречалась только в I группе (78,6,0%, $p < 0,001$).

Протеинурия достоверно чаще выявлялась в I группе (64,29% против 32,5% во II и 27,5% в контрольной), тогда как отсутствие белка в моче отмечено лишь у трети детей с ренальным повреждением почек (35,71%) и у большинства пациентов II (67,5%) и контрольной групп (72,5%), различия статистически значимы ($p < 0,001$). Лейкоцитурия также демонстрировала выраженные межгрупповые различия ($p < 0,001$): нормальное (допустимое) количество лейкоцитов (до 5 в поле зрения) отмечено у 96,25% детей контрольной группы и 85% пациентов II группы, но только у 35,71% детей I группы. Умеренная лейкоцитурия (возможный дефект сбора) регистрировалась преимущественно в II группе (28,57%) и лишь у 5% II и 3,75% третьей группы. Более выраженная лейкоцитурия (более 10 лейкоцитов в поле зрения) была характерна преимущественно для реанимационных пациентов (35,7% против 10% во второй и 0% в контрольной группе). Эти данные свидетельствуют о более частом воспалительном поражении почек и мочевых путей у детей с ОПП [17, 65].

По уратам и кетоновым телам статистически значимых межгрупповых различий не получено. Отсутствие кристаллурии отмечено у 85,71% детей I группы, у 87,5% II и у 96,25% контрольной группы. Слабоположительные и умеренно выраженные ураты встречались несколько чаще в группах с почечным повреждением, но без достоверных отличий ($p = 0,135$). Аналогично, кетонурия различной степени выраженности (0,5–7,8 ммоль/л) выявлялась во всех трех группах с близкой частотой ($p = 0,536$), что, скорее всего, отражает общую степень

катаболизма, голода и эпизодов рвоты/диареи, а не специфику типа почечного поражения [17, 65].

Таким образом, результаты общего анализа мочи показали, что наиболее выраженные изменения – аномальный цвет, понижение, фиксированный характер относительной плотности, наличие белка и значимой лейкоцитурии – характерны преимущественно для детей с ОПП, требующих реанимационного лечения, тогда как у пациентов с функциональным повреждением почек и в контрольной группе патологические изменения встречались значительно реже, кристаллурия и кетонурия существенного вклада в межгрупповые различия не вносили.

4.1.4 Клинический анализ кала (копрограмма)

В копрологическом исследовании между тремя группами отмечены статистически значимые различия по цвету стула, выраженности лейкоцитоза и наличию патологических примесей, что отражает различия в активности воспалительного процесса в кишечнике.

По цвету стула преобладающим во II и контрольной группе был светло-коричневый оттенок: 23 ребенка (57,5%) во II группе и 46 детей (57,5%) в контрольной против только 4 детей (14,29%) в I группе. Зеленый стул, характерный для более выраженного энтерита/дисбаланса микробиоценоза, чаще встречался у пациентов с ОПП: 8 детей (28,57%) в I группе, 7 (17,5%) во II и 8 (10,0%) в III. Желтый стул отмечался у 57,14%, 25,0% и 32,5% детей соответственно. Различия по распределению цвета статистически значимы ($p = 0,026$), что указывает на более частые изменения окраски стула у детей с тяжелым течением заболевания.

Лейкоциты в кале также демонстрировали значимые межгрупповые отличия ($p=0,024$). Отсутствие лейкоцитоза отмечено у 9 детей (22,5%) II группы и 30 детей (37,5%) контрольной, тогда как в I группе таких пациентов не было. Умеренный лейкоцитоз преобладал во II и контрольной группах – 57,5 и 46,25% соответственно при 50,0% в I. Более выраженный лейкоцитоз чаще регистрировался у детей с острым повреждением почек: 14 (50%) пациентов в I

группе против 13 (32,5%) во II и 13 (16,25%) в контрольной. Это свидетельствует о большей активности воспалительного процесса в кишечнике у тяжелых пациентов.

По наличию примесей (слизь, переваренные остатки и др.) также выявлены статистически значимые различия ($p = 0,019$). В контрольной группе отсутствие примесей отмечено у 24 детей (30%), во второй – у 16 (40%), тогда как в реанимационной группе примеси регистрировались у всех пациентов (100%). Соответственно, наличие примесей фиксировалось у 100% детей первой группы, 60% второй и 70% контрольной, что отражает более выраженное поражение ЖКТ у пациентов с ОПП.

Таким образом, по данным копрологического исследования у детей с острым повреждением почек, находившихся в реанимации, чаще отмечались патологические изменения цвета стула, более выраженный лейкоцитоз и постоянное наличие патологических примесей, тогда как во второй и особенно в контрольной группе копрологические показатели оставались ближе к нормальным значениям. Полученные различия статистически значимы и дополняют клиническую картину более тяжелых проявлений гастроэнтероколитического синдрома у пациентов с ОПП.

4.1.5 Этиологическая структура острых кишечных инфекций в сравниваемых группах

По данным расширенного ОКИ-скрина установлено, что вирусные гастроэнтериты встречались во всех трёх группах, преимущественно ротавирусной и норовирусной этиологии (рис.9).

В I группе ротавирус был выявлен у 2 детей (7,1%), у 6 (15,0%) пациентов II группы, тогда как в контрольной группе ротавирусные инфекции регистрировались наиболее часто – у 17 детей (21,3%). Норовирусная инфекция в I группе отмечена в 2 случаях (7,1%), среди детей II группы – в 4 случаях (10,0%), в контрольной группе – в 7 (8,8%).

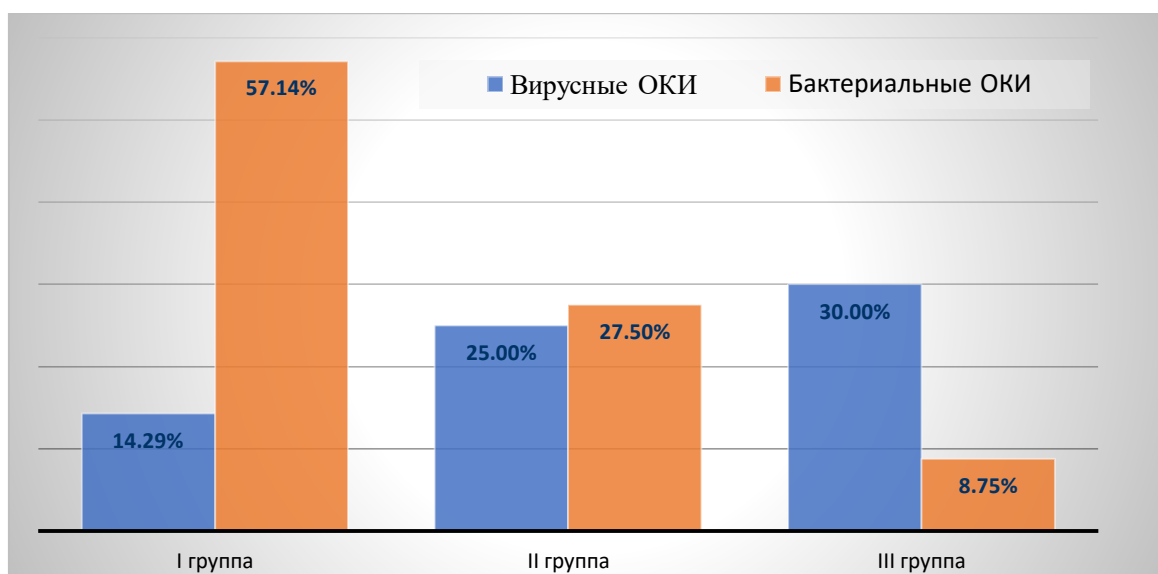


Рис. 9. Частота верификации вирусных и бактериальных патогенов у детей в исследуемых группах при поступлении, %

Вирусные гастроэнтериты (ротавирусные и норовирусные), несмотря на меньшую прямую нефротоксичность, также вносят вклад в развитие острого повреждения почек, прежде всего через выраженный эксикоз и гемодинамическую нестабильность. Многочисленные исследования и клинические рекомендации указывают, что тяжёлые гастроэнтериты, сопровождающиеся диареей, повторной рвотой, гиповолемией и гипотензией, приводят к снижению почечной перфузии и развитию преренального ОПП, которое при несвоевременной регидратации может переходить в структурное повреждение канальцев [11].

В нашем исследовании ротавирус и норовирус чаще выявлялись чаще в III и I группах, однако у части пациентов именно вирусная диарея служила исходным триггером тяжёлого эксикоза, обусловившего необходимость госпитализации и интенсивной терапии.

Бактериальные кишечные инфекции были ассоциированы с кампилобактериями, сальмонеллами, эшерихиями и шигеллами. Кампилобактерный гастроэнтерит диагностирован у 2 детей I группы (7,1%), у 6 детей II группы (15,0%) и у 3 пациентов контрольной группы (3,8%). Также в I группе зарегистрировано 4 эпизода сальмонеллёза (14,3%), 6 случаев эшерихиоза

(21,4%) и 4 – шигеллёза (14,3%). Среди пациентов II группы выявлено 2 сальмонеллёза (5,0%), 1 эшерихиоз (2,5%) и 2 шигеллёза (5,0%). В контрольной группе гастроэнтероколиты бактериальной этиологии встречались реже: 3 эпизода сальмонеллёза (3,8%) и 1 случай эшерихиоза (1,3%), случаев шигеллёза не отмечено (0%). Отрицательные результаты ОКИ-скрина (отсутствие выделенного возбудителя) получены у 8 пациентов основной группы (28,6%), 19 детей II группы (47,5%) и 49 детей группы контроля (61,3%).

Высокая доля отрицательных результатов отражает не отсутствие природы инфекционного заболевания, а совокупность методических и преаналитических ограничений диагностики и, вероятно, наличие доли острых кишечных инфекций, вызванных неохваченным используемым алгоритмом возбудителя (рис. 10).



Рис. 10. Этиологическая структура ОКИ, в %

Между тремя группами выявлены статистически значимые различия по распределению этиологий ОКИ ($\chi^2 = 33,69$; $p = 0,00075$), что свидетельствует о неоднородности структуры возбудителей при остром и функциональном повреждении почек по сравнению с контрольной группой.

Особого внимания заслуживает эшерихиоз как потенциально нефротоксичная бактериальная инфекция. В I группе доля энтерогеморрагического эшерихиоза составила 21,4% (6 из 28 детей), что существенно превосходит частоту эшерихиоза во II группе (2,5%, 1 из 40) и контрольной группе (1,3%, 1 из 80). Такой процент эшерихиозов среди пациентов с ренальным механизмом ОПП позволяет рассматривать кишечные инфекции, ассоциированные с *Escherichia coli*, в том числе потенциально продуцирующие шиготоксины, как один из значимых факторов риска развития тяжёлого почечного повреждения у данной категории детей [65, 140].

Таким образом, совокупный анализ клинико-микробиологических данных позволяет выделить две основные группы факторов, участвующих в формировании ОПП у детей с ОКИ. Первая группа – тяжёлые бактериальные инфекции (в первую очередь, эшерихиозы и шигеллёзы, а также генерализованные формы сальмонеллёза), реализующие прямое токсическое и микроангиопатическое повреждение почечной ткани. Вторая группа – тяжёлые вирусные гастроэнтериты (ротавирусные и норовирусные), при которых ведущим механизмом выступает выраженный водно-электролитный дисбаланс и снижение почечной перфузии [17, 65].

Повреждение почек тяжёлой степени у детей, находившихся в условиях ОРИТ, вероятно, формируется при сочетании обоих механизмов: наличия бактериального токсического воздействия (*Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp.) на фоне тяжёлого эксикоза и системной воспалительной реакции.

4.2 Лабораторная характеристика основных и специфических маркеров почечной функции: цистатин С и α 1-микроглобулин мочи

В данной подглаве представлены обсуждение и сравнительный анализ лабораторных показателей, характеризующих функцию почек у обследованных детей. Основное внимание уделено динамике традиционных маркеров (креатинин и мочевины сыворотки крови) и оценке расчётной скорости клубочковой

филътрации, а также специфических биомаркеров при почечном повреждении – цистатина С и $\alpha 1$ -микроглобулина ($\alpha 1M$) мочи в трёх клинических группах.

Проведённый анализ позволяет уточнить степень и характер острого повреждения почек, сопоставить структурное и функциональное ОПП и определить прогностическое значение исследованных маркеров у детей.

4.2.1 Традиционные маркеры почечной филътрации: креатинин, СКФ, мочеви́на

Уровень креатинина сыворотки крови в первый день наблюдения был максимальным у детей I-й группы (ОРИТ), где медиана составила 93,5 [44; 221] мкмоль/л, во II-й группе - 73,5 [58; 93,5] мкмоль/л, в контрольной – 46 [40,5; 50,5] мкмоль/л, межгрупповые различия статистически значимы ($p < 0,001$). На 2-й день наблюдения сохранялось достоверное превышение креатинина у пациентов с ОПП ренального генеза по сравнению с контролем, при этом у части детей реанимационной группы значения достигали 1172-1180 мкмоль/л, что существенно превышает возрастные референсы и отражает тяжёлое нарушение экскреторной функции почек. В группе с функциональным ОПП ко 2-ым суткам наблюдалась быстрая нормализация показателей уровня креатинина (медиана снизилась до 52, 5 [45; 56] ммоль/л). Посуточное измерение уровня креатинина представлено на рис. 11.

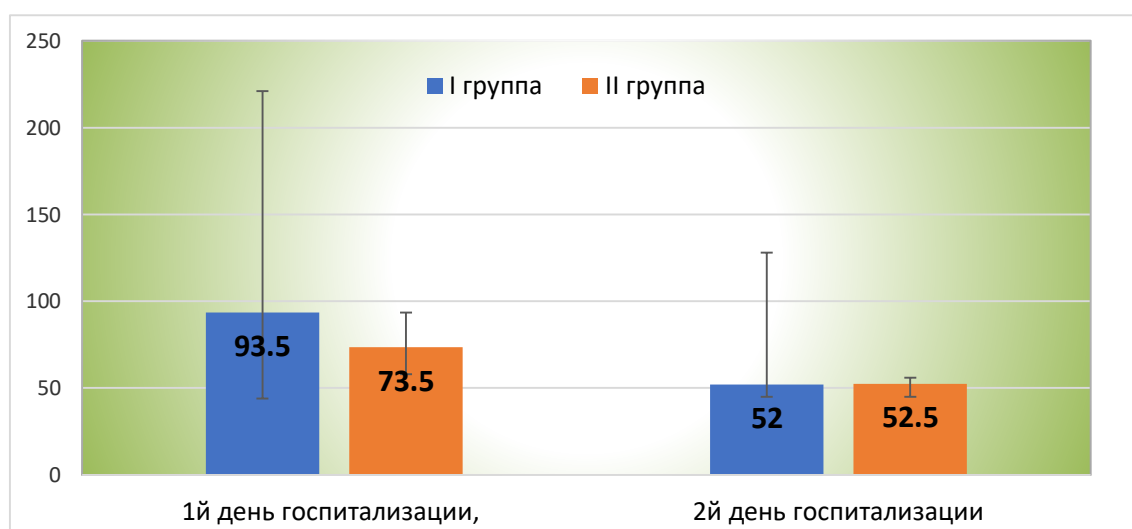


Рис.11 Посуточное изменение уровня креатинина в I и II группах, ммоль/л

Такая динамика типична для преренального типа повреждения почек, где своевременная инфузионная терапия и коррекция центральной гемодинамики приводят к быстрому восстановлению СКФ [14].

III (контрольная) группа демонстрировала стабильность азотистого обмена на протяжении всего периода наблюдения.

В I группе средний уровень креатинина в первый день наблюдения составил $206,79 \pm 99,51$ мкмоль/л, что соответствует $2,34 \pm 3,39$ мг/дл.

При расчёте СКФ для детей среднего роста 100-120 см она составила 20-45 мл/мин/1,73 м² у большинства пациентов данной группы, что указывает на развитие ОПП 2–3-й стадии по классификации KDIGO. У части детей с максимальными значениями креатинина >220 мкмоль/л ($>2,5$ мг/дл) расчётная СКФ опускалась ниже 20 мл/мин/1,73 м², что соответствует критериям ОПП 3-й стадии (снижение СКФ <35 мл/мин/1,73 м² или повышение креатинина ≥ 3 раза от исходного) [140].

Снижение расчётной СКФ до уровня <35 мл/мин/1,73 м² ассоциировано с неблагоприятным прогнозом: согласно многоцентровым исследованиям, дети с ОПП 3-й стадии имеют повышенный риск прогрессирования до острой болезни почек и последующего развития хронической болезни почек (ХБП), а также значимо более высокую летальность – до 14-16% при транзиторном ОПП и до 16,4% при персистирующем течении. Низкий уровень гемоглобина, гипопроотеинемия и тромбоцитопения, выявленные в 1-й группе, также являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода при ОПП у детей.

Во II группе (функциональное ОПП) средний креатинин составил $79,50 \pm 32,72$ мкмоль/л ($0,90 \pm 0,37$ мг/дл), что при расчёте по формуле Шварца соответствует СКФ около 50–70 мл/мин/1,73 м² – пограничному уровню между нормой и лёгким снижением функции почек (ОПП 1-й стадии по KDIGO). Хотя функциональное ОПП рассматривается как «преренальная» форма с потенциально обратимым характером, продолжительная гипоперфузия почек может привести к структурным изменениям тубулоинтерстиция с последующим развитием фиброза и прогрессированием в ХБП [154].

В контрольной группе средний креатинин составил $46,06 \pm 8,26$ мкмоль/л ($0,52 \pm 0,09$ мг/дл), что соответствует нормальной для детей СКФ >90 мл/мин/1,73 м² [140].

Концентрация мочевины в сыворотке крови также демонстрировала значимые различия между группами (таблица 5).

Таблица 5

Изменения уровня креатинина и мочевины сыворотки крови

Показатель	1-я группа n=14	2-я группа n=40	3-я группа n=80	Норма	P1 (I и II)	P2 (II и III)	P3 (I и III)
Креатинин 1-й день, мкмоль/л	93,5 [44,0;221,0]	73,5 [58; 93,5]	46,0 [40,5;50,5]	21–77*	p=0,380	p=0,001	p=0,001
Креатинин 2-й день, мкмоль/л	52 [45,0;128,0]	52, 5 [45,0;56,0]	46,0 [41,0;49,5]	21–77*	p=0,446	p=0,001	p=0,022
Мочевина 1-й день, ммоль/л	9,9 [6,2; 25,9]	9, 05 [8,5;10,9]	4,9 [4,05; 6,2]	2,5–8,3	p=0,580	p=0,001	p=0,001
Мочевина 2-й день, ммоль/л	6,55 [4,0; 26,6]	6,3 [5,0;7,95]	4,85 [4,0; 6,0]	2,5–8,3	p=0,521	p=0,001	p=0,024
Мочевина 3-й день, ммоль/л	5,5 [4,0; 28,0]	5,7 [4,7;6,85]	4,88 [4,0; 5,85]	2,5–8,3	p=0,992	p=0,005	p=0,273

*Возрастзависимые нормы креатинина (условно для возраста 1-15 лет).

В первый день медиана мочевины составила 9,9 [6,2; 25,9] ммоль/л в I группе, 9,05 [8,5; 10,9] ммоль/л во II группе и 4,9 [4,05; 6,2] ммоль/л в контрольной ($p<0,001$), что отражает как снижение клубочковой фильтрации, так и выраженный катаболический статус у детей с острым повреждением почек различного генеза. На второй и третий дни уровни мочевины в группе детей с ренальным ОПП оставались достоверно выше, чем в группе с функциональным ОПП и контроле. Характерной особенностью пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии стал широкий интервальный размах, что свидетельствует о различной глубине повреждения паренхимы почек у детей в критическом состоянии.

Сохранение высоких значений мочевины к 3-м суткам (верхний квартиль – 28 ммоль/л) указывает на пролонгированный характер азотемии, обусловленный истинной деструкцией нефронов, а не только гемодинамическими факторами.

Таким образом, у детей с ОПП ренального генеза отмечались наиболее выраженные нарушения азотистого обмена, что проявлялось значительным повышением уровня креатинина и мочевины, снижением расчётной СКФ до показателей, соответствующих 2-3-й стадии ОПП по KDIGO. Стойкое сохранение азотемии и низкой фильтрационной способности у этих пациентов отражает структурное повреждение нефронов и чаще всего ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В группе с функциональным (преренальным) ОПП наблюдалась быстрая нормализация показателей креатинина и мочевины на фоне терапии, что подтверждает обратимый характер нарушения. У детей контрольной группы функции почек сохранялись в пределах нормы. Данный факт отражает корректность группирования и достоверность сравнительного анализа.

4.2.2 Специфические маркеры повреждения почек: цистатин С, альфа1-микроглобулин мочи

Цистатин С рассматривается как один из наиболее чувствительных и ранних маркеров снижения клубочковой фильтрации у детей. В отличие от креатинина, его уровень практически не зависит от мышечной массы, пола, характера питания и выраженности катаболизма, что особенно важно для педиатрической популяции, пациентов с задержкой физического развития, потерей массы тела и длительным катаболическим состоянием. В условиях острой кишечной инфекции с выраженной дегидратацией и инфузионной терапией традиционные маркеры (креатинин, мочевина) подвержены влиянию колебаний объёма циркулирующей крови и белкового обмена, в то время как цистатин С более стабильно отражает истинное снижение СКФ [Чугунова О.Л и соавт., 2018].

В настоящем исследовании повышение медианы цистатина С как в I (1,29 [0,89; 1,36]), так и во II (1,16 [0,85; 1,26]) группах при относительно меньших

изменениях креатинина демонстрирует его способность выявлять субклиническое снижение почечной фильтрации ещё до выраженного нарастания азотистых шлаков (рис.12)

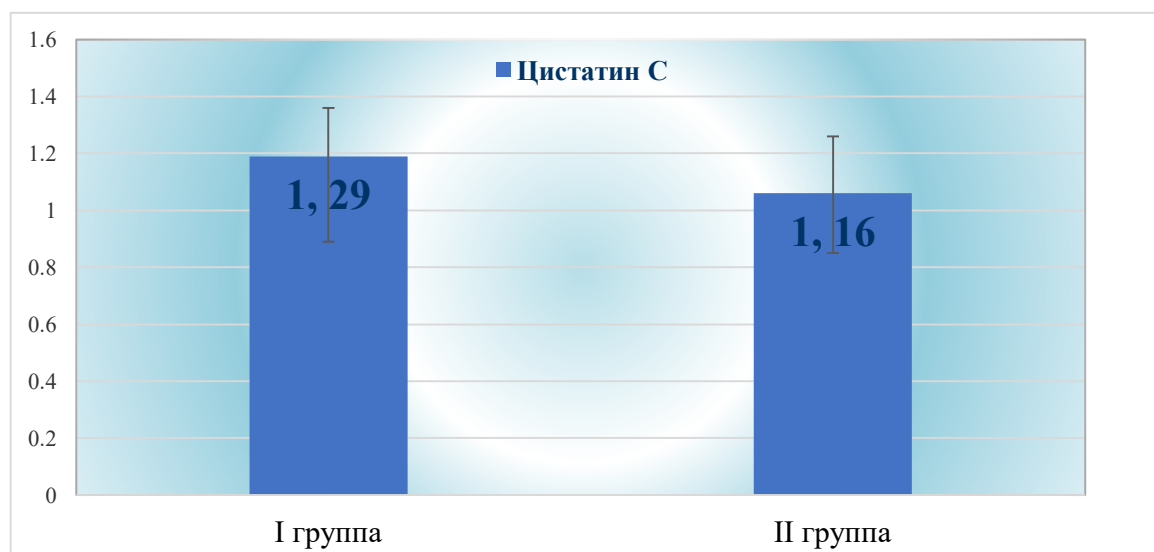


Рис.12 Сопоставление уровня цистатина С между I и II группами, мг/л

Это особенно показательно для II группы пациентов с функциональным ОПП, где значения креатинина часто оставались в пределах, близких к референсным, тогда как цистатин С уже выходил за верхнюю границу нормы. Таким образом, именно цистатин С в рамках данного исследования выступает ранним индикатором неблагоприятной динамики почечной функции при преренальном ОПП и позволяет идентифицировать пациентов «группы риска», которые по стандартным биохимическим критериям могли бы быть отнесены к более лёгкой категории.

Дополнительным преимуществом является более тесная связь цистатина С с расчётной СКФ по детским формулам, что делает возможным использование единого маркера как для диагностики, так и для мониторинга эффективности терапии. В сочетании с динамикой креатинина данный показатель позволяет дифференцировать истинное снижение фильтрации от влияния внепочечных факторов (гиперкатаболизм, инфузии, изменения мышечной массы), что особенно важно в реанимационной когорте.

При расчете СКФ по комбинированной формуле SKiD (Креатинин + Цистатин С) средние значения получились несколько иными по сравнению с расчетом по формуле Шварца. Для пациентов I группы – в среднем 18-30 мл/мин/1,73м²; II группы – 45-60 мл/мин/1,73м² (p<0,001), тогда как в III группе показатели оставались в пределах референсных значений. Данная формула может использоваться для более точного расчета СКФ.

При попарных сравнениях выявлены достоверные различия по уровню цистатина С между I-й и III-й (p=0,010), а также между II-й и III-й группами (p=0,001), тогда как между I-й и II-й группами статистически значимого расхождения не отмечено (p=0,483). Это указывает на сопоставимую степень снижения СКФ при структурном и функциональном ОПП, несмотря на различия по тяжести клинического состояния.

Повышение цистатина С во II-й группе при относительно умеренных значениях креатинина подчёркивает его более высокую чувствительность к раннему снижению фильтрационной функции и позволяет говорить об «опережающей» диагностике функционального ОПП. В условиях выраженных колебаний гидратации и катаболизма, когда уровень креатинина и мочевины может меняться за счёт не только СКФ, но и объёма распределения и белкового обмена, цистатин С обеспечивает более стабильную оценку истинной скорости клубочковой фильтрации.

α 1-микроглобулин (α 1M) мочи является низкомолекулярным белком, который в норме почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Его появление и особенно нарастание концентрации в моче непосредственно отражают повреждение тубулярного эпителия и нарушение реабсорбционной функции. Это принципиально отличает α 1M от креатинина и цистатина С, которые преимущественно характеризуют снижение клубочковой фильтрации.

В рамках данного исследования α 1M мочи также показал значимые межгрупповые различия (p=0,037), отражая степень тубулярного повреждения.

В I-й группе медиана уровня α 1M составила 4,20 [1,95; 17,65] мг/л, во II-й -

1,78 [1,18; 3,61] мг/л, в контрольной – 1,77 [1,12; 3,29] мг/л (рис. 13, таблица 6).

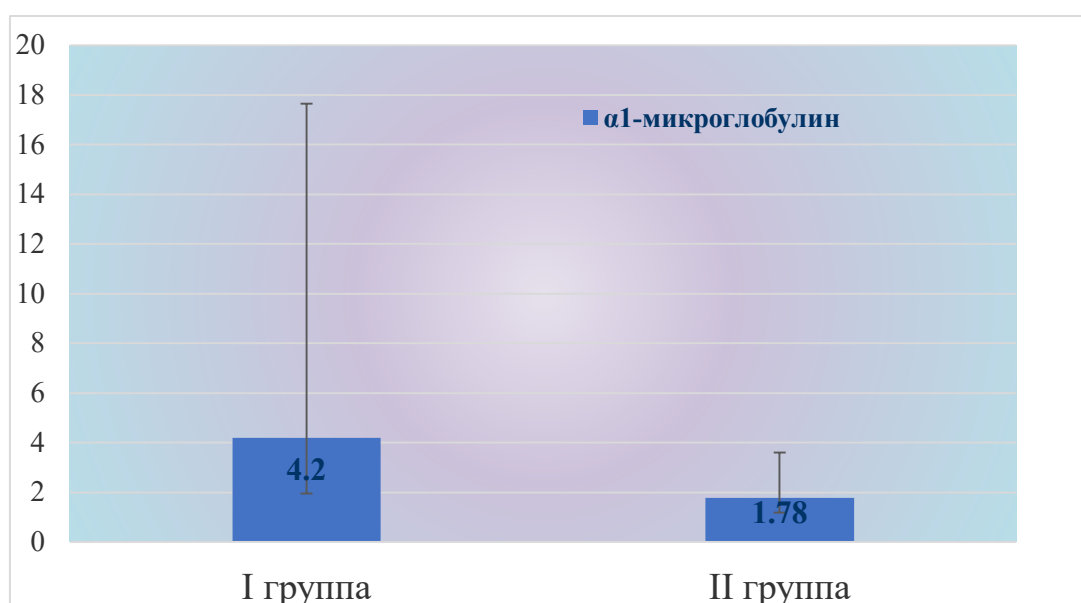


Рис.13 Сопоставление уровня α 1-микроглобулина мочи между I и II группами, мг/л

Таблица 6

Специфические белки крови и мочи у детей с острым повреждением почек, функциональным ОПП и контрольной группы

Показатель	1-я группа n=28	2-я группа n=40	3-я группа n=80	Норма	P1 (I и II)	P2 (II и III)	P3 (I и III)
Цистатин С, мг/л	1,29 [0,89; 1,36]	1,16 [0,85;1,26]	0,89 [0,82;1,02]	0,5–1,2	p=0,483	p=0,001	p=0,010
α 1-микроглобулин мочи, мг/л	4,20 [1,95;17,65]	1,78 [1,18; 3,6]	1,77 [1,12;3,31]	<12	p=0,128	p=0,368	p=0,008

Попарные сравнения продемонстрировали достоверное превышение значений в I-й группе относительно контроля ($p=0,008$), тогда как между II-й и III-й группами статистически значимых отличий не выявлено. Это позволило отчетливо разграничить структурное и функциональное ОПП. При исходном повышении цистатина С в обеих ОПП-группах значимое и более выраженное увеличение α 1М мочи наблюдалось именно у пациентов I-й группы (ОРИТ), что свидетельствует о преимущественно структурном, тубулоинтерстициальном характере повреждения

у реанимационных больных. Во II-й группе медианные значения $\alpha 1M$ оставались близки к контрольным, что подтверждает преобладание гемодинамических механизмов и относительную сохранность канальцевого аппарата при функциональном ОПП.

Тем самым $\alpha 1$ -микроглобулин мочи в исследовании выполняет роль «второго измерения» почечного повреждения. Так, если цистатин С и креатинин отражают глубину снижения фильтрации, то $\alpha 1M$ позволяет судить о вовлечении тубулярного звена и прогнозировать риск перехода ОПП в острую болезнь почек и далее - в хроническую патологию. Наличие высоких интерквартильных значений $\alpha 1M$ в реанимационной группе подчёркивает выраженную гетерогенность тубулярного повреждения и позволяет выделить подгруппу пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом, требующих длительного нефрологического наблюдения.

Совместная оценка цистатина С и $\alpha 1M$ мочи показала, что у детей с ОПП в ОРИТ формируется сочетанное снижение клубочковой фильтрации и выраженное тубулярное повреждение, тогда как при функциональном ОПП преимущественно страдает фильтрационная функция при относительной сохранности канальцев. Включение этих маркеров в рутинный мониторинг у детей с острыми кишечными инфекциями и риском ОПП позволяет раньше выявлять субклиническое почечное повреждение, дифференцировать структурные и функциональные варианты ОПП и обосновывать более агрессивную тактику лечения и последующего наблюдения.

Таким образом, совокупность достоверных межгрупповых различий по креатинину, мочеvine, цистатину С и $\alpha 1M$ мочи, выявленных в нашем исследовании, подтверждает высокую информативность этих показателей для стратификации тяжести острого повреждения почек и уточнения прогноза у детей. Стойкое повышение креатинина и мочевины, особенно выраженное в I-й группе, отражает глубокое снижение СКФ, тогда как рост цистатина С в обеих ОПП-группах при более умеренных изменениях креатинина указывает на раннее, нередко субклиническое ухудшение фильтрационной функции. Значимое увеличение $\alpha 1M$ мочи преимущественно у пациентов I группы свидетельствует о

выраженном тубулярном повреждении и позволяет дифференцировать структурное ОПП от функционального, где тубулярный маркер остаётся близким к контрольным значениям.

Такое сочетание изменений согласуется с современными литературными данными о высокой чувствительности цистатина С и $\alpha 1\text{M}$ к раннему почечному повреждению и их прогностической ценности в отношении неполного восстановления функции почек после эпизода ОПП [KDIGO, 2024].

Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОПП. ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОПП

5.1 Концепция прогнозирования острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями

В последние годы острое повреждение почек (ОПП) у детей рассматривается не только как преходящее осложнение тяжёлых заболеваний, но и как важнейший фактор риска формирования острой болезни почек и ХБП в дальнейшем. Это в полной мере относится и к детям с ОКИ, для которых характерно сочетание выраженной дегидратации, системного воспаления и нередко тяжёлого инфекционного процесса бактериальной или вирусной этиологии. В этих условиях раннее прогнозирование формирования ОПП и выделение пациентов с высоким риском структурного поражения нефронов приобретает ключевое значение.

Полученные в настоящем исследовании данные показали, что риск развития ОПП у детей с ОКИ определяется совокупным влиянием трёх групп факторов:

- тяжести системного воспаления и гемодинамических нарушений, отражаемых показателями общего анализа крови и уровнями С-реактивного белка.
- Степени и характере почечного повреждения, оцениваемых по традиционным (креатинин, мочевины, расчётная СКФ по формуле Шварца) и современным, относительно новым специфическим биомаркерам (сывороточный цистатин С, $\alpha 1$ М мочи, СКФ по комбинированной формуле SKiD (Креатинин + Цистатин С)).
- Этиологической структуры ОКИ, включающей как вирусных, так и бактериальных возбудителей, в том числе потенциально шигатоксин-продуцирующие штаммы.

Исходя из этого, основная задача прогнозирования заключается не только в регистрации факта уже сформировавшегося ОПП, но и в раннем выявлении детей

с неблагоприятным сочетанием клинико-лабораторных и этиологических признаков, у которых высока вероятность перехода функционального (преренального) ОПП в структурный вариант с выраженным тубулоинтерстициальным и микроангиопатическим поражением.

В данной главе представлены клинико-лабораторные и этиологические предикторы формирования ОПП и предложены подходы к индивидуализации ведения пациентов с различным уровнем риска.

5.2 Клинико-лабораторные предикторы формирования острого повреждения почек

5.2.1 Показатели общего анализа крови и маркеры системного воспаления

Результаты проведенного исследования показали, что уже при поступлении в стационар у детей с ОПП отмечаются выраженные сдвиги показателей общего анализа крови, причём их характер различается при структурном и функциональном вариантах почечного повреждения. У пациентов реанимационного отделения (структурное ОПП) медианные значения гемоглобина и эритроцитов были достоверно ниже по сравнению как с группой функционального ОПП, так и с контрольной группой, а в части случаев регистрировались эпизоды тромбоцитопении на фоне более широкого интервала тромбоцитарных значений. У детей с функциональным ОПП преобладал лейкоцитоз и относительный тромбоцитоз при сохранных или близких к норме показателях эритроцитов и гемоглобина, что отражает менее выраженное угнетение ростков кроветворения и преимущественно проявление стресс-реакции и гемодинамический характер нарушения функции почек. Подобная картина соответствует современным представлениям о роли системного воспалительного ответа, активации коагуляции с потреблением форменных элементов и анемии воспаления при тяжёлом инфекционном процессе и сепсисе у детей с ОПП.

Таким образом, сочетание анемии, тенденции к тромбоцитопении и выраженному лейкоцитарному ответу у ребёнка с ОКИ служит неблагоприятным прогностическим признаком, указывающим на высокий риск структурного ОПП и требующим более агрессивной тактики ведения.

Дополнительным маркером тяжести системного воспаления выступает С-реактивный белок. В нашем исследовании его уровни были существенно выше у детей с ОПП по сравнению с контролем, особенно при структурном варианте. Высокие значения СРБ при сочетании с гематологическими нарушениями и признаками гемодинамической нестабильности должны рассматриваться как один из ключевых сигналов возможного неблагоприятного течения и формирования выраженного повреждения почек.

5.2.2 Биохимические показатели и традиционные маркеры почечной функции

Традиционные показатели азотистого обмена (креатинин сыворотки и мочевины) остаются основными лабораторными критериями диагностики ОПП и оценки его стадии. В представленной работе показано, что у детей с ОПП медианные значения креатинина и мочевины во всех точках наблюдения были достоверно выше, чем в контрольной группе, причём наибольшая выраженность изменений отмечалась у реанимационных пациентов. Снижение расчётной СКФ до уровней, соответствующих 2–3-й стадиям ОПП по классификации KDIGO, сочеталось с клиническими признаками тяжёлого течения ОКИ и необходимостью интенсивной терапии.

Вместе с тем традиционные маркеры отражают преимущественно уже сформировавшееся снижение СКФ и обладают ограниченной чувствительностью на ранних этапах почечного повреждения. При функциональном ОПП повышение креатинина и мочевины носило умеренный и зачастую транзиторный характер, быстро нормализуясь на фоне коррекции гемодинамики и водно-электролитного баланса. Это подчёркивает необходимость использования более чувствительных

биомаркеров для ранней стратификации риска и дифференциации структурного и функционального вариантов ОПП.

5.2.3 Цистатин С как ранний маркер снижения клубочковой фильтрации

Цистатин С является низкомолекулярным белком, постоянно продуцируемым всеми ядродержащими клетками и свободно фильтрующимся через клубочки с последующей почти полной реабсорбцией в проксимальных канальцах. В отличие от креатинина, его уровень мало зависит от мышечной массы, пола, возраста и катаболического статуса, что делает цистатин С перспективным маркером раннего снижения СКФ в педиатрической практике.

В нашем исследовании медианные уровни цистатина С в обеих ОПП-группах были достоверно выше, чем в контрольной группе, причём повышение отмечалось как при структурном, так и при функциональном варианте ОПП. Важным наблюдением стало наличие у части пациентов II группы нормальных или только погранично повышенных значений креатинина на фоне уже значимого роста цистатина С. Это позволяет рассматривать повышение цистатина С как ранний и более чувствительный прогностический маркер снижения клубочковой фильтрации, выявляющий субклиническое ОПП ещё до развития выраженной азотемии.

С практической точки зрения, повышение цистатина С выше верхней границы возрастной нормы у ребёнка с ОКИ, особенно в сочетании с клиническими признаками тяжёлой дегидратации или гемодинамической нестабильности, должно расцениваться как сигнал высокого риска формирования ОПП. В таких случаях необходимы усиленный мониторинг, коррекция инфузионной терапии и отказ от потенциально нефротоксичных препаратов даже при ещё нормальных значениях креатинина.

5.2.4 α 1-микроглобулин мочи как индикатор тубулярного повреждения

α 1-микроглобулин относится к низкомолекулярным белкам, свободно фильтруется через клубочковую мембрану и практически полностью реабсорбируется клетками проксимальных канальцев. Повышение его концентрации в моче отражает нарушение реабсорбционной функции канальцев и рассматривается как чувствительный маркер тубулоинтерстициального повреждения.

В проведённом исследовании медиана α 1М мочи у пациентов реанимационного отделения была достоверно выше, чем во 2-й и 3-й группах, между которыми существенных различий не выявлено. Это указывает на преобладание структурного тубулярного повреждения именно при тяжёлом, реанимационном варианте ОПП и относительную сохранность канальцев при функциональном ОПП. Сочетание высоких уровней α 1М с повышением цистатина С и креатинина характеризует профиль пациента с наиболее тяжёлым и потенциально неблагоприятным течением ОПП.

Таким образом, α 1М мочи может рассматриваться как важный компонент прогностической модели, позволяющий дифференцировать структурное и функциональное поражение нефронов и выделять детей, нуждающихся в раннем привлечении нефролога и возможном решении вопроса о начале заместительной почечной терапии.

5.2.5 Комплексная оценка биомаркеров для стратификации риска

Совместный анализ традиционных показателей (креатинин, мочевины, расчётная СКФ) и специфических биомаркеров (цистатин С, α 1М мочи, расчётная СКФ по формуле СКiD) позволил выделить несколько типичных прогностических сценариев:

- 1) У части детей с ОКИ отмечалось изолированное увеличение цистатина С при нормальных уровнях креатинина и α 1М. Это соответствовало

функциональному ОПП с преимущественно преренальным механизмом и благоприятным исходом при своевременной коррекции гиповолемии.

- 2) В других случаях сочетание повышения цистатина С с выраженным ростом $\alpha 1M$ и креатинина ассоциировалось с тяжёлым структурным повреждением почек, требующим интенсивной нефропротективной терапии и длительного наблюдения.

Таким образом, именно комплексная оценка биомаркеров позволяет не только зафиксировать наличие ОПП, но и прогнозировать его характер и тяжесть, что имеет ключевое значение для индивидуализации лечебной тактики.

5.3 Этиологические факторы риска развития острого повреждения почек

5.3.1 Вирусные гастроэнтериты и преренальное ОПП

Анализ этиологической структуры ОКИ показал, что в группе функционального ОПП и в контрольной группе преобладали вирусные гастроэнтериты, обусловленные ротавирусом и норовирусом. Эти инфекции характеризуются выраженным диарейным синдромом и частой рвотой, что приводит к быстрому развитию гиповолемии, электролитных нарушений и снижению почечной перфузии.

В большинстве случаев при своевременной и адекватной регидратационной терапии у таких детей формируется функциональное (преренальное) ОПП, которое характеризуется умеренным и обратимым повышением азотистых метаболитов и цистатина С при относительно сохранной тубулярной функции. Отсутствие выраженного роста альфа1-микроглобулина и быстрое восстановление СКФ после коррекции водно-электролитного баланса свидетельствуют о благоприятном прогнозе и низкой вероятности стойкого структурного повреждения почек.

5.3.2 Бактериальные кишечные инфекции и структурное повреждение нефронов

Принципиально иной прогноз наблюдался у детей реанимационного профиля, у которых в этиологической структуре ОКИ преобладали бактериальные инфекции - эшерихиозы, шигеллёзы, сальмонеллёзы и кампилобактериозы. По данным настоящего исследования, доля эшерихиозов в группе ОРИТ была многократно выше, чем в группах функционального ОПП и контроля. Только у реанимационных пациентов регистрировались микробиологически и серологически подтверждённые случаи шигеллёза, частота сальмонеллёза и кампилобактериоза также была максимальной.

Современные представления о патогенезе диарей-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома подчёркивают ведущую роль шигатоксин-продуцирующих штаммов *Escherichia coli*, а также ряда штаммов *Shigella spp.* и, по данным отдельных сообщений, *Salmonella spp.* Эти патогены способны вызывать повреждение эндотелия клубочковых капилляров, запускать тромботическую микроангиопатию и приводить к развитию тяжёлого структурного ОПП. Выявленная в нашем исследовании концентрация эшерихиозов, шигеллёзов и сальмонеллёзов в реанимационной группе согласуется с этим патогенетическим механизмом и объясняет более высокие уровни цистатина С и $\alpha 1M$ у данных пациентов.

Таким образом, наличие бактериальной ОКИ, особенно ассоциированной с *Escherichia coli*, *Shigella spp.* или *Salmonella spp.*, в сочетании с анемией, тромбоцитопенией и высокими уровнями почечных биомаркеров должно рассматриваться как неблагоприятный прогностический комплекс, свидетельствующий о высоком риске формирования структурного ОПП и потребности в раннем переводе ребёнка в условия ОРИТ.

5.3.3 Интеграция этиологических и биомаркёрных данных при оценке риска

Сопоставление этиологической структуры ОКИ и профиля почечных биомаркеров позволило сформировать представление о различных траекториях течения заболевания. При вирусных гастроэнтеритах ключевым фактором риска являлась степень дегидратации, а основной механизм ОПП – преренальный, при этом повышение цистатина С носило умеренный характер, а $\alpha 1M$, как правило, оставался в пределах нормы. Напротив, бактериальные ОКИ, особенно эшерихиозы и шигеллёзы, ассоциировались с выраженным ростом как цистатина С, так и $\alpha 1$ -микроглобулина, свидетельствуя о сочетанном снижении СКФ и тубулярном повреждении.

Интеграция данных об этиологии инфекции и лабораторных маркерах позволяет более точно прогнозировать риск неблагоприятного исхода и формировать стратифицированный подход к ведению пациентов в условиях стационара.

5.4 Прогнозирование острого повреждения почек при кишечных инфекциях у детей

Для выявления неблагоприятных предикторов ОПП у детей мы рассмотрели группы детей с развитием ОПП (группа I и II, $n=68$) и без почечного поражения (группа III, $n=80$). Для прогноза мы использовали метод Байеса-Вальда-Гублера с учетом анамнестических, клинико-лабораторных, этиологических, биомаркёрных критериев, что позволило выявить неблагоприятные прогностические факторы риска развития ОПП у детей с кишечными инфекциями.

Суть метода состоит в последовательном накоплении информации при суммировании диагностических коэффициентов (ДК) до момента достижения одного из диагностических порогов ($ДК_{пор.} = +13$ при 5% ошибок). ДК

рассчитывались путем логарифмирования отношения частот и умножения полученного результата на 10:

$$ДК = 10 \times \log P (XiD_1) / P (XiD_2),$$

где $\log$ – десятичный логарифм,

i – порядковый номер признака,

$P(XiD_1)$ – частота признака при диагнозе D_1 ,

$P(XiD_2)$ – частота признака при диагнозе D_2 .

Информативность диапазонов (КИ) определяли по методу С. Кульбака.

Нами были выбраны признаки с уровнем информативности более 0,5 (выбрано 14 исследуемых признаков).

При помощи диагностической таблицы мы вычисляли сумму баллов диагностических коэффициентов по каждому отдельному признаку с учетом их наличия или отсутствия (таблица 7).

Таблица 7

Прогностические значимые признаки формирования ОПП

Наименование признака	Информативность (КИ)	Диагностический коэффициент (в баллах)	
		ДК +	ДК -
Анамнестические признаки			
1. Возраст 1-3 года	1,60	+2,3	-2,0
2. Госпитализация >5 сут от начала заболевания	2,78	+4,5	-3,1
Клинические признаки			
3. Наличие тяжелой диареи (>10 в сут)	1,27	+2,2	-1,6
4. Наличие эксикоза	1,89	+2,8	-1,9
5. Наличие отечного синдрома	1,05	+1,4	-0,8
6. Наличие олигурии	2,04	+3,1	-2,1
7. Наличие гипертонии	4,24	+4,0	-3,6
Лабораторные признаки			
8. СРБ>10 мг/л	3,22	+4,0	-2,9
9. Протеинурия>0,5 г/л	2,76	+3,2	-3,3
10. Цистатин С> 1,2 мг/л	5,17	+6,2	-4,5
11. α1М>12 мг/л	4,86	+3,8	-3,0

Расчётные признаки			
12.СКФ по формуле SKiD	6,04	+6,5	-5,1
Бактериологические признаки			
13. Наличие Escherichia coli	3,18	+4,0	-3,8
14. Наличие Shigella spp.	3,44	+4,1	+3,6

Сумма полученных баллов сравнивалась с уровнями дифференцирующих порогов.

Нижний порог - $10 \times \log (\alpha/1-\beta)$.

Верхний порог - $10 \times \log (1-\alpha)/\beta$.

За величину ошибки приняты величины $\alpha=0,05$, $\beta=0,05$.

Данный метод при прогнозе предполагает выделение зоны неопределенности (в диапазоне от -13 до +13).

При полученном индексе + 13 баллов и > отмечена высокая вероятность формирования ОПП, при индексе -13 баллов и < отмечена невысокая вероятность.

В исследуемых группах пациентов (I+II и III) мы определили индекс формирования ОПП (таблица 8).

Таблица 8

Распределение изученных пациентов в зависимости
от значения индекса

Течение заболевания	Индекс	
	≤ -13 баллов	$\geq +13$ баллов*
I+II группы (n=68)	6 (8,8%)	62 (91,2%)
III группа (n=80)	77 (96,3%)	3 (3,7%)

* – различия между группами: $\chi^2=32,75$ для таблицы 2x2, df 1, $p<0,000$.

Индекс $\geq +13$ баллов определен достоверно чаще у детей с формированием ОПП ($\chi^2= 32,75$; $p<0,000$).

Мы оценили информативность метода с помощью критериев – чувствительности, специфичности и диагностической точности.

А – истинно-положительные результаты (индекс $\geq +13$ баллов у пациентов с ОПП) – 62 ребенка;

В – ложноположительные результаты (индекс $\geq +13$ баллов у детей без ОПП) – 3 ребенка;

С – ложноотрицательные результаты (индекс ≤ -13 у детей с ОПП) – 6 пациентов;

D – истинно-отрицательные результаты (индекс ≤ -13 у пациентов без ОПП) – 77 детей.

Результаты представлены в таблице сопряженности (таблица 9).

Таблица 9

Четырехпольная таблица сопряженности

Обследуемые группы детей	Показатели		Всего
	ОПП	Отсутствие ОПП	
	Положительный результат	Отрицательный результат	
I+II группы	Истинно-положительные результаты A (62)	Ложно-отрицательные результаты C (6)	A+C 62+6=68
III группа	Ложно-положительные результаты B (3)	Истинно отрицательные результаты D (77)	B+D 3+77=80
Всего	A+B 62+3=65	C+D 6+77=83	

Чувствительность (S_e) = $A / A+C \times 100\% = 91,2\%$

Специфичность (S_p) = $D / B+D \times 100\% = 96,3\%$

Диагностическая точность метода (A_c) = $A+D / A+B+C+D \times 100\% = 93,9\%$.

Таким образом, используемый метод имеет высокую чувствительность, специфичность и диагностическую точность. Метод можно использовать у детей с ОКИ для прогнозирования формирования ОПП.

5.5 Индивидуальный подход к ведению пациентов с риском развития острого повреждения почек

5.5.1 Ранняя идентификация групп высокого риска

На основании проведённого анализа можно выделить несколько групп детей с ОКИ, которым требуется максимально интенсивное наблюдение и нефропротективная тактика:

- пациенты с тяжёлыми бактериальными ОКИ (эшерихиоз, шигеллёз, сальмонеллёз, тяжёлый кампилобактериоз), особенно при наличии кровавистого стула, выраженной интоксикации, анемии и тромбоцитопении;
- дети с ранним повышением цистатина С (более 1,1 мг/л) при нормальном или умеренно повышенном креатинине;
- пациенты с значимым ростом $\alpha 1$ -микроглобулина мочи (более 12 мг/л), свидетельствующим о тубулярном повреждении;
- дети с сочетанием тяжёлой дегидратации, гемодинамической нестабильности и высоких уровней С-реактивного белка.

Всем вышеперечисленным детям с ОКИ следует определять риск формирования ОПП (индекс ОПП $\geq +13$ баллов).

Выделение данных групп уже в первые сутки госпитализации позволяет своевременно усилить мониторинг, скорректировать терапию и при необходимости перевести ребёнка в ОРИТ.

5.5.2 Биомаркер-ориентированная нефропротективная тактика

Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности биомаркер-ориентированного подхода к выбору интенсивности и объёма нефропротективных мероприятий.

При изолированном повышении цистатина С без выраженного роста $\alpha 1$ -микроглобулина и креатинина основным направлением лечения должна быть

оптимизация гемодинамики и восстановление эффективного объёма циркулирующей крови, с тщательным контролем диуреза и динамики маркеров. В этой ситуации возможно предотвращение перехода функционального ОПП в структурное при своевременной коррекции гипоперфузии почек.

При сочетанном повышении цистатина С, α 1-микроглобулина и креатинина у ребёнка с бактериальной ОКИ и признаками системного воспаления необходимо рассматривать высокий риск тяжёлого структурного ОПП. Таким пациентам показано раннее привлечение нефролога, ограничение нефротоксичных препаратов, строгий контроль водного баланса и своевременное обсуждение показаний к началу заместительной почечной терапии. Динамическое наблюдение за уровнями цистатина С и α 1-микроглобулина позволяет оценивать эффективность проводимых мероприятий и принимать решение о деэскалации терапии по мере стабилизации функции почек.

5.5.3 Роль этиологической диагностики в индивидуализации наблюдения

Учитывая выявленную связь между типом возбудителя и характером почечного повреждения, важным элементом индивидуального подхода является расширенная этиологическая диагностика ОКИ. При тяжёлом течении, наличии крованистого стула, анемии и тромбоцитопении целесообразно проведение целенаправленного поиска шигатоксин-продуцирующих штаммов *Escherichia coli*, а также детальной идентификации *Shigella spp.* и *Salmonella spp.* Получение подтверждения STEC/шигеллёз-ассоциированной инфекции должно усиливать настороженность в отношении развития ГУС и служить основанием для более агрессивной нефропротективной тактики.

В случае вирусных гастроэнтеритов основное значение имеет оценка тяжести эксикоза и своевременность начала регидратации. При этом использование биомаркеров позволяет своевременно выявлять детей с уже начавшимся

снижением СКФ, даже если клинически состояние расценивается как среднетяжелое.

5.5.4 Формирование программ последующего нефрологического наблюдения

С учётом высокой вероятности неблагоприятных отдалённых последствий у детей, перенёсших тяжёлое структурное ОПП, важным этапом индивидуального подхода является организация последующего нефрологического наблюдения.

К группе обязательного динамического контроля целесообразно относить:

- детей, перенёсших ОПП 2–3-й стадии по KDIGO;
- пациентов с исходно высокими уровнями цистатина С и $\alpha 1$ -микроглобулина мочи;
- детей с бактериальными ОКИ, ассоциированными с *Escherichia coli*, *Shigella spp.* и *Salmonella spp.*, при признаках ГУС.

В программу наблюдения следует включать периодическую оценку артериального давления, общего анализа мочи, расчётной СКФ и, при необходимости, контроль цистатина С и $\alpha 1$ М.

Такой подход позволяет своевременно выявлять формирующуюся ХБП и проводить ранние профилактические мероприятия.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что прогнозирование формирования ОПП у детей с острыми кишечными инфекциями должно основываться на комплексной оценке клинико-лабораторных показателей, почечных биомаркеров и этиологической структуры инфекции. Ранняя идентификация детей с высоким риском структурного повреждения нефронов на основании профиля цистатина С и $\alpha 1$ -микроглобулина, особенностей общего анализа крови и данных этиологической расшифровки ОКИ позволяет индивидуализировать лечебную тактику, снизить вероятность перехода функционального ОПП в структурное и улучшить краткосрочный и долгосрочный прогноз заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое повреждение почек при кишечных инфекциях у детей приобрело эпидемиологический и социальный статус междисциплинарной проблемы. Во всем мире ежегодно регистрируется около 1,7 млрд случаев ОКИ среди детей, которые являются третьей по значимости причиной смерти пациентов в возрасте до пяти лет — ежегодно умирает более 443 тысяч детей [14, 108, 118]. В Самарской области, как и в целом по Российской Федерации, острые кишечные инфекции сохраняют высокую медицинскую и социальную значимость, оставаясь одной из ведущих инфекционных причин заболеваемости у детей младше 5 лет [5]. По оперативным данным за 2024 год уровень заболеваемости ОКИ остается стабильно высоким, при этом в структуре заболевших 64,6 % составляют дети до 17 лет [26].

В настоящее время дети с ОПП при ОКИ представляют группу высокого риска формирования хронической болезни почек. Современная стратегия в организации помощи таким пациентам имеет гуманистический характер и нацелена на создание благоприятных условий для ранней диагностики, нефропротекции, предупреждение инвалидизации, обеспечение доступности медицинской помощи и достойного качества жизни.

С учетом актуальности проблемы в стране действует Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», который рассматривает оказание высокотехнологичной медицинской помощи как гуманитарную функцию государства, в реализации которой необходимо участие не только медицинской общественности, но и граждан нашей страны.

Дети с тяжелым острым повреждением почек при ОКИ — это пациенты, нуждающиеся в интенсивной терапии. Болезнь отрицательно влияет на психологическое состояние ребенка, его семьи. В этой ситуации необходима комплексная медицинская, психологическая поддержка.

В настоящее время актуальным является раннее выявление ОПП при острых кишечных инфекциях, формирование регистров пациентов, своевременное начало нефропротективной терапии.

Фундаментальная научная проблема современной нефрологии заключается в пересмотре статуса ОПП: от транзиторного осложнения к модели повреждения, детерминирующей траекторию здоровья почек в долгосрочной перспективе. Эпидемиологические данные подтверждают, что каждый эпизод ОПП, особенно в раннем возрасте, создает предпосылки для снижения нефронного резерва. В условиях воздействия инфекционного агента и выраженной дегидратации происходит каскад патологических реакций, приводящих к ишемическому и токсическому повреждению тубулоинтерстициального аппарата.

Переход к пониманию ХБП как процесса, начинающегося в детском возрасте, требует жесткой диспансеризации пациентов, перенесших ОПП инфекционного генеза. В диссертации акцентируется внимание на том, что отсутствие своевременной диагностики ОПП на ранних этапах ОКИ приводит к «немым» нарушениям почечных функций, которые манифестируют лишь через несколько лет в форме микроальбуминурии или снижения скорости клубочковой фильтрации. Это делает поиск биомаркеров (таких как цистатин С и $\alpha 1M$) критически важной задачей.

Разработка и внедрение системы ранней диагностики ОПП, основанной на высокочувствительных маркерах, позволяет изменить парадигму ведения пациентов. Работа демонстрирует, что корреляция между этиологией кишечной инфекции и глубиной повреждения почек может быть предсказана с высокой точностью. Применение статистических моделей, в частности анализа Байеса-Вальда-Гублера, дает возможность клиницистам осуществлять стратификацию риска в первые часы госпитализации. Таким образом, решается задача персонализированной медицины, где тактика нефропротекции подбирается индивидуально, исходя из предсказательного индекса. Исследование подчеркивает, что профилактика ХБП начинается именно здесь, в стенах инфекционного

стационара, путем агрессивного мониторинга и своевременной компенсации водно-электролитных нарушений.

На территории Самарской области успешно функционируют инфекционные стационары с возможностью лабораторной диагностики биомаркеров. На базе детской инфекционной больницы внедрен реестр детей с ОПП при ОКИ, начиная с I стадии по KDIGO. Создание регистра – обязательное условие для планирования профилактических мероприятий.

Несмотря на достигнутые успехи в терапии ОКИ, остается много нерешенных вопросов: выявление региональных особенностей ОПП, ранняя диагностика субклинических форм, разработка прогностических моделей. Поэтому нами было предпринято настоящее исследование.

Цель исследования – разработать алгоритм наблюдения пациентов для своевременной диагностики и прогнозирования развития острого повреждения почек при кишечных инфекциях у детей на основе определения биомаркеров сыворотки крови и мочи.

Для реализации поставленной цели проведены ретро- и проспективные наблюдения: анализ структур, причин и особенностей манифестации ОПП различной этиологии у детей на фоне ОКИ на территории Самарской области. Обследование и лечение выполнено по федеральным стандартам. Использованы клинико-anamnesticheskie, антропометрические, лабораторные и инструментальные методы. Оценены биохимические параметры крови: общий белок, его фракции, мочевины, креатинин, натрий, калий, хлор, глюкоза и др. Дана оценка биомаркерам сыворотки крови и мочи (цистатин С, $\alpha 1M$). В задачи исследования входил также анализ факторов риска (клинико-anamnesticheskie, лабораторных, этиологических и биомаркерных) развития ОПП у детей с кишечными инфекциями. На основании полученных данных предстояло выявить неблагоприятные прогностические факторы риска формирования острого повреждения почек и определить индекс вероятности его развития. Разработать и внедрить в клиническую практику индивидуальный подход к ведению пациентов с острыми кишечными инфекциями с риском развития острого повреждения почек.

Для решения поставленных задач были проанализированы причины развития ОПП у 68 детей в возрасте от 1 мес. до 15 лет с острым повреждением почек на фоне ОКИ за период с 2018-2023 годы.

В ходе исследования сравнивались две группы пациентов:

I группа – дети с ОКИ и ренальным ОПП, находившиеся в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), требующие перевода в отделение нефрологии и гемодиализа (n=28);

II группа: дети с ОКИ и функционально обратимым ОПП (на фоне регидратации – преренальное ОПП) (n=40);

III группа контроля – пациенты с ОКИ без признаков ОПП (n=80).

Таким образом, различные варианты острого повреждения почек были выявлены у 68 детей, что составило 45,9% всей выборки.

В методы исследования включены: статистические, математические, в том числе системный многофакторный анализ и последовательный анализ. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программ IBM SPSS Statistics (Версия 27) и Excel 2016.

С точки зрения этиологии, у обследованных детей выявлялись как вирусные, так и бактериальные кишечные инфекции. Вирусные ОКИ, прежде всего ротавирусные, норовирусные гастроэнтериты, чаще сопровождались выраженной рвотой, осмотической диареей, лихорадкой, признаками эксикоза, в том числе с уменьшением диуреза. Бактериальные ОКИ, ассоциированные с *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.*, чаще протекали с более тяжелой интоксикацией, превалированием колитического синдрома, признаками системного воспаления и более выраженным нарушением почечной функции.

Патогенетически вирусные ОКИ приводили преимущественно к потере жидкости и электролитов с развитием гиповолемии, снижением почечного кровотока и уменьшением скорости клубочковой фильтрации. Поэтому для них был характерен главным образом преренальный, функционально обратимый вариант ОПП. При бактериальных инфекциях, особенно при тяжелом течении и возможном развитии инфекционно-токсического синдрома, почечное поражение чаще

приобретало ренальный характер с вовлечением канальцевого аппарата и микроциркуляторными расстройствами. Таким образом, тип возбудителя оказывал существенное влияние на характер почечного повреждения.

Клинически у детей с ОПП наиболее часто отмечались многократная рвота, частый жидкий стул, боль в животе, слабость, вялость, снижение аппетита, жажда, сухость слизистых и уменьшение количества мочи. В тяжелых случаях наблюдались олигурия и анурия, выраженные проявления дегидратации, нарушения общего состояния и признаки интоксикации. Именно эти жалобы являлись ранними клиническими сигналами возможного почечного вовлечения. Чем сильнее были выражены синдром гастроэнтерита и обезвоживание, тем выше становился риск формирования ОПП, особенно при позднем обращении за медицинской помощью.

При анализе тяжести диарейного синдрома установлено статистически значимое различие ($p=0,022$). Структура диареи в целом была сопоставимой между группами. Смешанный тип диареи доминировал во всех трех группах: 64,29% в I группе, 65,0% во II и 57,5% в контрольной, $p=0,697$. Осмотический тип, который чаще ассоциируется с вирусными гастроэнтеритами, наблюдался у 21,43%, 25,0% и 32,5% пациентов соответственно, $p=0,557$. Типичная инвазивная диарея, более характерная для бактериальных инфекций, была выявлена у 14,29%, 10,0% и 10,0% соответственно, $p=0,885$. Эти данные подтверждают, что в исследуемой когорте вирусные и бактериальные механизмы диареи встречались часто, но именно тяжесть потери жидкости, а не только тип возбудителя, определяла риск формирования ОПП.

В совокупности сочетание рвоты, частого жидкого стула, жажды, сухости слизистых и снижения мочеотделения отражало развитие дегидратации, которая являлась основным патогенетическим звеном преренального ОПП. В дальнейшем при сохранении гипоперфузии и интоксикации функциональное поражение могло переходить в ренальное, сопровождающееся ишемическим тубулярным повреждением.

При оценке общего анализа крови у детей показатели характеризовались достоверными межгрупповыми различиями, что отражало неодинаковую выраженность воспалительного ответа и тяжести системных нарушений. Так, уровень лейкоцитов различался между группами, $p=0,025$, при этом наиболее выраженное повышение отмечалось у пациентов II группы по сравнению с контролем, $p=0,009$. Также выявлены значимые различия по числу эритроцитов, $p=0,001$, и гемоглобину, $p<0,001$, что указывало на более выраженную анемию у детей I группы. Количество тромбоцитов также различалось между группами, $p=0,042$, тогда как СОЭ статистически значимо не менялась, $p=0,425$. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что острое повреждение почек может быть обусловлено не только системным воспалением и полиорганной недостаточностью, но и развитием микроангиопатического процесса по типу ГУС [145].

Также проведен анализ лабораторных показателей, отражающих степень почечного повреждения у детей. Сравнение традиционных и специфических биомаркеров показало, что креатинин, мочевины и расчетная СКФ позволяют выявлять уже сформировавшееся нарушение фильтрации, однако недостаточно чувствительны на ранних этапах ОПП. Более информативными оказались цистатин С сыворотки и $\alpha 1M$ мочи и расчетная СКФ по формуле CKiD, так как они отражают разные звенья патогенеза почечного поражения.

Традиционные лабораторные показатели в значительной степени зависели от выраженности дегидратации и тяжести системного воспаления. У детей I группы уровень креатинина был выше, чем у пациентов II и III группы, что отражало более выраженное снижение клубочковой фильтрации ($p=0,001$). Аналогично изменялись уровни мочевины ($p=0,001$). Однако эти показатели повышались уже тогда, когда нарушение функции почек было достаточно сформировано, и поэтому не всегда пригодны для раннего выявления доклинических изменений.

Цистатин С показал себя как чувствительный ранний маркер снижения СКФ. В I группе его медиана составила 1,29 мг/л [0,89; 1,36], во II группе 1,16 мг/л [0,85; 1,26], в контрольной – 0,89 мг/л [0,82; 1,02] при референсных значениях 0,5–1,2

мг/л. Повышение цистатина С уже при функциональном ОПП подтверждает, что он реагирует на нарушение фильтрации раньше, чем креатинин. Это особенно важно при вирусных ОКИ, когда выраженная дегидратация может вызывать обратимое снижение почечного кровотока еще до появления явной азотемии.

α 1-микроглобулин мочи оказался наиболее значимым маркером тубулярного повреждения. В I группе его медиана составила 4,20 мг/л [1,95; 17,65], во II группе – 1,78 мг/л [1,18; 3,6], в контрольной – 1,77 мг/л [1,12; 3,31] при референсном значении менее 12 мг/л. Различия между группами были статистически значимыми, $p=0,037$. Это свидетельствует о том, что при ренальном ОПП имеется не только снижение фильтрации, но и структурное поражение канальцевого аппарата. Следовательно, α 1М особенно полезен для выявления именно органического почечного повреждения.

Патогенетически изменения биомаркеров хорошо согласуются с клинической картиной. При вирусных ОКИ ведущим механизмом было обезвоживание с гиповолемией, снижением почечной перфузии и падением СКФ, что сопровождалось умеренным повышением цистатина С и, как правило, минимальным изменением α 1М. При бактериальных ОКИ, особенно при тяжелом интоксикационном и воспалительном синдроме, присоединялось тубулярное и микроциркуляторное повреждение, что отражалось более выраженным ростом α 1М и креатинина.

Также было показано, что прогнозирование развития ОПП у детей с кишечными инфекциями должно основываться на сочетанной оценке клинических, этиологических и биомаркерных данных. Вирусные гастроэнтериты чаще ассоциировались с преренальным, обратимым ОПП, тогда как бактериальные инфекции, особенно тяжелые и токсигенные формы, чаще сопровождалась ренальным повреждением почек и более неблагоприятным прогнозом.

Наиболее значимыми прогностическими признаками были выраженная рвота, частый жидкий стул, признаки дегидратации, уменьшение диуреза, олигурия или анурия, а также повышение цистатина С и α 1М. При наличии этих признаков ребенок нуждается в более интенсивном наблюдении, ранней регидратации,

динамическом контроле лабораторных показателей и оценке риска перехода функционального нарушения в структурное. Особенно настораживающими являются позднее обращение за медицинской помощью и тяжелое течение бактериальной ОКИ.

Совместная оценка цистатина С и $\alpha 1M$ в сочетании с клинико-анамнестическими данными и этиологической расшифровкой ОКИ позволила выделить типичные варианты течения:

- функциональное (преренальное) ОПП на фоне вирусных гастроэнтеритов с преимущественно обратимым снижением СКФ и минимальным тубулярным повреждением;

- структурное (ренальное) ОПП при бактериальных ОКИ с сочетанным снижением СКФ, высокими уровнями тубулярных маркеров и часто более тяжёлой клинической картиной.

Полученные результаты обосновывают необходимость ранней идентификации детей с неблагоприятным сочетанием клинических признаков (тяжелое проявление гастроэнтероколитического синдрома, эксикоз, нестабильная гемодинамика), бактериальной этиологии инфекции и неблагоприятного биомаркерного профиля.

Включение цистатина С и $\alpha 1$ -микроглобулина мочи в стандартный алгоритм обследования, наряду с расширенной этиологической диагностикой ОКИ, позволяет индивидуализировать объём регидратации и интенсивность нефропротективной терапии, своевременно решать вопрос о переводе в ОРИТ и начале заместительной почечной терапии, а также формировать группы детей, нуждающихся в длительном нефрологическом наблюдении для ранней профилактики перехода ОПП в острую и хроническую болезнь почек.

Также нами было проведено ранжирование факторов риска формирования ОПП у детей на фоне кишечной инфекции, с использованием метода последовательного анализа Байеса-Вальда-Гублера. Данная методика позволила математически обосновать влияние наиболее значимых клинико-лабораторных показателей, полученных при обследовании 168 пациентов, на вероятность неблагоприятного исхода. Для каждого предиктора были рассчитаны

диагностические коэффициенты, суммирование которых позволило получить индивидуальный индекс риска для каждого ребенка.

Согласно полученным данным, пороговое значение диагностического индекса $\geq +13$ баллов обладает высокой прогностической значимостью: у пациентов этой группы вероятность формирования ОПП оценивается как высокая ($p < 0,001$). Напротив, при индексе ≤ -13 баллов риск неблагоприятного исхода классифицируется как низкий, что позволяет дифференцировать тактику дальнейшего наблюдения.

Эффективность разработанной модели была верифицирована методами доказательной медицины, показав высокую чувствительность (91,2%), специфичность (96,3%) и диагностическую точность (93,9%).

На основании этого предложен новый способ прогнозирования, который интегрирует специфические биомаркеры (цистатин С, $\alpha 1M$) в алгоритм индивидуального ведения пациента, что позволяет своевременно инициировать нефропротективную терапию и предотвратить формирование ХБП у детей группы риска.

Прогностическая модель, построенная в исследовании, позволяет выделять пациентов с высоким риском формирования ОПП и обосновывать индивидуальный подход к терапии. У детей с вирусными ОКИ основное внимание должно уделяться своевременной регидратации и контролю диуреза, тогда как у пациентов с бактериальными инфекциями требуется более глубокая этиологическая диагностика, мониторинг признаков микроангиопатии и раннее включение нефропротективных мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. Этиологическая расшифровка ОКИ выявила статистически значимые различия в структуре возбудителей между группами обследованных пациентов ($\chi^2=33,69$; $p=0,00075$). При функциональном (преренальном) ОПП преобладали вирусные гастроэнтериты (ротавирусные и норовирусные), реализующие преимущественно преренальный механизм ОПП через выраженный эксикоз. При органическом поражении почек (ренальное ОПП) чаще выявлены бактериальные кишечные инфекции (эшерихиоз, шигеллёз, сальмонеллёз). Особенности манифестации ОПП заключались в неспецифичности клинической симптоматики и преобладании внепочечных симптомов в дебюте заболевания. Олиго-/анурия является поздним клиническим признаком диагностики ОПП.
2. Клиника ОПП на фоне острых кишечных инфекций маскируется проявлениями ОКИ, что затрудняет диагностику. Преобладает длительная (более 3 суток) смешанная диарея, выраженные признаки эксикоза и гемодинамическая нестабильность. Среди лабораторных особенностей определено значимое повышение СРБ (16 [1,5; 95,0] г/л, $p\Pi=0,001$) и наличие умеренной протеинурии в 64,3% ($p<0,001$).
3. Цистатин С сыворотки продемонстрировал высокую чувствительность к снижению СКФ по комбинированной формуле СКiD, его медианные значения в I и II группах были достоверно выше, чем в контроле ($p=0,001$), что позволяет выявить субклиническое снижение СКФ, прежде всего при функциональном ОПП, и выделить пациентов с неблагоприятной динамикой ещё до выраженной азотемии.
4. $\alpha 1$ -микроглобулин мочи является специфичным маркером тубулярного повреждения: его медиана в I группе была значимо выше (4,20 [1,95; 17,65] мг/л, $p\Pi=0,037$; $p\Pi\Pi=0,008$). Данный показатель указывает на выраженное вовлечение проксимальных канальцев при ренальном ОПП и относительную сохранность тубулярного аппарата при функциональном повреждении.

5. Неблагоприятными прогностическими факторами риска развития ОПП являются: возраст ребенка < 3 лет; поздняя госпитализация в инфекционных стационар (> 5 сут); тяжелая диарея с эксикозом 2-3 степени; наличие гипертонии. Из лабораторных показателей: уровень СРБ > 10 мг/л; протеинурия > 0,5 г/л; отклонения биомаркерного профиля: цистатин С > 1,2 мг/л; $\alpha 1M$ > 12 мг/л и бактериальные кишечные патогены.
6. Прогнозирование развития ОПП основано на расчете индекса (рекомендуется при поступлении ребенка в инфекционное отделение): при значении ≤ -13 баллов отмечен низкий риск развития ОПП, при индексе $\geq +13$ баллов – высокий риск (диагностическая точность метода $Ac=93,9\%$).
7. Индивидуальный подход к ведению пациентов с острыми кишечными инфекциями с риском развития острого повреждения почек включает: раннюю идентификацию групп высокого риска в первые сутки госпитализации для последующего мониторинга, контроля за гемодинамикой, биомаркер-ориентированной нефропротективной стратегии и своевременного перевода пациента в ОРИТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При госпитализации детей с тяжёлыми формами острых кишечных инфекций, сопровождающихся дегидратацией, лихорадкой и гемодинамической нестабильностью, в первые сутки следует проводить расширенную оценку почечной функции: помимо креатинина, мочевины и расчётной СКФ по формуле Шварца, рекомендуется определять уровень цистатина С сыворотки крови, $\alpha 1$ -микроглобулина мочи и СКФ по комбинированной формуле SKiD.
2. Повышение цистатина С при нормальном или лишь погранично повышенном креатинине необходимо расценивать как ранний признак снижения СКФ и повод для интенсификации нефропротективных мероприятий: оптимизации гемодинамики, мониторингирования водного баланса и диуреза, ограничения или отмены нефротоксичных препаратов, пересмотра объёмов и скорости инфузионной терапии.
3. Значимое повышение $\alpha 1$ -микроглобулина мочи, особенно в сочетании с ростом креатинина и цистатина С, следует рассматривать как маркер структурного тубулоинтерстициального повреждения и высокий риск перехода ОПП в острую болезнь почек. Таким пациентам показано раннее привлечение нефролога, обсуждение показаний к раннему началу заместительной почечной терапии и формирование программы длительного диспансерного наблюдения.
4. На этапе инфекционного стационара должен осуществляться расчет индекса формирования ОПП у пациентов с ОКИ, при выявлении высокого риска формирования ОПП ($\geq +13$ баллов) необходимо индивидуальное ведение больного.
5. С учётом полученных данных об этиологической структуре ОКИ у детей с ОПП при тяжёлом течении заболевания рекомендуется расширенный микробиологический поиск бактериальных возбудителей (*Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. и др.) с определением шига-

токсина или генов stx, особенно при наличии гемоколита, анемии, тромбоцитопении и признаков микроангиопатии. Это позволяет вовремя диагностировать STEC-ГУС и модифицировать терапевтическую тактику.

6. У пациентов с вирусными гастроэнтеритами (ротавирусными, норовирусными) акцент следует делать на ранней и адекватной регидратации, профилактике тяжёлого эксикоза и гипотензии, поскольку именно выраженный водно-электролитный дисбаланс является основным фактором риска преренального ОПП. При наличии факторов риска (младший возраст, сопутствующая патология, длительная диарея более 3-5 сут.) показано динамическое наблюдение за цистатином С сыворотки крови и $\alpha 1$ -микроглобулином мочи.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется целесообразным проведение проспективных исследований с более длительным периодом наблюдения за детьми, перенёсшими ОПП на фоне острых кишечных инфекций, для оценки прогностической ценности исходных уровней цистатина С и α 1-микроглобулина мочи в отношении формирования острой болезни почек и хронической болезни почек в отдалённом периоде, с обязательным учётом этиологии ОКИ.

Перспективным направлением является изучение динамики цистатина С и α 1-микроглобулина мочи в ответ на различные терапевтические вмешательства (режимы регидратации, нефропротективные схемы, раннее начало заместительной почечной терапии, таргетированное ведение STEC ГУС) с целью выделения биомаркер-ориентированных критериев эффективности лечения, оптимального времени начала и прекращения агрессивной терапии.

Отдельного внимания заслуживает исследование сочетаний цистатина С и α 1М с другими перспективными маркерами повреждения нефронов (NGAL, KIM-1, IL-18 и др.) для создания многофакторных панелей диагностики ОПП у детей, что может повысить чувствительность и специфичность выявления структурного почечного повреждения на самых ранних этапах заболевания и лучше дифференцировать структурное и функциональное ОПП.

В свете выявленной роли тяжёлых бактериальных ОКИ (эшерихиоз, шигеллёз, сальмонеллёз) в формировании структурного ОПП перспективным является включение в будущие исследования углублённой микробиологической диагностики: рутинного определения шига-токсина (EIA, ПЦР), детальной серотипизации штаммов *E. coli*, *Shigella spp.* и *Salmonella spp.*, а также анализ связи конкретных генетических вариантов токсигенности с тяжестью почечного поражения и ответом на терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаян, М. Л. Современные принципы терапии острой ротавирусной инфекции у детей / М. Л. Бабаян // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2018. – № 1. – С. 101–105.
2. Байко, С. В. Острое повреждение почек у детей: определение, классификация, эпидемиология, диагностика (обзор литературы). Ч. 1 / С. В. Байко, Е. Н. Кулакова // Педиатрия. Восточная Европа. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 374–395.
3. Байко, С. В. Эпидемиология и патофизиология гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с шига-токсином (обзор литературы) / С. В. Байко // Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 36–42
4. Баринов, И. В. Оптимизация диагностики, прогнозирование исходов и профилактика хронической почечной недостаточности у детей : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Баринов Илья Викторович ; [Место защиты: Самар. гос. мед. ун-т]. – Самара, 2020. – 156 с.
5. 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. 20–25.
6. Возможности использования цистатина с в диагностике различных заболеваний / О. Б. Главнова, М. И. Ярмолинская, С. В. Сулова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 4. – С. 40–47.
7. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шигатоксин-продуцирующей *Escherichia coli* / Х. М. Эмирова, Е. М. Толстова, М. Ю. Каган [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 18–32.
8. Гребёнкина, Е. Ю. Оценка функционального состояния почек у детей с острыми кишечными инфекциями : специальность 3.1.21 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гребёнкина Елизавета Юрьевна ; [Место защиты: Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н. И. Пирогова]. – Москва, 2023. – 145 с.

9. Дифференциальная диагностика синдрома гемоколита у детей / Л. М. Гордиенко, А. А. Вялкова, Д. М. Галактионова [и др.] // Медицинский оппонент. – 2024. – № 4(28). – С. 59–64.
10. Значение цистатина С и различных методик подсчёта 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.
11. Инфекция как комплемент-активирующее 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 : сб. тр. XII Ежегод. Всерос. интернет-конгресса (Москва, 7–9 сент. 2020 г.). – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2020. – С. 147.
12. Каюков, И. Г. Цистатин с в современной медицине / И. Г. Каюков, А. В. Смирнов, В. Л. Эмануэль // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 22–38.
13. Клинические рекомендации «Вирусные кишечные инфекции (гастроэнтериты) у детей» (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2025г.). – Текст : электронный // Гарант. Информационно-правовой портал [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/412298084/> (дата обращения: 12.08.2026).
14. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП) : разработчик клинический рекомендация: Ассоциация нефрологов, Научное общество нефрологов России, Ассоциация анестезиологов–реаниматологов России [и др.] : возрастная группа взрослые : год утверждения 2020 (пересмотр каждые 3 года). – URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf (дата обращения: 23.08.2026). – Текст : электронный.
15. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек у новорождённых детей : ID: 1043_1 : разработчики Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»,

- Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ) : год утверждения 2026 (пересмотр не позднее 2028) : возрастная категория дети // MedEement : [сайт]. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/острое-повреждение-почек-у-новорождённых-детей-кп-рф-2026/19310> (дата обращения: 05.09.2026). – Текст : электронный.
16. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) : разработчик Ассоциация нефрологов : год утверждения 2024 (пересмотр не позднее 2026 года) : возрастная группа взрослые // MedEement : [сайт]. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-болезнь-почек-у-взрослых-кп-рф-2024/18325> (дата обращения: 05.09.2026). – Текст : электронный.
17. Копачевская, К. А. Клинико-этиологическая характеристика и значение неоптерина в патогенезе острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Копачевская Кристина Андреевна. – Хабаровск, 2018. – 24 с.
18. Корабельников, Д. И. Современные биомаркеры острого повреждения почек / Д. И. Корабельников, М. О. Магомедалиев // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 87–104.
19. Корабельников, Д. И. Цистатин С: диагностическое и прогностическое значение при остром повреждении почек / Д. И. Корабельников, М. О. Магомедалиев // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 220–231.
20. Лобзин, Ю. В. Состояние инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации / Ю. В. Лобзин, Л. Н. Коновалова, Н. В. Скрипченко // Экстремальная биомедицина. – 2017. – № 2(60). – С. 8–21.

21. Мазанкова, Л. Н. Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек на фоне вирусных диарей различной этиологии у детей (литературный обзор) / Л. Н. Мазанкова, П. Ю. Лузан // Детские инфекции. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 55–61.
22. Микробиом мочи: норма и патология / И. Н. Захарова, И. М. Османов, Г. Б. Бекмурзаева [и др.] // Медицинский Совет. – 2026. – № 1. – С. 150–158.
23. Николаева, С. В. Сочетанные острые кишечные инфекции у детей: клинические особенности, подходы к терапии / С. В. Николаева, Д. В. Усенко, А. В. Горелов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 5. – С. 26–29.
24. Новые маркеры повреждения почек у детей с ожирением / Т. Л. Настаушева, Т. В. Чубаров, А. В. Хан [и др.] // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 499–507.
25. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году : государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.
26. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году : государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. – 424 с.
27. Определение скорости клубочковой фильтрации на основании сывороточной концентрации цистатина С у детей / В. П. Ситникова, Т. Л. Настаушева, Ю. В. Пашкова [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 79–83.
28. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы / С. Н. Аверьянов, В. Г. Амчеславский, В. Г. Багаев [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 218–223.
29. Особенности этиологии и эпидемиологии сочетанных острых кишечных инфекций у детей / Н. В. Гончар, И. В. Раздъяконова, Н. В. Скрипченко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 113–118.

30. Острые кишечные инфекции в практике врача-педиатра : учебное пособие / Д. А. Валишин, Т. Д. Просвиркина, С. А. Ларшутин [и др.]. – Уфа : БГМУ, 2020. – 86 с.
31. Отчёт референс-центра по мониторингу возбудителей острых кишечных инфекций (РЦКИ) за 2021 год. – Текст : электронный // Референс-центр по мониторингу возбудителей острых кишечных инфекций : [сайт]. – 2022. – URL: <https://epid-ok.ru/files/reports/rcki/2021-1.pdf> (дата обращения: 05.09.2026).
32. 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 ; [Место защиты: Белорус. гос. мед. ун-т]. – Минск, 2018. – 26 с.
33. Парфенчик, И. В. Поражение почек у детей с тяжёлыми формами острых кишечных инфекций / И. В. Парфенчик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 341–347.
34. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 869н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях легкой степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте России 14.03.2013 N 27694). – Текст : электронный // «Кодекс» Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/499001042> (дата обращения: 12.08.2026).
35. Приказ Министерства здравоохранения Рос. Федерации от 09.11.2012 № 807н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях средней степени тяжести». – Текст : электронный // «Кодекс» Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/499001058> (дата обращения: 12.08.2026).

36. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 N 799н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гастроэнтеритах вирусной этиологии тяжелой степени тяжести». – Текст : электронный // «Кодекс» Электронный фонд правовых и нормативно–технических документов [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902396265> (дата обращения: 12.08.2026).
37. Приходина, Л. С. Прогрессирование заболеваний почек у детей: патогенез, факторы риска, терапия : монография / Л. С. Приходина, И. Н. Захарова. – Москва : РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2019. – 77с.
38. Пугачев, А. Г. Детская урология : руководство / А. Г. Пугачев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 832 с.
39. Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом / Е. Ю. Киричек, Г. И. Выходцева, О. И. Колесникова [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2025. – № 3 (102). – С. 103–107.
40. Сафина, А. И. Острая почечная недостаточность у новорожденных / А. И. Сафина, М. А. Даминова // Практическая медицина. – 2011. – № 5(53), сентябрь. – С. 121–125.
41. Случай гемолитико-уремического синдрома, развившегося у ребенка 5 лет при острой кишечной инфекции с гемоколитом / О. В. Молочкова, С. Б. Орехова, Р. В. Овечкин [и др.] // Детские инфекции. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 62–67.
42. Смирнов, А. В. Острое повреждение почек. Часть I / А. В. Смирнов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 67–95.
43. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии / Н. Н. Смирнова, О. В. Галкина, В. П. Новикова [и др.] // Нефрология. – 2019. – № 4. – С. 45–53.
44. 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.

45. 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. – Т. 12, № 5. – С. 123–129.
46. Частота и клинико-лабораторные проявления острого повреждения почек у детей / А. Ж. Садыкова, Г. Т. Ташенова, А. Т. Тулендиева [и др.] // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2025. – № 4 (50). – С. 29–39.
47. Эльконин, Д. Б. К проблеме периодизации психического развития в детском возрасте / Д. Б. Эльконин // Вопросы психологии. – 1971. – № 4. – С. 6–20.
48. Эндогенные маркеры оценки скорости клубочковой фильтрации у новорождённых и детей первого года жизни / В. С. Павлова, Д. С. Крючко, Ю. Л. Подуровская [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 44–51.
49. Эпидемиология острого почечного повреждения у детей / А. Л. Музуров, Д. В. Зверев, Т. Ю. Абасеева [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 30–39.
50. α 1-Microglobulin (A1M) Protects Human Proximal Tubule Epithelial Cells from Heme-Induced Damage In Vitro / A. Kristiansson, S. Davidsson, M. E. Johansson [et al.]. – Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Aug. 13, vol. 21(16). – 5825. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7461577/> (date of access: 10.08.2026).
51. A Comprehensive Review of Advanced Biomarkers for Chronic Kidney Disease in Older Adults: Current Insights and Future Directions / U. Pradeep, A. Chiwhane, S. Acharya [et al.]. – Text : electronic // Cureus. – 2024. – Vol. 16(9). – e70413. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11519577/> (date of access: 10.08.2026).
52. A reappraisal of risk factors for hypertension after pediatric acute kidney injury / M. Patel, C. Hornik, C. Diamantidis [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2024. – Vol. 39(5). – P. 1599–1605.

53. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine / G. J. Schwartz, G. B. Haycock, C. M. Jr. Edelmann [et al.] // *Pediatrics*. – 1976. – Aug., vol. 58(2). – P. 259–263.
54. About *Campylobacter* infection / Centers for Disease Control and Prevention. – Atlanta : CDC, 2025. – URL: <https://www.cdc.gov/campylobacter/> (date of access: 10.08.2026). – Text : electronic.
55. Acute Kidney Injuries in Children with Severe Malaria: A comparative study of diagnostic criteria based on serum cystatin C and creatinine levels / F. M. Afolayan, O. T. Adedoyin, M. B. Abdulkadir [et al.] // *Sultan Qaboos University Medical Journal*. – 2020. – Vol. 20, iss. 4. – P. e312–e317.
56. Acute kidney injury / J. A. Kellum, P. Romagnani, G. Ashuntantang [et al.]. – Text : electronic // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2021. – Jul. 15, vol. 7. – 52. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34267223/> (date of access: 10.08.2026).
57. Acute kidney injury / M. Ostermann, N. Lumlertgul, R. Jeong [et al.] // *Lancet*. – 2025. – Jan. 18, vol. 405(10474). – P. 241–256.
58. Acute kidney injury due to diarrhoeal diseases in children: a systematic review / L. M. Merz, N. Kamath, A. E. Adetunji [et al.]. – Text : electronic // *BMJ Paediatrics Open*. – 2026. – Jan. 20, vol. 10(1). – e003584. – URL: <https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/10/1/e003584> (date of access: 10.08.2026).
59. Acute kidney injury epidemiology in pediatrics / T. L. Cleto-Yamane, C. L. R. Gomes, J. H. R. Suassuna [et al.] // *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. – 2019. – Vol. 41(2). – P. 275–283.
60. Acute kidney injury following multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis / A. K. Tripathi, R. K. Pilania, G. C. Bhatt [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2023. – Feb., vol. 38(2). – P. 357–370.
61. Acute kidney injury in children hospitalized for acute gastroenteritis: prevalence and risk factors / P. Marzuillo, M. Baldascino, S. Guarino [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2021. – Jun., vol. 36(6). – P. 1627–1635.

62. Acute Kidney Injury in Children Hospitalized With Diarrheal Illness in the United States / C. Bradshaw, J. Han, G. M. Chertow [et al.] // Hospital Pediatrics. – 2019. – Vol. 9(12). – P. 933–941.
63. Acute kidney injury in children with acute gastroenteritis in Bacha Khan Medical Complex, Swabi / S. Hussain, B. Asma, H. Gul [et al.]. – Text : electronic // Journal of Rehman Medical Institute. – 2025. – Vol. 11(2). – URL: <https://jrmi.pk/article/view/916> (date of access: 10.08.2026).
64. Acute Kidney Injury in Children with Polyuria: A Systematic Review / G. Rivetti, M. Braile, A. Di Sessa [et al.] // J. Clin. Med. – 2026. – Jan. 2, vol. 15(1). – P. 351.
65. Acute Kidney Injury in Children: A Focus for the General Pediatrician / G. Rivetti, P. Gizzone, D. Petrone [et al.]. – Text : electronic // Children. – 2024. – Vol. 11(8). – 1004. – URL: https://www.researchgate.net/publication/383195242_Acute_Kidney_Injury_in_Children_A_Focus_for_the_General_Pediatrician (date of access: 10.08.2026).
66. Acute Kidney Injury in Pediatric Acute SARS-CoV-2 Infection and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Is There a Difference? / M. K. Grewal, M. J. Gregory, A. Jain [et al.]. – Text : electronic // Frontiers in Pediatrics. – 2021. – Aug. 9, vol. 9. – 692256. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8380850/> (date of access: 10.08.2026).
67. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R. L. Mehta, J. A. Kellum, S. V. Shah [et al.]. – Text : electronic // Critical Care. – 2007. – Vol. 11(2). – R31. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17331245/> (date of access: 10.08.2026).
68. Adiyanti, S. S. Acute kidney injury (AKI) biomarker / S. S. Adiyanti, T. Loho // Acta Medica Indonesiana. – 2012. – Vol. 44(3). – P. 246–255.
69. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents / D. Groesbeck, A. Köttgen, R. Parekh [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – Vol. 3. – P. 1777–1785.

70. Åkerström, B. Lipocalins: Unity in diversity / B. Åkerström, D. R. Flower, J. P. Salier // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*. – 2000. – Vol. 1482, iss. 1/2. – P. 1–8.
71. Åkerström, B. A1M, an extravascular tissue cleaning and housekeeping protein / B. Åkerström, M. Gram // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 74. – P. 274–282.
72. AKI in COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) / M. Lipton, R. Mahajan, C. Kavanagh [et al.] // *Kidney360*. – 2021. – Vol. 2(4). – P. 611–618.
73. Al-Ismaili, Z. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application / Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli // *Pediatric Nephrology*. – 2011. – Vol. 26(1). – P. 29–40.
74. Alpha-1-microglobulin: Prognostic value in chronic kidney disease / N. R. Robles, J. Lopez Gomez, G. Garcia Pino [et al.] // *Medicina Clínica (English Edition)*. – 2021. – Vol. 157(8). – P. 368–370.
75. Amin, R. Biochemical and Molecular Basis of Pediatric Disease / R. Amin, S. Y. Ahn, A. Moudgil. – 5th ed. – London : Academic Press, 2021. – P. 167–228.
76. An update and review of acute kidney injury in pediatrics / R. K. Basu, P. Devarajan, H. Wong [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med*. – 2011. – May, vol. 12(3). – P. 339–347.
77. Andreoli, S. P. Evaluation and management of critically ill children with acute kidney injury / S. P. Andreoli // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2009. – Vol. 21, № 2. – P. 193–198.
78. Andreoli, S. P. Clinical evaluation of acute kidney injury in children / S. P. Andreoli // *Pediatric Nephrology* / editors: E. D. Avner, W. E. Harmon, P. Niaudet [et al.]. – 6th ed. – Berlin ; Heidelberg : Springer, 2009. – P. 1603–1618.
79. Bargielska, A. Novel acute kidney injury biomarkers and their utility in children and adolescents-overview / A. Bargielska, A. Wasilewska, A. Rybi-Szumińska. – Text : electronic // *Ital. J. Pediatr*. – 2025. – May 28, vol. 51(1). – 158. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12121183/> (date of access: 10.08.2026).

80. Bazargani, B. New Biomarkers in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Children / B. Bazargani, M. Moghtaderi. – Text : electronic // Journal of Comprehensive Pediatrics. – 2022. – Vol. 13(4). – e124654. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9706243/> (date of access: 10.08.2026).
81. 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.] // Pediatric Nephrology. – 2023. – Vol. 38(10). – P. 3241–3251.
82. Biomarkers for the diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury: systematic review and meta-analysis / Y. Xie, P. Huang, J. Zhang [et al.] // Annals of Palliative Medicine. – 2021. – Vol. 10(4). – P. 4159–4173.
83. Biomarkers in Kidney Disease / edited by C. L. Edelstein. – Amsterdam ; Boston : Elsevier/Academic Press, 2011. – 610 p.
84. Biomarkers of Hemolytic Uremic Syndrome development and dialysis requirement in children with Shiga toxin-producing E. coli infection / A. Toledano, A. M. Caratozzolo, R. Lanfranchi [et al.]. – Text : electronic // Research Square Platform LLC. – 2024. – Jan. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/377651157> (date of access: 10.08.2026).
85. Bitzan, M. Postinfectious Hemolytic Uremic Syndrome / M. Bitzan, A. L. Lapeyraque. – Text : electronic // Pediatric Kidney Disease. – 2016. – Jan. 17. – URL: https://www.researchgate.net/publication/313805094_Postinfectious_Hemolytic_Uremic_Syndrome (date of access: 10.08.2026).
86. Bragadottir, G. Assessing glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury – true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations / G. Bragadottir, B. Redfors, S. E. Ricksten. – Text : electronic // Critical Care. – 2013. – Jun. 15, vol. 17(3). – R108. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4056314/> (date of access: 10.08.2026).
87. Butler, E. A. The occurrence of post-gamma protein in urine: A new protein abnormality / E. A. Butler, F. V. Flynn // Journal of Clinical Pathology. – 1961. – Vol. 14, iss. 2. – P. 172–178.

88. Characterizing dynamics of serum creatinine and creatinine clearance in extremely low birth weight neonates during the first 6 weeks of life / T. van Donge, K. Allegaert, V. Gotta [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2021. – Vol. 36(3). – P. 649–659.
89. Ciccia, E. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges / E. Ciccia, P. Devarajan // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2017. – Mar. 29, vol. 10. – P. 77–84.
90. Clausen, J. Proteins in Normal cerebrospinal fluid not found in serum / J. Clausen // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. – 1961. – Vol. 107, iss. 1. – P. 170–172.
91. 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.]. – Text : electronic // *Journal of International Medical Research*. – 2020. – Vol. 48(1). – 300060519896913. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31937164/> (date of access: 10.08.2026).
92. Clinical and subclinical acute kidney injury in children with mild-to-moderate COVID-19 / S. Saygili, N. Canpolat, L. Sever [et al.] // *Pediatric Research*. – 2023. – Vol. 93(3). – P. 654–660.
93. Clinical presentation, diagnosis and management of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a systematic review / Q. Abbas, H. Ali, F. Amjad [et al.]. – Text : electronic // *BMJ Paediatrics Open*. – 2024. – Vol. 8(1). – e002344. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38844384/> (date of access: 10.08.2026).
94. Conceptual advances and evolving terminology in acute kidney disease / J. A. Kellum, C. Ronco, R. Bellomo [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2021. – Vol. 17(7). – P. 493–502.
95. Current and new rotavirus vaccines / R. M. Burke, J. E. Tate, C. D. Kirkwood [et al.] // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 32(5). – P. 435–444.
96. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons / M. G. Shlipak, M. J. Sarnak, R. Katz [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352(20). – P. 2049–2060.

97. Cystatin C and α -1-Microglobulin Predict Severe Acute Kidney Injury in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome / M. Hansson, R. Gustafsson, C. Jacquet [et al.]. – Text : electronic // Pathogens. – 2020. – Aug. 18, vol. 9(8). – 666. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7460112/> (date of access: 10.08.2026).
98. Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates / E. L. Hidayati, M. D. Utami, R. Rohsiswatmo [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2021. – Vol. 36(1). – P. 181–186.
99. Cystatin C for predicting acute kidney injury in critically ill children with bacterial infections: a retrospective cohort study / Y. Wang, X. Zheng, Z. Yang [et al.]. – Text : electronic // BMJ Paediatr. Open. – 2026. – Jan. 20, vol. 10(1). – e004152. – URL: <https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/10/1/e004152> (date of access: 10.08.2026).
100. Cystatin C in acute kidney injury diagnosis: early biomarker or alternative to serum creatinine? / P. Lagos-Arevalo, A. Palijan, L. Vertullo [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2015. – Vol. 30(4). – P. 665–676.
101. Cystatin C: best biomarker for acute kidney injury and estimation of glomerular filtration rate in childhood cirrhosis / P. Vijay, B. B. Lal, V. Sood [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2021. – Vol. 180(11). – P. 3287–3295.
102. Cystatin C-based equations for estimating glomerular filtration rate do not require race or sex coefficients / C. O. Frost, P. Gille-Johnson, E. Blomstrand [et al.] // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 2022. – Vol. 82(2). – P. 162–166.
103. Dairo, M. D. Prevalence and determinants of diarrhoea among infants in selected primary health centres in Kaduna North local government area, Nigeria / M. D. Dairo, T. F. Ibrahim, A. T. Salawu. – Text : electronic // Pan African Medical Journal. – 2017. – Oct. 4, vol. 28. – 109. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29515727/> (date of access: 10.08.2026).
104. den Bakker, E. Endogenous markers for kidney function in children: a review / E. den Bakker, R. J. B. J. Gemke, A. Bökenkamp // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2018. – Vol. 55(3). – P. 163–183.

105. Deng, Y. H. The gut-kidney axis in pediatric acute kidney injury: a review of pathophysiological mechanisms and therapeutic frontiers / Y. H. Deng, Q. Liu, X. Q. Luo // *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany). – 2026. – Sep., vol. 41(9). – P. 2753–2765.
106. Diagnostic accuracy of serum cystatin C for pediatric acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / M. Alsabri, M. A. Elkarargy, A. A. Aboali [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2026. – Sep., vol. 41(9). – P. 2825–2839.
107. Diarrhea-Negative Hemolytic Uremic Syndrome Due to Norovirus Infection : SA-PO0057 / E. B. Stickles, L. B. Walden, W. Papazian [et al.]. – Text : electronic // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2025. – Vol. 36(10S). – URL: <https://www.researchgate.net/publication/398198142> (date of access: 10.08.2026).
108. Diarrhoeal disease : fact sheet / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2024. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (date of access: 10.08.2026). – Text : electronic.
109. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / C. J. Murray, T. Vos, R. Lozano [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380(9859). – P. 2197–2223.
110. Early Diagnosis and Prognostic Value of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients / D. Dobilienė, J. Masalskienė, Š. Rudaitis [et al.]. – Text : electronic // *Medicina* (Kaunas). – 2019. – Aug. 20, vol. 55(8). – 506. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434328/> (date of access: 10.08.2026).
111. Early identification of acute kidney injury in children with primary nephrotic syndrome / J. Gao, C. Y. Chen, J. Tu [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2024. – Vol. 26(9). – P. 921–925.
112. Edelstein, C. L. Biomarkers of Kidney Disease / C. L. Edelstein, S. Faubel. – Amsterdam ; Boston : Academic Press, 2011. – 512 p.
113. Effect of kidney function on drug kinetics and dosing in neonates, infants, and children / F. Rodieux, M. Wilbaux, J. N. van den Anker [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2015. – Vol. 54(12). – P. 1183–1204.

114. Endre, Z. H. Acute kidney injury clinical trial design: old problems, new strategies / Z. H. Endre, J. W. Pickering // *Pediatric Nephrology*. – 2013. – Vol. 28(2). – P. 207–217.
115. Epidemiology of acute kidney injury in children: a report from the 26th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) consensus conference / S. M. Sutherland, R. Alobaidi, S. M. Gorga [et al.] ; the ADQI 26 Workgroup // *Pediatric Nephrology*. – 2024. – Vol. 39(3). – P. 919–928.
116. 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 Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. – 2021. – Vol. 32(2). – P. 428–436.
117. Establishment of a normal reference value for serum β 2-microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness / Y. Ikezumi, M. Honda, T. Matsuyama [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*. – 2013. – Vol. 17(1). – P. 99–105.
118. Estimated global and regional causes of deaths from diarrhoea in children younger than 5 years during 2000–21: a systematic review and Bayesian multinomial analysis / R. E. Black, J. Perin, D. Yeung [et al.] // *Lancet Glob. Health*. – 2024. – Vol. 12(6). – P. e919–e928.
119. Estimated global and regional causes of deaths from diarrhoea in children younger than 5 years during 2000–21: a systematic review and Bayesian multinomial analysis / R. E. Black, J. Perin, D. Yeung [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2024. – Vol. 12, iss. 6. – P. e919–e928.
120. Estimation of piperacillin clearance with different glomerular filtration rate formulas in critically ill children / A. Béranger, S. Benaboud, S. Urien [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 87(3). – P. 1275–1281.

121. 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.]. – Text : electronic // PLOS Neglected Tropical Diseases. – 2020. – Jun. 30, vol. 14(6). – e0008375. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603324/> (date of access: 10.08.2026).
122. Etiology, Clinical Profile, and Short-Term Outcome of Children With Acute Kidney Injury / S. Bai, K. N. Moorani, B. Naeem [et al.]. – Text : electronic // Cureus. – 2022. – Vol. 14(2). – e22563. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8958123/> (date of access: 10.08.2026).
123. Evaluation of NAG, NGAL, and KIM-1 as Prognostic Markers of the Initial Evolution of Kidney Transplantation / G. Tabernero, M. Pescador, E. Ruiz Ferreras [et al.]. – Text : electronic // Diagnostics (Basel). – 2023. – May 25, vol. 13(11). – 1843. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10252291/> (date of access: 10.08.2026).
124. Filler, G. Educational review: measurement of GFR in special populations / G. Filler, M. Lee // *Pediatr. Nephrol.* – 2018. – Nov., vol. 33(11). – P. 2037–2046.
125. Foster, C. S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions / C. S. Foster, P. Devarajan // *Pediatric Nephrology*. – 2017. – Vol. 32(3). – P. 377–381.
126. Fraustro, M. An Overview of Pediatric Hemolytic Uremic Syndrome / M. Fraustro, M. Clemente // *Pediatr. Rev.* – 2025. – Jan. 1, vol. 46(1). – P. 3–12.
127. From acute kidney injury to chronic kidney disease in children: maladaptive repair and the need for long-term surveillance - a literature review / Y. H. Deng, Q. Liu, X. Q. Luo. – Text : electronic // *BMC Nephrol.* – 2025. – Aug. 11, vol. 26(1). – 449. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40790474/> (date of access: 10.08.2026).
128. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. 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 // *The Lancet*. – 2018. – Nov. 10, vol. 392(10159). – P. 1736–1788.

129. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. 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 // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2017. – Sep., vol. 17(9). – P. 909–948.
130. GFR estimation using β -trace protein and β 2-microglobulin in CKD / L. A. Inker, H. Tighiouart, J. Coresh [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2016. – Vol. 67(1). – P. 40–48.
131. 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.] // *The Lancet Global Health*. – 2019. – Vol. 7(7). – P. e893–e903.
132. Grubb, A. Human γ -trace. Structure, function and clinical use of concentration measurements / A. Grubb, H. Lofberg // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 1985. – Vol. 45, suppl. 177. – P. 7–13.
133. Hasan, H. R. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), and CRP: a potential biomarker for early prediction of Acute Kidney Injury (AKI) in pediatric male patients / H. R. Hasan, A. C. Y. Al-Fatlawi, Q. M. Al-Obaidy // *Family Medicine & Primary Care Review*. – 2024. – Vol. 26(4). – P. 464–470.
134. Hemoconcentration and predictors in Shiga toxin-producing *E. coli*-hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) / S. Loos, J. Oh, L. Loo [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2021. – Vol. 36(11). – P. 3777–3783.
135. Hoste, E. A. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria / E. A. Hoste, J. A. Kellum // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2006. – Dec., vol. 12(6). – P. 531–537.
136. ISCCM Guidelines on Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy / R. C. Mishra, K. Sodhi, K. C. Prakash [et al.] // *Indian J. Crit. Care Med*. – 2022. – Oct, vol. 26(Suppl. 2). – P. S13–S42.

137. Jana, S. Proficient novel biomarkers guide early detection of acute kidney injury: a review / S. Jana, P. Mitra, S. Roy. – Text : electronic // Diseases. – 2023. – Dec. 30, vol. 11(1). – 8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36648873/> (date of access: 10.08.2026).
138. Jančić, S. G. Glomerular Filtration Rate Assessment in Children / S. G. Jančić, M. Močnik, N. Marčun Varda. – Text : electronic // Children. – 2022. – Dec. 19, vol. 9(12). – 1995. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9776896/> (date of access: 10.08.2026).
139. Kashani, K. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption / K. Kashani, W. Cheungpasitporn, C. Ronco // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2017. – Vol. 55(8). – P. 1074–1089.
140. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney International. – 2024. – Vol. 105(4S). – P. S117–S314.
141. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group // Kidney International Supplements. – 2012. – Vol. 2(1). – P. 1–138.
142. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / P. M. Palevsky, K. D. Liu, P. D. Brophy [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2013. – Vol. 61(5). – P. 649–672.
143. Khandelwal, P. Update on Pediatric Acute Kidney Injury / P. Khandelwal, N. McLean, S Menon // Pediatr. Clin. North Am. – 2022. – Dec., vol. 69(6). – P. 1219–1238.
144. Kidney disease. – Text : electronic // World Health Organization : official website. – 2026. – 20 Apr. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/kidney-disease> (date of access: 10.08.2026).
145. Kopač, M. Acute Kidney Injury in Children: Classification, Recognition and Treatment Principles / M. Kopač. – Text : electronic // Children (Basel). – 2024. – Vol. 11(11). – 1308. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9067/11/11/1308> (date of access: 10.08.2026).

146. Laboratory predictors of acute dialysis in hemolytic uremic syndrome / A. Balestracci, S. M. Martin, I. Toledo [et al.] // *Pediatrics International*. – 2014. – Vol. 56(2). – P. 234–239.
147. Long-Term Kidney Outcomes after Pediatric Acute Kidney Injury / C. H. Robinson, N. Jeyakumar, B. Luo [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2024. – Vol. 35(11). – P. 1520–1532.
148. Long-term outcomes of acute kidney injury in children / A. Schuermans, J. Van den Eynde, D. Mekahli [et al.] // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2023. – Vol. 35(2). – P. 259–267.
149. Maxwell, R. A. Acute Kidney Injury in the Critically Ill / R. A. Maxwell, C. M. Bell // *Surg. Clin. North Am.* – 2017. – Dec., vol. 97(6). – P. 1399–1418.
150. Menez, S. Assessing the health of the nephron in acute kidney injury: biomarkers of kidney function and injury / S. Menez, C. R. Parikh // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2019. – Vol. 28(6). – P. 560–566.
151. Mian, A. N. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children / A. N. Mian, G. J. Schwartz // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2017. – Nov., vol. 24(6). – P. 348–356.
152. 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.]. – Text : electronic // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – Art. 865. – URL: https://www.nature.com/articles/s41598-018-37162-w?error=cookies_not_supported#citeas (date of access: 10.08.2026).
153. Molecular nephrology: types of acute tubular injury / B. D. De Oliveira, K. Xu, T. H. Shen [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2019. – Vol. 15(10). – P. 599–612.
154. New equations to estimate GFR in children with CKD / G. J. Schwartz, A. Muñoz, M. F. Schneider [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2009. – Vol. 20(3). – P. 629–637.
155. 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.] // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2022. – Vol. 31(2). – P. 117–127.

156. Patel, M. Update on prognosis driven classification of pediatric AKI / M. Patel, R. A. Gbadegesin. – Text : electronic // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Oct. 21, vol. 10. – 1039024. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36340722/> (date of access: 10.08.2026).
157. Pediatric acute kidney injury and adverse health outcomes: using a foundational framework to evaluate a causal link / C. Morgan, E. Forest, E. Ulrich [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2024. – Dec., vol. 39(12). – P. 3425–3438.
158. Pediatric acute kidney injury: a syndrome under paradigm shift / A. Kaddourah, R. K. Basu, S. M. Bagshaw [et al.] // *World Journal of Nephrology*. – 2014. – Vol. 3(3). – P. 45–56.
159. Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade / S. K. Sethi, T. Bunchman, R. Chakraborty [et al.] // *Kidney Research and Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 40(1). – P. 40–51.
160. Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Advances / R. Raina, N. Vijayvargiya, A. Khooblal [et al.]. – Text : electronic // *Cells*. – 2021. – Vol. 10(12). – 3580. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8700093/> (date of access: 10.08.2026).
161. Pharmacovigilance of nephrotoxic drugs in neonates: the Pottel method for acute kidney injury detection in ELBW neonates / M. Dumoulin, H. Pottel, D. Mekahli [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2024. – Aug., vol. 39(8). – P. 2525–2532.
162. Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in children with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis / Z. Zou, B. Chen, F. Tang [et al.]. – Text : electronic // *Frontiers in Pediatrics*. – 2023. – Mar. 27, vol. 11. – 1147033. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10083323/> (date of access: 10.08.2026).
163. 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.] // *Journal of Medicine and Life*. – 2022. – Vol. 15(1). – P. 52–57.

164. Progression of acute kidney injury to chronic kidney disease: a prospective cohort study / S. Karmakar, D. Dasgupta, S. Akhtar [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2025. – Vol. 40(10). – P. 3293–3300.
165. Rakhmawati, U. Predictors of mortality in children with acute kidney injury in intensive care unit / U. Rakhmawati, I. K. Murni, D. Rusmawatiningsiyas // *Paediatrica Indonesiana*. – 2019. – Vol. 59, no. 2, march. – P. 92–97.
166. Recent developments in the detection and management of acute kidney injury / J. McCaffrey, A. K. Dhakal, D. V. Milford [et al.] // *Arch. Dis. Child*. – 2017. – Jan., vol. 102(1). – P. 91–96.
167. Recognition and management of acute kidney injury in children / C. Robinson, P. Wong, R. Chanchlani [et al.] // *Paediatr. Child. Health*. – 2026. – Jan. 22, vol. 31(2). – P. 155–173.
168. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life / P. T. Rudd, E. A. Hughes, M. M. Placzek [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 1983. – Vol. 58(3). – P. 212–215.
169. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children / H. Finney, D. J. Newman, H. Thakkar [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2000. – Jan., vol. 82(1). – P. 71–75.
170. Reference values for cystatin C serum concentrations in children / A. Bökenkamp, M. Domanetzki, R. Zinck [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 1998. – Vol. 12(2). – P. 125–129.
171. Reis, F. S. The Use of Cystatin C as a Marker of Glomerular Filtration Rate in Clinical Practice / F. S. Reis, E. David-Neto. – Text : electronic // *Cystatin C and Kidney Stone Disease - Updating Evidence-Based Data and Future Perspectives* / ed. Giovanni Palleschi and Valeria Rosse. – 2025. – 13 March. – URL: <https://www.intechopen.com/chapters/1203149> (date of access: 10.08.2026).
172. Ricci, Z. Kidney diseases beyond nephrology: intensive care / Z. Ricci, C. Ronco // *Nephrol. Dial Transplant*. – 2009. – Feb., vol. 24(2). – P. 391–395.

173. Risk factors and occurrence of chronic kidney disease following acute kidney injury in Children / M. Jan, M. Ashraf, R. A. Baba [et al.] // *Annals of African Medicine*. – 2022. – Vol. 21(4). – P. 366–370.
174. 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. – Sep. 25, vol. 33(9). – P. 1183–1189.
175. Romejko, K. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) / K. Romejko, M. Markowska, S. Niemczyk. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Jun. 21, vol. 24(13). – 10470. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10341718/> (date of access: 10.08.2026).
176. Rotavirus-related systemic diseases: clinical manifestation, evidence and pathogenesis / Z. Dian, Y. Sun, G. Zhang // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2021. – Sep., vol. 47(5). – P. 580–595.
177. Ruzgienė, D. The relevance of acute kidney injury in dehydrated children / D. Ruzgienė, E. Viršilas, A. Jankauskienė. – Text : electronic // *Frontiers in Pediatrics*. – 2025. – Dec. 9, vol. 13. – 1698954. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12722444/> (date of access: 10.08.2026).
178. Sahay, M. The Ongoing Saga of Acute Kidney Injury Associated with Gastroenteritis in Developing World / M. Sahay // *Indian Journal of Nephrology*. – 2024. – Vol. 34(4). – P. 279–281.
179. Sandokji, I. Biomarkers for acute kidney injury in children - where are we now? / I. Sandokji, J. H. Greenberg // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2023. – Vol. 35(2). – P. 245–250.
180. Schwartz, G. J. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease / G. J. Schwartz, S. L. Furth // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Nov., vol. 22(11). – P. 1839–1848.
181. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Children: Incidence and Outcomes / M. A. Shalaby, K. A. Alhasan, I. A. Sandokji [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Nov. 8, vol. 13(22). – 6720. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39597864/> (date of access: 10.08.2026).

182. Shams, S. Prevalence of enteric adenovirus and co-infection with rotavirus in children under 15 years of age with gastroenteritis in Qom, Iran / S. Shams, J. Tafaroji, M. Aghaali [et al.] // Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench. – 2022. – Vol. 15(3). – P. 256–262.
183. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review / A. Joseph, A. Cointe, P. Mariani Kurkdjian [et al.]. – Text : electronic // Toxins (Basel). – 2020. – Jan. 21, vol. 12(2). – 67. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7076748/> (date of access: 10.08.2026).
184. 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. – Vol. 62(3). – P. 595–603.
185. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children / F. Fang, X. Hu, X. Dai [et al.]. – Text : electronic // Crit. Care. – 2018. – Oct. 10, vol. 22(1). – 256. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305134/> (date of access: 10.08.2026).
186. Subclinical Kidney Injury Is Caused By A Moderate Single Inflammatory Event / M. W. Heinzl, M. Resl, C. Klammer [et al.] // Shock. – 2022. – Vol. 58(1). – P. 14–19.
187. Subphenotypes in acute kidney injury: a narrative review / S. T. Vaara, P. K. Bhatraju, N. L. Stanski [et al.]. – Text : electronic // Crit. Care. – 2022. – Aug. 19, vol. 26(1). – 251. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9389711/> (date of access: 10.08.2026).
188. 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. – Vol. 21(2). – P. e52–e106.
189. Thompson, L. E. Endogenous markers of kidney function and renal drug clearance processes of filtration, secretion, and reabsorption / L. E. Thompson, M. S. Joy. – Text : electronic // Curr. Opin. Toxicol. – 2022. – Sep., vol. 31. – 100344. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9910221/> (date of access: 10.08.2026).

190. Uber, A. M. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes / A. M. Uber, S. M. Sutherland // *Pediatr. Nephrol.* – 2020. – Feb., vol. 35(2). – P. 213–220.
191. uNGAL Predictive Value for Serum Creatinine Decrease in Critically Ill Children / C. Gavrilovici, C. P. Duşa, C. T. Mihai [et al.]. – Text : electronic // *Healthcare (Basel)*. – 2022. – Aug. 19, vol. 10(8). – 1575. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36011231/> (date of access: 10.08.2026).
192. Urine Biomarkers of Kidney Tubule Health, Injury, and Inflammation are Associated with Progression of CKD in Children / J. H. Greenberg, A. G. Abraham, Y. Xu [et al.] ; CKD Biomarkers Consortium // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2021. – Vol. 32(10). – P. 2664–2677.
193. Use of synthetic oligonucleotides as hybridization probes: isolation of cloned cDNA sequences for human beta 2-microglobulin / S. V. Suggs, R. B. Wallace, T. Hirose [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. – 1981. – Nov., vol. 78(11). – P. 6613–6617.
194. Uy, J. V. A meta-analysis on the use of Renal Angina Index versus Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) renal biomarker in predicting acute kidney injury in critically ill pediatric patients / J. V. Uy, R. G. Cipriano. – Quezon City : Philippine Children's Medical Center, 2024. – (Resident Research Output).
195. Vaidya, V. S. Biomarkers of acute kidney injury / V. S. Vaidya, M. A. Ferguson, J. V. Bonventre // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 463–493.
196. Weight-based determination of fluid overload status and mortality in pediatric intensive care unit patients requiring continuous renal replacement therapy / D. T. Selewski, T. T. Cornell, R. M. Lombel [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2011. – Jul., vol. 37(7). – P. 1166–1173.
197. Women and kidney disease: reflections on World Kidney Day 2018 / G. B. Piccoli, M. Alrukhaimi, Z. H. Liu [et al.] // *Kidney International*. – 2018. – Vol. 93(2). – P. 278–283.
198. Wong, C. S. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and the hemolytic-uremic syndrome / C. S. Wong, L. K. Pickering, P. I. Tarr // *New England Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 389(26). – P. 2605–2619.

199. Wong, W. Shiga Toxin Producing Escherichia coli Infections and Associated Haemolytic Uraemic Syndrome in New Zealand Children: Twenty Three Years of Epidemiology and Clinical Observations / W. Wong. – Text : electronic // Int. J. Pediatr. Res. – 2021. – Vol. 8. – 085. – URL: <https://clinmedjournals.org/articles/ijpr/international-journal-of-pediatric-research-ijpr-8-085.php?jid=ijpr> (date of access: 10.08.2026).
200. Xu, J. Y. The value of NGAL and KIM-1 detection in clinical diagnosis of sepsis with acute kidney injury in children / J.Y. Xu, H.Y. Zhu, J. Xu // Fudan University Journal of Medical Sciences. – 2021. – Vol. 48(1). – P. 82–90.
201. Zoja, C. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction / C. Zoja, S. Buelli, M. Morigi // Pediatr. Nephrol. – 2010. – Nov., vol. 25(11). – P. 2231–2240.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКИ – acute kidney injury (острое повреждение почек, ОПП)
- $\alpha 1M$ – $\alpha 1$ -микроглобулин мочи
- БКИ – бактериальная кишечная инфекция
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГУС – гемолитико-уремический синдром
- ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
- КД – койко-день
- Кр – креатинин сыворотки
- МНО – международное нормализованное отношение
- ОАК – общий анализ крови
- ОБ – общий белок сыворотки
- ОБП – острая болезнь почек
- ОКИ – острая кишечная инфекция
- ОНП – органное (структурное) поражение нефронов
- ОПП – острое повреждение почек
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РПГА – реакция пассивной гемагглютинации
- РФ – Российская Федерация
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СРБ – С-реактивный белок
- СТЕС (STEC) – Шига-токсин-продуцирующая *Escherichia coli*
- ТК – тубулоинтерстициальный комплекс
- УО – ударный объём сердца
- ФОПП – функциональное (преренальное) острое повреждение почек
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- GBD – Global Burden of Disease
- MIS-C – мультисистемный воспалительный синдром у детей