

На правах рукописи

**Киричѐк Евгения Юрьевна**

**ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК  
ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Барнаул

2022

Работа выполнена на кафедре педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Выходцева Галина Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Мартынович Наталья Николаевна** - доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», центр Орфанных заболеваний детей и подростков, руководитель;

**Васюнин Александр Васильевич** - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры инфекционных болезней педиатрического факультета.

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита состоится «    » 2023 г. в    часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.01 при ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. (391) 212-53-94.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России: <https://krasgmu.ru>.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Учёный секретарь

диссертационного совета 21.2.013.01,  
кандидат медицинских наук, доцент

**Богвилене Яна Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** На современном этапе острые кишечные инфекции (ОКИ) среди детской инфекционной патологии стабильно остаются одной из самых важных, широко обсуждаемых и актуальных проблем здравоохранения во всем мире (Лобзин Ю.В., Коновалова Л.Н., 2017; Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., 2019; Васюнин А.В., Варенникова В.В., 2019; Гребёнкина Е.Ю., Усенко Д.В., 2020; Чугунова О.Л., Гребёнкина Е.Ю., 2021; Кравченко И.Э., 2021; Florez I.D., Niño-Serna L.F., 2020; Freedman S.B., Xie J., 2020).

По официальным данным, ежегодно на территории России регистрируется около 0,5 миллиона ОКИ у детей, преимущественно раннего возраста (Николаева С.В., Горелов А.В., 2019; Гладышева М.А., Мартынович Н.Н., 2018; Николаева С.В., Усенко Д.В., 2019; Чугунова О.Л., Гребёнкина Е.Ю., 2021).

Развитие синдрома эксикоза организма при ОКИ является частой причиной вовлечения в патологический процесс почек. Снижение объема циркулирующей крови из-за дегидратации, вызванной рвотой и диареей, приводит к ишемии коркового слоя почки и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (Гребёнкина Е.Ю., Усенко Д.В., 2020; Чугунова О.Л., Гребенкина Е.Ю., 2021). Патогенетической основой патологии почек при вирусных инфекциях является прямое действие возбудителя болезни с непосредственным повреждением клубочковых и канальцевых структур, и опосредованным формированием иммунных комплексов в результате развития иммунопатологических реакций. При инфекционных процессах бактериальной этиологии немаловажными факторами в патогенезе патологического процесса являются эндотоксины бактерий (Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 2021; Зарубина В.А., Самодова О.В., 2019; Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д., 2020; Гребёнкина Е.Ю., Усенко Д.В., 2020).

Важности своевременной специфической диагностики острого повреждения почек (ОПП), оценки его степени выраженности при различных патологических состояниях в настоящее время уделено недостаточно внимания. Исходами ОПП, характеризующегося полиэтиологичностью, могут быть полное выздоровление,

выздоровление с дефектом (формирование хронической болезни почек (ХБП)), и терминальная почечная недостаточность. Таким образом, пациенты, перенесшие ОПП различной степени выраженности, относятся к группе высокого риска ХБП (Мартынович Н.Н., Прокопьева О.В., 2007, 2008; Смирнов А.В., 2009, 2015; Чугунова О.Л., Амергулова С.Б., 2017).

Вовлечение в патологический процесс почек и ранняя диагностика ОПП в современной педиатрии является одной из актуальных проблем здравоохранения. Определение биомаркеров раннего ренального повреждения имеет важное значение в определении терапевтической тактики, оценки ее эффективности, в снижении тяжести заболевания и частоты летального исхода (Мартынович Н.Н., Прокопьева О.В., 2007, 2008; Веснина Ж.В., 2018; Парфенчик И.В., Кацер Д.С., Ланец М.П., 2018; Шутов А.М., Ефремова Е.В., 2021; Чугунова О.Л., Амергулова С.Б., 2017; Чугунова О.Л., Гребёнкина Е.Ю., 2021).

Для ранней диагностики ОПП среди разработанных биомаркеров почечного повреждения используют нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин – NGAL (Королев В.А., Молчанов В.И., 2017; Чугунова О.Л., Сафина А.И., Эмирова Х.М., 2018; Гребёнкина, Д.В. Усенко, 2020).

В этой связи изучение состояния функции почек и уровня NGAL плазмы крови при ОКИ, протекающих с развитием токсикоза с эксикозом, у детей является актуальной проблемой для оптимизации подходов к диагностике и тактике диспансерного наблюдения.

**Степень разработанности темы.** Данные исследований, представленных в литературе, свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс почек при ряде заболеваний, в том числе инфекционных (Савенкова Н.Д., Панков Е.А, 2015; Трошина А.А. 2017; Гребёнкина Е.Ю., Усенко Д.В., 2020; Карпович Г.С., Васюнин А.В., 2020; Николаев А.О., Настаушева Т.Л., 2022).

ОКИ в педиатрии остаются актуальной проблемой в здравоохранении во всем мире и одним из самых значимых и широко обсуждаемых вопросов инфекционной патологии (Лобзин Ю.В., Коновалова Л.Н., 2016; Лобзин Ю.В., Горелов А.В., 2020; Чугунова О.Л., Гребёнкина Е.Ю., 2021; Кравченко, И.Э., 2021).

Вовлечение в патологический процесс почек остается одной из малоизученных сторон патогенеза ОКИ у детей (Яушева Е.А., Вешкина Т.И., 2019; Ю. Гребёнкина, Д.В. Усенко, 2020; Чугунова О.Л., Гребёнкина Е.Ю., 2021).

Среди разработанных наукой в последние годы новых белков-биомаркеров почечного повреждения одним из наиболее ранних и перспективных маркёров является NGAL (Насонова С.Н., Жиров И.В, 2019; Миронова С.А., Юдина Ю.С., 2018; Шутов А.М., Ефремова Е.В., 2021 Королев В.А., Молчанов В.И., 2017; Чугунова О.Л., Сафина А.И., Эмирова Х.М., 2018; Гребёнкина, Д.В. Усенко, 2020).

Известно, что повышенная секреция биомаркера NGAL при развитии ОПП происходит различными тканями и клетками организма (селезенка, гепатоциты, иммунные клетки, тубулярные ренальные клетки, хондроциты, белая жировая ткань, клетки простаты и матки, дыхательного и пищеварительного тракта) (Смирнов А.В., Добронравов В.А., 2015; Еремеева А.В., Длин В.В., 2018). Лучше всего экспрессия NGAL изучена как биомаркер повреждения патологий почек. Результаты определения уровня NGAL при других заболеваниях необходимо интерпретировать с осторожностью в связи с тем, что наблюдаемые неопластические процессы или сами по себе нарушения функции почек проводят к повышению уровня NGAL и, таким образом, могут исказить интерпретацию результатов обследования (ЗАО «БиоХимМак» к набору Human NGAL ELISA TEST KIT).

Повышение уровня NGAL в крови происходит при ишемии ренальной паренхимы, ее поражении нефротоксическими соединениями является маркерами тубулярного повреждения, предшествующего в течение даже нескольких дней падению ренальной функции и повышению уровня, традиционно определяемого сывороточного креатинина, свидетельствующего уже о наступившей гломерулярной дисфункции. Концентрация системного пула NGAL в сыворотке крови повышается при снижении фильтрационной функции почек и возросшей реабсорбции данного белка в проксимальных канальцах в результате повреждения почек и повышения синтеза маркера во всех тканях организма. В

литературе представлено достаточно данных, что при развитии тубулярной дисфункции повышение уровня s-NGAL происходит в 7-15 раз. Таким образом, раннее определение уровня NGAL позволит своевременно выявлять пациентов еще на субклинической стадии ОПП, имеющих риск развития клинической ОПП, и, соответственно, тяжелого и неблагоприятного течения и исхода патологического процесса (Смирнов А.В., Добронравов В.А., 2015; Shang W., Wang Z., 2017; Ивкин А.А., Корнелюк Р.А., 2019; Малярчиков А.В., Шаповалов К. Г., 2021; Вельков В.В., 2015; Гребёнкина Е.Ю., Усенко Д.В., 2020).

**Цель исследования.** Оптимизация подходов к диагностике повреждения почек при острых кишечных инфекциях, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом, и диспансеризации у детей.

В соответствии с поставленной целью были определены следующие **задачи исследования:**

1. Представить клинико-лабораторную характеристику ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, у детей в возрастных группах от 2 месяцев до 6 лет и с учетом этиологического фактора в условиях Алтайского края.
2. Обозначить основные проявления почечных нарушений при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени.
3. Оценить показатели СКФ у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, для выделения стадий острого повреждения почек у пациентов с нарушенной СКФ.
4. Провести анализ изменений показателей NGAL плазмы крови у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени.

**Научная новизна.** Впервые представлены комплексные данные об особенностях повреждения почек и показателях NGAL плазмы крови у детей при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени.

Определение в плазме крови раннего биомаркера повреждения почек NGAL (человеческого липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой) в первые дни болезни у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, позволяет на современном уровне на ранних сроках

диагностировать повреждение почек до лабораторных проявлений гломерулярной дисфункции и определить сроки и тактику дальнейшего диспансерного наблюдения.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Практическую ценность имеют данные об особенностях почечного повреждения и показателях NGAL плазмы крови детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, что важно в плане целесообразности подходов к диагностике и дальнейшего наблюдения за реконвалесцентами ОКИ.

Показана необходимость контроля NGAL плазмы крови при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, у детей для ранней диагностики развития повреждения почек.

Результаты проведённого исследования могут использоваться в практической деятельности педиатрами, нефрологами и инфекционистами как стационарного, так и поликлинического звена.

Также основные результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии с курсом дополнительного образования (ДПО) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ) в разделе «Инфекционные болезни у детей», в практику инфекционной больницы Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Барнаул (КГБУЗ «АККЦОМД»).

**Методология и методы исследования.** Методологической основой для проведения работы явилось использование отечественных и зарубежных работ специалистов в области педиатрии, инфектологии и нефрологии, а также материалы, полученные в ходе собственного исследования на базе КГБУЗ «АККЦОМД», на базе инфекционной больницы, отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии и Краевого государственного бюджетного

учреждения здравоохранения «Городская больница № 12, г. Барнаул» (КГБУЗ «ГБ № 12»), на базах детского инфекционного отделения № 1 и детского инфекционного отделения № 2.

Предмет исследования – ОКИ и ОПП. Объект исследования – дети с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом. Критерии включения – дети в возрасте от 2 месяцев до 6 лет, которые имели клинико-лабораторные проявления ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом, поступавшие в первые три дня от начала заболевания; пациенты без отягощенного преморбидного фона, с наличием результатов общеклинического обследования, биохимического анализа крови, уровня NGAL плазмы крови. Обследование и включение пациентов в основную группу исследования проводилось при наличии подписанного информированного согласия законных представителей детей на участие в исследовании. Критериями исключения служили: отказ от участия в исследовании, наличие сопутствующей патологии, пациенты с недостаточным объёмом обследования.

Опираясь на цели и задачи, в работе были использованы следующие методы исследования – аналитический, клинический, анамнестический, лабораторный и метод статистического анализа.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, регистрируется мочевого синдром с высокой частотой протеинурии независимо от степени токсикоза с эксикозом, возраста пациентов, этиологии, а также повышение уровня сывороточного креатинина.

2. Выявленные особенности мочевого синдрома при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, сочетаются с нарушением СКФ и развитием острого повреждения почек.

3. Уровень биомаркера NGAL плазмы крови у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, зависит от сроков госпитализации, продолжительности периода диареи и степени кишечного токсикоза с эксикозом.



**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность диссертационного исследования подтверждают: комплексный подход к обследованию пациентов, а именно: клиническое и лабораторное обследование, а также статистическая обработка полученных данных посредством непараметрических методов и других методов доказательной медицины.

Расчёты проведены с применением адекватных статистических методов обработки полученных данных при помощи пакета прикладных программ «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США), с учётом особенностей выборки (тест Шапиро-Уилка, U – критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, коэффициент корреляции Спирмена), многомерный регрессионный анализ проведен с помощью программы SigmaPlot 12.5 (SystatSoftware, 2011); вклад отдельных предикторов определялся величиной статистики Вальда (Waldchi-square), и величиной стандартизированного коэффициента регрессии (Estimate), что свидетельствует о высокой степени достоверности представленных результатов.

Утверждение (апробация) научно-исследовательской работы состоялось 29.09.2021 г. на заседании экспертного научного совета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

**Публикации результатов работы.** По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

**Личный вклад автора.** На основании проведенного динамического наблюдения за детьми с ОКИ была проведена оценка клинико-лабораторных проявлений ОКИ, протекающих с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, у детей в период активности патологического процесса. Результаты представлены в материалах научно-исследовательской работы (НИР), получены, проанализированы и обработаны автором лично.

Самостоятельно автором был проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме, представленной в НИР. Проведен статистический анализ полученных данных с учётом особенностей выборки, представлены

результаты исследования с обсуждением, сформулированы выводы практические рекомендации. В процессе проведения исследования на основании полученных результатов опубликованы печатные работы. Оформлена диссертация и автореферат.

**Объём и структура диссертации.** Объём диссертации составляет 263 страниц научно-исследовательской работы (НИР), включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Список источников цитируемой литературы состоит из 238 работ, из них 162 отечественных и 76 зарубежных авторов. Работа содержит 73 таблицы, 38 диаграмм, 7 рисунков.

Работа выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации АААА-А17-117022850160-9.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**В первой главе** работы изложен обзор литературы отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме изучения вовлечения в патологический процесс почек при различных нозологиях, показана актуальность ОКИ у детей на современном этапе, что связано с их широкой распространённостью и частотой заболеваемости. В литературе представлены данные о причинах ОПП, продемонстрированы возможности своевременной специфической диагностики ОПП. Изложены данные о патогенезе поражения почек при инфекционных заболеваниях, в том числе при ОКИ. Вопрос вовлечения в патологический процесс почек остается одной из малоизученных сторон патогенеза ОКИ у детей, что подтверждает актуальность темы исследования и необходимость проведения исследований в данном направлении.

**Во второй главе** работы представлены материалы и методы исследования.

**В третьей главе** изложены результаты комплексного обследования детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени.

У 72 детей, включенных в исследование, ОКИ сопровождались развитием токсикоза с эксикозом I степени, у 63 детей – развитием токсикоза с эксикозом II степени. Всем детям, включенным в исследование, проведена оценка клинико-лабораторных проявлений ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, в возрастных группах и в группах в зависимости от этиологической структуры.

У детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I степени, вирусная этиологии заболевания преобладала ( $p=0,001$ ) и была зарегистрирована у 44 (61 %) пациентов, ОКИ бактериальной этиологии зарегистрирована у 12 (17 %) детей, у 16 (22 %) детей зарегистрирована вирусно-бактериальная микст-инфекция.

Анализ клинических проявлений ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I степени, в условиях Алтайского края у детей показал, что лихорадочный период был статистически значимо более длительным в группе детей до 1 года ( $p=0,023$ ). Кратность рвоты статистически значимо чаще регистрировалась у пациентов в группах до 1 года ( $p=0,030$ ) и с 3 до 6 лет ( $p=0,003$ ). Длительность периода диареи также преобладала у пациентов в группе до 1 года ( $p_{1-2}=0,017$ ;  $p_{1-3}=0,001$ ). Длительность интоксикационного периода была статистически значима в группах детей до 1 года и с 1 года до 3 лет ( $p_{1-3}=0,002$ ;  $p_{2-3}=0,006$ ). Длительность периода диареи преобладала у пациентов, переносивших ОКИ вирусной этиологии ( $p=0,044$ ).

Анализ клинических проявлений и результаты оценки показателей общего белка, натрия плазмы крови и уровня гематокрита у детей с ОКИ, сопровождающиеся развитием токсикоза с эксикозом I степени, показали, что ОКИ по изотоническому типу протекали у 44 (61 %) детей, по воддефицитному типу – у 4 (6 %) детей, по соледефицитному типу – у 24 (33 %) обследованных.

Оценка показателей мочевого осадка у детей с ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I степени, свидетельствовала о наличии изменений в виде протеинурии у 39 (54 %) пациентов, микрогематурии у 6 (8 %) пациентов. При этом среди детей с ОКИ, протекающих с развитием токсикоза с эксикозом I степени, достоверно чаще регистрировалась протеинурия ( $p_{1-2}=0,00001$ ).

Оценка мочевого осадка показала высокую частоту протеинурии, зарегистрированной у детей во всех возрастных группах и независимо от этиологической структуры при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I степени, что может свидетельствовать о развитии нефропатии.

Повышение уровня креатинина плазмы крови зарегистрировано у 12 (17 %) детей. Статистически значимо чаще повышение уровня креатинина плазмы крови зарегистрировано среди детей вирусной этиологии ( $p_{1-3}=0,026$ ). Гипокалиемия отмечалась у 15 (21 %) детей. Повышения уровня калия плазмы крови среди детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I степени, не зарегистрировано.

СКФ была рассчитана по формуле Schwartz [Schwartz G.J., Langford D.J., 1984; Schwartz G.J., Munoz A., 2009; Смирнов А.В., 2015; Чугунова, О.Л., 2018]: клиренс креатинина  $C_{Cr} = L/Scr \times K$ , где  $Scr$  – креатинин сыворотки (мг/дл),  $L$  – рост (см),  $K$  – коэффициент, равный 0,45 – для доношенных детей до 1 года; 0,33 – для недоношенных детей до 1 года; 0,55 – для детей в возрасте до 12 лет и девочек в возрасте 1-18 лет; 0,7 – для подростков мужского пола с 13 лет.

Снижение СКФ зарегистрировано у 37 (51 %) детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I степени, в возрастной группе до 1 года у 10 (63 %) пациентов, в группе детей с 1 года до 3 лет у 14 (47 %) пациентов, в группе детей с 3 до 6 лет у 13 (50 %) пациентов. Снижение СКФ среди детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I степени, вирусной этиологии зарегистрировано у 26 (59 %) пациентов, среди детей с ОКИ бактериальной этиологии у 6 (50 %) пациентов, среди детей с ОКИ вирусно-бактериальной этиологии у 5 (31 %) пациентов.

С учётом того, что часть детей получали инфузионную терапию, диурез не у всех детей был показателен.

Согласно модифицированной детской шкале pRIFLE, выделены следующие стадии ОПП у детей с нарушенной СКФ при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I степени: стадия риска (risk-R) у 17 (24 %) пациентов, стадия повреждения (injury-I) у 20 (28 %) пациентов. Стадии недостаточности (failure-F) и полной потери функции почек (loss-L) ОПП среди пациентов с ОКИ, протекающими с развитием токсикоза с эксикозом I степени, не зарегистрированы. Статистически значимо чаще стадия повреждения (injury-I) ОПП регистрировалась среди детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I степени, в возрастной группе детей до 1 года ( $p=0,047$ ) (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота регистрации стадий ОПП у детей с нарушенной СКФ при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I степени, в группах в зависимости от этиологической структуры, (абс., %)

Стадия ОПП	Этиология					
	Вирусная ОКИ (1), n=44	p*	Бактериальная ОКИ (2), n=12	p**	Вирусно-бактериальная ОКИ (3), n=16	p***
1. Риска (risk-R)	14 (32 %)	0,149	1 (8 %)	0,192	2 (13 %)	1,000
2. Повреждения (injury-I)	12 (27 %)	0,479	5 (42 %)	0,738	3 (19 %)	0,231
3. Недостаточности (failure-F)	0 (0 %)		0 (0 %)		0 (0 %)	
4. Полная потеря функции почек (loss-L)	0 (0 %)		0 (0 %)		0 (0 %)	

Примечание:

\* - уровень статистической значимости различий между детьми в группах с ОКИ вирусной и бактериальной этиологии,

\*\* - уровень статистической значимости различий между детьми в группах с ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии,

\*\*\*- уровень статистической значимости различий между детьми в группах с ОКИ бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии.

У детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени, вирусная этиологии заболевания преобладала ( $p=0,007$ ) и была зарегистрирована у 28 (44 %) пациентов, ОКИ бактериальной этиологии зарегистрирована у 13 (21 %) ребенка, у 22 (35 %) детей зарегистрирована вирусно-бактериальная микст-инфекция.

Анализ клинических проявлений ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом II степени, в условиях Алтайского края у детей показал, что длительность лихорадочного периода преобладала в группе детей до 1 года ( $p=0,051$ ). Кратность рвоты статистически значимо чаще регистрировалась у пациентов до 1 года ( $p=0,005$ ) и с 3 до 6 лет ( $p=0,034$ ). Длительность диареи преобладала в группе детей с 1 года до 3 лет ( $p=0,041$ ). Кратность рвоты преобладала в группе детей с ОКИ вирусно-бактериальной этиологии ( $p_{3-1}=0,048$ ).

Анализ клинических проявлений и результаты оценки показателей общего белка, натрия плазмы крови и уровня гематокрита у детей с ОКИ, сопровождающихся развитием токсикоза с эксикозом II степени, показали, что ОКИ протекали по изотоническому типу эксикоза у 45 (71 %) детей, по водodefицитному типу – у 3 (5 %) детей, по солedefицитному типу – у 15 (24 %) обследованных.

Оценка показателей мочевого осадка у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени, свидетельствовала о наличии изменений в виде протеинурии у 23 (37 %) пациентов, микрогематурии у 3 (5 %) пациентов. Среди детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени, достоверно чаще регистрировалась протеинурия ( $p=0,00001$ ).

Таким образом, оценка мочевого осадка показала высокую частоту протеинурии, зарегистрированную у детей во всех возрастных группах и независимо от этиологической структуры при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом II степени, что может свидетельствовать о развитии нефропатии.

Среди детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени, повышение уровня мочевины зарегистрировано у 15 (24 %) детей, повышение уровня креатинина плазмы крови зарегистрировано у 23 (37 %) детей. При этом статистически значимо чаще повышение уровня креатинина плазмы крови регистрировалось в группе детей до 1 года ( $p_{1-2}=0,013$ ;  $p_{1-3}=0,006$ ). Повышения уровня калия плазмы крови детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени, не зарегистрировано.

Снижение СКФ зарегистрировано у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени, у 44 (70 %) детей, в возрастной группе до 1 года у 19 (79 %) пациентов, в группе детей с 1 года до 3 лет у 8 (44 %) пациентов, в группе детей с 3 до 6 лет у 17 (81 %) пациентов. Снижение СКФ среди детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени, вирусной этиологии зарегистрировано у 18 (64 %) пациентов, среди детей с ОКИ бактериальной этиологии у 10 (77 %) пациентов, среди детей с ОКИ вирусно-бактериальной этиологии у 16 (73 %) пациентов.

Согласно модифицированной детской шкале *rRIFLE*, выделены следующие стадии ОПП у детей с нарушенной СКФ при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом II степени: стадия риска (*risk-R*) у 13 (21 %) пациентов, стадия повреждения (*injury-I*) у 27 (43 %) пациентов, стадия недостаточности (*failure-F*) у 4 (6 %) пациентов. Стадия полной потери функции почек (*loss-L*) ОПП среди пациентов с ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом II степени, не зарегистрирована. Статистически значимо чаще стадия повреждения (*injury-I*) ОПП регистрировалась среди детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени, в возрастных группах до 1 года и с 3 до 6 лет ( $\varphi_{1-2}=0,146$ ,  $p_{1-2}=0,024$ ;  $\varphi_{2-3}=0,138$ ,  $p_{2-3}=0,043$ ) (Таблица 2).

Сравнительный анализ медианных значений лабораторных данных у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, в зависимости от степени КТЭ показал, что уровень креатинина плазмы крови оказался статистически значимо выше ( $p=0,007$ ) и статистически значимо чаще повышение показателя ( $p=0,011$ ) регистрировалось у пациентов с ОКИ,

протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени. Уровень СКФ статистически значимо ниже уровень зарегистрирован у пациентов с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза и эксикозом II степени ( $p=0,0003$ ). Статистически значимо чаще снижение СКФ регистрировалось в группе детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза и эксикозом II степени ( $p=0,035$ ).

Таблица 2 – Частота регистрации стадий ОПП у детей с нарушенной СКФ при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом II степени, в возрастных группах (абс., %)

Стадия ОПП	Возраст					
	Дети до 1 года (1), n=24	p*	Дети с 1 года до 3 лет (2), n=18	p**	Дети с 3 до 6 лет (3), n=21	p***
1. Риска (risk-R)	2 (8 %)	0,118	5 (28 %)	0,121	6 (29 %)	1,000
2. Повреждения (injury-I)	13 (54 %)*	<b>0,024</b>	3 (17 %)	1,000	11 (52 %)**	<b>0,043</b>
3. Недостаточности (failure-F)	4 (17 %)	0,122	0 (0 %)	0,122	0 (0 %)	
4. Полной потери функции почек (loss-L)	0 (0 %)		0 (0 %)		0 (0 %)	

Примечание:

\* - уровень статистической значимости различий между детьми в возрастных группах до 1 года и 1 года до 3 лет,

\*\* - уровень статистической значимости различий между детьми в возрастных группах до 1 года и 3 до 6 лет,

\*\*\*- уровень статистической значимости различий между детьми в возрастных группах с 1 года до 3 лет и 3 до 6 лет.

Среди выделенных стадий ОПП, согласно модифицированной детской шкале pRIFLE, статистически значимо чаще стадия недостаточности (failure-F) ОПП регистрировалась среди детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени ( $\varphi_{1-2}=0,0,35$ ,  $p_{1-2}=0,045$ ).

**В четвертой главе** представлены результаты уровня NGAL плазмы крови у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом, и результаты проведенного корреляционного анализа по Спирмену между концентрацией



NGAL плазмы крови и количественными факторами-предикторами проявлений ОКИ, протекающих с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, у детей между отдельными клиническими проявлениями и лабораторными показателями.

Сравнительный анализ уровня NGAL показал, что в группе детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом, уровень показателя составил 11,08 [6,77; 17,60] нг/мл и оказался достоверно выше чем, у детей группы контроля – 7,88 [6,32; 11,25] нг/мл ( $U_{1-2}=508,5$ ;  $p=0,036$ ).

Медианное значение NGAL плазмы крови у обследованных детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I степени, составило 8,31 [4,88; 12,72] нг/мл. Медианное значение NGAL плазмы крови у обследованных детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени, составило 13,47 [7,74; 19,55] нг/мл. Сравнительный анализ медианных значений NGAL плазмы крови показал, что в группе детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени, уровень оказался достоверно выше ( $p_{1-2}=0,030$ ).

В литературе представлены данные об отсутствии корреляционной связи между выраженностью клинических признаков ОКИ (высота лихорадки, кратность стула и рвоты) и показателями мочевины и креатинина плазмы крови у детей раннего возраста при развитии ОПП [Парфенчик И.В., 2018].

Проведенный корреляционный анализ по Спирмену между концентрацией NGAL плазмы крови и 38 количественными факторами-предикторами проявлений ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, у детей показал наличие корреляционной связи между отдельными клиническими проявлениями и лабораторными показателями. Уровень NGAL положительно коррелирует с днем госпитализации ( $p=0,026$ ), степенью КТЭ ( $p=0,028$ ), длительностью периода диареи в период амбулаторного наблюдения ( $p=0,050$ ), общей длительностью периода диареи ( $p=0,040$ ). Среди клинических факторов-предикторов проявления ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I степени, у детей уровень NGAL отрицательно коррелирует с продолжительностью рвоты в период амбулаторного наблюдения ( $p=0,012$ ), общей кратностью диареи (амбулаторная и стационарная) ( $p=0,039$ ). Среди

клинических факторов-предикторов проявления ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом II степени, у детей уровень NGAL плазмы крови положительно коррелирует с днем болезни на момент поступления ( $p=0,001$ ), длительностью диареи в период амбулаторного наблюдения ( $p=0,005$ ), общей длительностью периода диареи (амбулаторная и стационарная) ( $p=0,002$ ), отрицательно коррелирует с продолжительностью периода рвоты в период амбулаторного наблюдения ( $p=0,007$ ).

**В пятой главе** работы представлен алгоритм определения возможного повышения концентрации уровня NGAL плазмы крови у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом. Из 38 количественных факторов-предикторов проявлений заболевания у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом, на основании многомерного регрессионного анализа выявлены 10 наиболее значимых показателей. На основании полученных данных была составлена математическая модель прогнозирования повышения NGAL плазмы крови у пациентов с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом, с эффективностью прогнозирования до 74 %. Кривая AUC при выполнении ROC-анализа для определения предиктивного значения изменения уровня NGAL плазмы крови составила 0,803, что говорит о высокой качественности модели), при этом чувствительность составила 74 %, специфичность – 85 % (Рисунок 1).

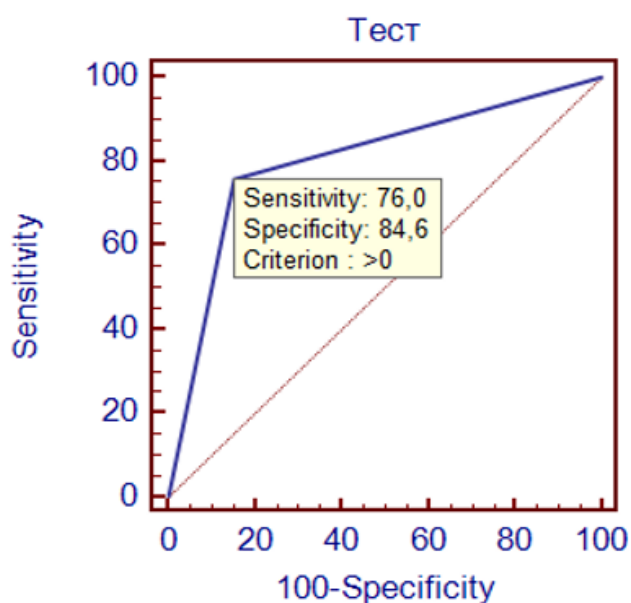


Рисунок 1 – ROC-кривая, характеризующая качество предложенной математической модели прогнозирования повышения NGAL плазмы крови у пациентов с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом

Таким образом, раннее определение уровня NGAL позволит своевременно выявлять пациентов еще на субклинической стадии ОПП, имеющих риск развития клинической ОПП.

Для предотвращения развития ХБП алгоритм динамического наблюдения за пациентами с ОКИ, перенесшими ОПП, требует оценки функции почек при выписке. В случае сохранения почечной дисфункции – обследование и лечение в нефрологическом отделении. При стабилизации функции почек при выписке пациента на амбулаторном этапе необходим лабораторный контроль мочевого осадка, функции почек с включением определения креатинина плазмы крови, мочевины, электролитов, определения СКФ, при необходимости с использованием биомаркеров почечного повреждения.

## ВЫВОДЫ

1. В условиях Алтайского края клиническое течение ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I степени, у детей до 1 года характеризовалось

более продолжительными периодами лихорадки, диареи и интоксикации, кратностью рвоты, у детей с 1 года до 3 лет – продолжительным периодом интоксикации. Клиническое течение ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом II степени, у детей до 1 года характеризовалось более продолжительным периодом лихорадки и статистически значимо частой кратностью рвоты, у детей с 1 года до 3 лет – продолжительным периодом диареи, у детей с 3 до 6 лет – статистически значимо частой кратностью рвоты. Этиологическим фактором ОКИ у большинства пациентов являлись вирусы в виде моновирусной и вирусно-бактериальной инфекции. Более продолжительный период лихорадки зарегистрирован в группе детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I степени вирусной этиологии.

2. Течение ОКИ сопровождалось проявлениями мочевого синдрома в виде протеинурии у 46 % заболевших детей и микрогематурии у 7 % заболевших детей. Среди проявлений мочевого синдрома протеинурия регистрировалась статистически значимо чаще независимо от степени токсикоза с эксикозом, возраста пациентов и этиологической структуры ОКИ.

3. Снижение СКФ регистрировалось статистически значимо чаще у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикозом и эксикозом II степени. Среди выделенных стадий ОПП согласно модифицированной детской шкале pRIFLE статистически значимо чаще стадия недостаточности (failure-F) ОПП регистрировалась среди детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени.

4. Уровень NGAL плазмы крови достоверно выше у пациентов с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени. К факторам, влияющим на возможное повышение концентрации уровня NGAL плазмы крови, относятся день болезни на момент госпитализации, длительность периодов лихорадки и диареи, кратность рвоты, уровни гемоглобина, фосфора, мочевины, креатинина плазмы крови, концентрация белка в моче, а также процент снижения СКФ. Уровень NGAL положительно коррелирует с днем госпитализации, степенью КТЭ, длительностью периода диареи.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, в комплексе лабораторных исследований необходима оценка показателей, характеризующих функцию почек, их мониторинг.

2. У пациентов с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, необходимо включать в обследование определение NGAL плазмы крови с целью оценки ранних этапов повреждения почечной ткани.

3. Дети, переболевшие ОКИ, протекавшей с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, требуют длительного наблюдения и оценки функции почек в период реконвалесценции на амбулаторном этапе.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Применение *Saccharomyces boulardii* в лечении острых кишечных инфекций у детей первого года жизни / И.В. Иванов, Г.М. Филиппова, **Е.Ю. Котубей**, О.Е. Ефименко, О.С. Сидорова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 127-131.

2. Клинико-лабораторные показатели у детей с острыми кишечными инфекциями тяжелой степени тяжести / **Е.Ю. Киричѐк**, Г.И. Выходцева, И.В. Иванов, А.В. Дядигуров // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 150.

3. Мочевой и цитолитический синдромы у детей с острыми кишечными инфекциями / **Е.Ю. Киричѐк**, Г.И. Выходцева, И.В. Иванов, А.В. Дядигуров // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 6 (114). – С. 48-52. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-48-52.

4. Состояние органов мочевой системы и уровень NGAL плазмы крови при острых кишечных инфекциях, осложненных токсокозом с эхинокозом, у детей / **Е.Ю. Киричек**, Г.И. Выходцева, О.П. Морозова, Л.И. Зиновьева, Е.В. Скударнов // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2021. – № 3. – С. 54-62.

#### Научные статьи и тезисы

5. Острая кишечная инфекция в сочетании с цитомегаловирусной: выбор противовирусной терапии / Г.М. Филиппова, И.В. Иванов, О.С. Сидорова, О.Е. Ефименко, О.П. Морозова, **Е.Ю. Котубей**// *Медицинское обозрение. Наука и практика*. – 2015. – № S3. – С. 73-75.

6. Киричѐк Е.Ю. Особенности течения острых кишечных инфекций, протекающих на фоне герпесвирусной инфекции в активной стадии инфекционного процесса у детей / **Е.Ю. Киричѐк**, Г.И. Выходцева, О.И. Колесникова // *Журнал инфектологии*. – 2018. – Т. 10, №S4-1. – С.82-83. (ВАК, Scopus).

7. Киричѐк Е.Ю. Состояние отдельных лабораторных показателей функции почек и печени у детей при тяжелой форме острых кишечных инфекций / **Е.Ю. Киричѐк**, Г.И. Выходцева, И.В. Иванов // *Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием*. – Москва, 2018. – С. 98-99.

8. Киричѐк Е.Ю. State of urinary and hepatobiliary systems in children with acute intestinal infections=Состояние мочевой и гепатобилиарной систем у детей с острыми кишечными инфекциями / **Е.Ю. Киричѐк**, Г.И. Выходцева, О.И. Колесникова // *Международная научная конференция «Researchtransfer»* (Пекин, Китай, 28 ноября 2018 г.). – Пекин, 2018. – Ч. 2. – С. 72.

9. Выходцева Г.И. Состояние коагуляционного звена гемостаза у детей с острыми кишечными инфекциями тяжелой степени тяжести / Г.И. Выходцева, **Е.Ю. Киричѐк**, Н.А. Дорохов // *XVII Международная конференция «Наука в современном информационном обществе»* (12-13.11.2018, NorthCharleston, USA). – CreateSpace. - 2018. – С. 29-32.

10. Киричѐк Е.Ю. Клинико-этиологическая характеристика осложненных острых кишечных инфекция у детей раннего возраста / **Е.Ю. Киричѐк**, Г.И. Выходцева //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 178. (Scopus).

11. Киричѐк Е.Ю. Мочевой синдром и уровень NGAL плазмы крови у детей при острых кишечных инфекциях, осложненных кишечным токсикозом с эксикозом / **Е.Ю. Киричек**, Г.И. Выходцева, Е.А. Бобровский // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2 S1. – С. 45. (ВАК, Scopus)

12. Мочевой синдром и уровень NGAL плазмы крови при острых кишечных инфекциях у детей / **Е.Ю. Киричек**, Г.И. Выходцева, О.П. Морозова, Л.И. Зиновьева, Е.В Скударнов // XX Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 21-23 октября 2021 года). – М., 2021. – С. 253.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

КТЭ – кишечный токсикоз с эксикозом

НИР – научно-исследовательская работа

ОКИ – острые кишечные инфекции

ОПП – острое повреждение почек

СКФ – скорости клубочковой фильтрации

УПФ – условно-патогенная флора

NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин

RIFLE – risk-R, injury-I, failure-F, loss-L end stage kidney disease-E - RIFLE

Подписано в печать \_\_\_\_ .12.2022 г.  
Формат 60x90/16. Бумага офсетная. Печать ризографическая. Заказ № \_\_\_\_.  
Объем 1,0 п. л. Гарнитура Таймс Нью Роман. Тираж 100 экз.