

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.98:616.34-002.1]:616.61-008.64-036.11]-07-037-053.2

**Парфенчик
Инна Викторовна**

**ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск, 2018

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Цыркунов Владимир Максимович**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Доценко Марина Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Семенов Валерий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 18 января 2019 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. 8 (017) 277-16-21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «17» декабря 2018 года

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04,
кандидат медицинских наук, доцент



А. П. Музыченко

ВВЕДЕНИЕ

Острая почечная недостаточность (ОПН) – это потенциально обратимое острое прекращение функции почек разной этиологии и патогенеза, характеризующееся быстрым и резким снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), сопровождающееся нарушением азотовыделительного, водно-электролитного и кислотно-основного равновесия [Ермоленко В.М., 2010]. Важно диагностировать ОПН на ранних стадиях и тем самым значительно улучшить прогноз для пациента. Эта проблема актуальна не только для нефрологов, но и для врачей других специальностей [Смирнов А.В., 2015]. Частота и причины ОПН у детей зависят от возраста и категории пациентов. Наиболее частыми причинами ОПН являются: снижение внутрисосудистого объема; острый канальцевый некроз, обусловленный экзо- и эндотоксинами, ишемией и гипоксией; интерстициальный нефрит; гломерулонефриты; сосудистые повреждения, в том числе гемолитико-уремический синдром (ГУС); наследственные заболевания почек; обструкция или повреждение мочевыводящих путей [Савенкова Н.Д., 2013; Andreoli S.P., 2009]. ОПН регистрируется при многих инфекционных заболеваниях: геморрагических лихорадках, лептоспирозе, малярии, ВИЧ-инфекции, острых кишечных и других инфекциях [Игнатова М.С., 2011; Шрайер Р.В., 2009]. В Республике Беларусь наиболее частой причиной ОПН у детей является ГУС, ассоциированный с диареей [Байко С.В., Сукало А.В., 2016].

Стандартные методы лабораторной диагностики ОПН имеют ряд недостатков, в том числе низкую специфичность и длительность проведения методики [Фергюсон М.А., 2013]. В последние годы в клинической практике для решения данной проблемы находят применение биомаркеры повреждения и нарушения функции почек [Caffrey Mc., 2015].

По литературным данным, при острых кишечных инфекциях активизируются процессы окислительного стресса, от интенсивности которых напрямую зависит тяжесть заболевания и выраженность интоксикации [Малов В.А., 1988]. В настоящее время внимание исследователей направлено на разработку диагностических критериев, основанных на оценке состояния антиоксидантной защиты и направленных на решение задач ранней диагностики и оценки степени тяжести ОПН. В первую очередь, это относится к показателю восстановленного глутатиона (GSH) – важнейшему внутриклеточному антиоксиданту, дефицит которого возникает при заболеваниях различной этиологии [Бушма К.М., 2008; Попов С.С., 2016; Lash L. H., 2015]. Тем не менее, исследований по изучению показателей эндогенного антиоксидантного потенциала в качестве маркеров ОПН при острых кишечных инфекциях у детей недостаточно.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами

Научное направление работы соответствует перечню приоритетных фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь 2011-2015 гг. «Медицина, медицинская техника и технологии, фармацевтика», п. 20 «Профилактика заболеваний», подпункту «Критические технологии: профилактика, эпидемиология и мониторинг неинфекционных и инфекционных заболеваний», п. 21 «Диагностика и лечение заболеваний», подпункту «Диагностика и лечение инфекционных и неинфекционных заболеваний».

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований: грант № Б09-011 «Роль восстановленного глутатиона и мелатонина в профилактике нефротоксичности аминогликозидных антибиотиков и бактериальной нефропатии» (2009-2011 гг., государственная регистрация № 20091673 от 15.04.2009 г.) и плановой НИР УО «Гродненский государственный медицинский университет» по теме: «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения социально-значимых инфекционных болезней» (2013-2017 гг., государственная регистрация № 20130881 от 10.06.2013 г.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать методы диагностики и прогнозирования развития ОПН у детей при острых кишечных инфекциях.

В соответствии с целью исследования решались следующие **задачи:**

1. Определить частоту развития ОПН у детей при острых кишечных инфекциях.
2. Выявить степень и характер морфологических изменений в почках при экспериментальной сальмонеллезной эндотоксемии.
3. Оценить значимость определения цистатина С в диагностике нарушения фильтрационной функции почек при острых кишечных инфекциях у детей.
4. Установить значение восстановленного глутатиона и продуктов перекисного окисления липидов в диагностике и прогнозировании ОПН при острых кишечных инфекциях у детей.

Объект исследования: пациенты с острыми кишечными инфекциями, экспериментальные животные, истории болезни пациентов с острыми кишечными инфекциями.

Предмет исследования: патогенез ОПН, морфологические изменения, диагностика, прогнозирование.

Научная новизна

Впервые выявлено, что у детей преимущественно первых пяти лет жизни при острых кишечных инфекциях (ОКИ) имеет место риск развития ОПН, в ранней диагностике которой традиционные клинико-лабораторные показатели (высота лихорадки, кратность стула и рвоты, концентрация мочевины и креатинина в крови) и ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевыделительной системы имеют низкую диагностическую ценность.

Впервые установлена частота развития преренальной и ренальной ОПН у детей с тяжелыми формами ОКИ.

Установлено, что показатель цистатина С в крови является дополнительным критерием ранней диагностики ОПН при ОКИ у детей.

Доказано, что тяжесть нарушения функции почек при ОКИ у детей зависит от уровня эндогенного восстановленного глутатиона.

Впервые создана экспериментальная модель поражения почек эндотоксинами штамма *S. typhimurium*, выделенного от пациента с манифестной формой сальмонеллеза.

Впервые установлены патоморфологические дозозависимые признаки поражения почек при экспериментальной сальмонеллезной эндотоксемии.

Впервые разработан индивидуальный алгоритм прогнозирования развития ОПН у детей с ОКИ.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота развития ОПН у детей при ОКИ зависит от возраста пациентов и степени тяжести заболевания. У детей с ОКИ на ранних стадиях ОПН отсутствует корреляция между выраженностью клинических симптомов инфекции (высота лихорадки, кратность стула и рвоты) и степенью нарастания азотемии (мочевины и креатинина). При тяжелых формах ОКИ у 28,5% детей в разгаре болезни развивается олигурия, у 3,3% – анурия. У 21,9% детей с ОКИ, госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации, диагностируется преренальная, у 9,8% – ренальная ОПН. В соответствии с классификацией KDIGO (2012) у детей с ренальной ОПН острое повреждение почек (ОПП) I-й степени развивается у 25% пациентов, ОПП II-й степени – у 17%, III-й степени – у 58%. У 75% детей причиной ренальной ОПН является типичный (постдиарейный) ГУС.

2. Введение экспериментальным животным эндотоксина штамма *S. typhimurium*, выделенного от пациента с сальмонеллезом, приводит к дозозависимым патоморфологическим изменениям в почках, которые характеризуются уменьшением почечных телец в размерах, их полиморфизмом с развитием в них деструктивных изменений; повреждением сосудистых клубочков, напоминающих клеточный конгломерат; нарушением структуры проксимальных канальцев нефрона, изменением эпителиоцитов, выстилающих

канальцы (уменьшение их размеров, отсутствие щеточной каемки и исчерченности, обильная микровакуолизация и снижение тинкториальных свойств).

3. Определение уровня цистатина С при ОКИ у детей позволяет оценить изменение скорости клубочковой фильтрации и диагностировать ОПН на ранних стадиях, до изменения инструментальных и лабораторных показателей. По уровню цистатина С снижение скорости клубочковой фильтрации от 25 до 50% диагностируется у 8,5% детей с ОКИ при отсутствии у них клинико-лабораторных признаков нарушения фильтрационной функции почек и у 15% детей с преренальной ОПН, характеризующейся снижением диуреза, кратковременным повышением мочевины и/или креатинина сыворотки крови, нормализующихся на фоне проводимой регидратационной терапии в течение суток. Снижение скорости клубочковой фильтрации на 75% и более выявляется у всех пациентов с ренальной ОПН.

4. Уровень восстановленного глутатиона является информативным диагностическим тестом, характеризующим степень нарушения антиоксидантного потенциала и тяжесть нарушения функции почек при ОКИ у детей. Определение уровня восстановленного глутатиона может быть использовано в качестве критерия диагностики, оценки тяжести и прогнозирования развития ОПН у детей с ОКИ по индивидуальному алгоритму с использованием двух предикторов: значений восстановленного глутатиона и диуреза. При значении восстановленного глутатиона ниже 0,04 мкм/грамм Нв и наличии олигурии у пациента прогнозируют развитие ренальной ОПН; при значении восстановленного глутатиона ниже 0,04 мкм/грамм Нв и сохранении адекватного диуреза у пациента прогнозируют развитие преренальной ОПН. Вероятность прогноза составляет 85%. Показатели диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, относящиеся к лабораторным критериям, характеризующим прооксидантный потенциал, не имеют существенного диагностического значения при оценке тяжести ОПН у детей с ОКИ.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Тема диссертационного исследования, цель, задачи и методологические подходы сформулированы соискателем совместно с научным руководителем. Соискателем предложена и реализована научная идея установления частоты и характера поражения почек у детей с ОКИ, включая тяжелые формы болезни, требующие госпитализации пациентов в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР). Проведена оценка информативности различных клинических и лабораторных показателей в диагностике ранних стадий ОПН, что отражено в публикациях, написанных без соавторов и в соавторстве с научным руководителем [1, 6, 7, 8, 14, 15, 16, 17,

18, 19, 26, 27, 28, 29, 30, 31], личный вклад соискателя – 90%. Разработка экспериментальной модели поражения почек на животных на основе введения эндотоксинов штамма *S. typhimurium*, установление специфических патоморфологических признаков ОПН при экспериментальной эндотоксемии отражены в публикациях, написанных в соавторстве [3, 13, 21, 22, 24, 25], вклад соискателя – 80%. Разработка нового метода оценки риска развития ОПН и индивидуального алгоритма прогнозирования и оценки тяжести ОПН у детей при ОКИ представлена в публикациях автора и в соавторстве с научным руководителем [2, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 20, 21, 23], вклад соискателя – 85%. На основании проведенного исследования разработана инструкция по применению «Метод оценки риска острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный № 224-1215 от 23.12.2015 г.) [33], вклад соискателя составил 85%. Формирование компьютерной базы данных, анализ и оценка полученных результатов, статистическая обработка, оформление результатов исследования выполнены соискателем лично. Выносимые на защиту научные положения, основные научные результаты диссертации, практические рекомендации сформулированы непосредственно автором при консультативной помощи научного руководителя.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на научных конференциях «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2010, 2011, 2015, 2016, 2017, 2018); на конференции «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2012); на VI съезде инфекционистов Республики Беларусь (Витебск, 2014); на конференции «Актуальные инфекции детей в XXI веке» (Минск, 2014); на конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» (Смоленск, 2018).

Результаты исследования внедрены в лечебную практику в УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница», УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска, УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница», в учебный процесс в УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано: 8 статей в рецензируемых научных журналах (в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь) объемом 3,96 авторских листа); 11 статей в научных сборниках и материалах конференций; 12 тезисов докладов. Без соавторов опубликовано 16 работ объемом 2,53 авторских листа. Утверждена 1 инструкция по применению, получен 1 патент.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 158 русскоязычных и 118 англоязычных источников, списка публикаций соискателя, приложений. Объем диссертации – 136 страниц, в том числе 25 таблиц занимают 7 страниц, 19 рисунков – 8 страниц, 3 приложения – 9 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования. Проспективное и ретроспективное контролируемые клинические исследования проведены открытым методом на кафедре инфекционных болезней и НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет» (ГрГМУ), на базе УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» (ГОИКБ), в «Лаборатории МЕДИКА» (Гродно, лицензия Минздрава Республики Беларусь №02040/7873 от 26.02.2015).

В работе представлены три объекта исследования: пациенты детского возраста с ОКИ (n=306), истории болезней детей с диагнозом ОКИ (n=123), экспериментальные животные (n=10). Все пациенты находились в стационарных условиях ГОИКБ. Обследование детей проведено согласно клиническим протоколам и включало комплекс клинико-anamnestических данных, лабораторные, инструментальные (УЗИ), функциональные методы исследования и консультирование смежными специалистами (по показаниям).

Критериями включения пациентов в исследовательские группы для изучения содержания GSH, показателей пероксидации липидов и цистатина С были: возраст от 0 до 18 лет, установленный окончательный клинический диагноз ОКИ, письменное информированное согласие родителей (при их отсутствии – близких родственников) на проведение клинико-лабораторных исследований.

Критерии исключения: возраст старше 18 лет, отсутствие клинических проявлений ОКИ, наличие в анамнезе врожденной патологии мочевыводящей системы и хронических болезней почек, сопутствующая патология в активной стадии, способная оказать влияние на функциональное состояние почек, отказ от предложенного плана обследования.

Эксперимент выполнен в соответствии с декларацией о гуманном обращении с животными (протокол заседания комитета по биоэтике ГрГМУ № 2 от 06.01.2015 года).

Объектом ретроспективного исследования были истории болезней 123 детей Гродненского региона, госпитализированных в ОАиР с тяжелыми формами ОКИ за период 2007-2016 гг.

Объектом проспективного исследования были 306 детей с ОКИ, из которых у 147 пациентов было проведено исследование уровня GSH (период 2009-2013 гг.) и у 159 детей – цистатина С (период 2014-2015 гг.)

Всех пациентов, представляющих объекты исследования, разделили на 3 исследовательские группы в зависимости от характера и степени нарушений функции мочевыделительной системы, диагностируемых по клиническим и лабораторным показателям: 1-я группа – дети с ОКИ и отсутствием клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек; 2-я группа – дети с ОКИ и преренальной ОПН (снижение диуреза, повышение уровня мочевины и/или креатинина сыворотки крови, нормализующихся на фоне проводимой регидратационной терапии в течение суток); 3-я группа – дети с ОКИ и ренальной ОПН.

Биохимические показатели крови определялись на автоматическом биохимическом анализаторе BS-300, «Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co. Ltd» (Китай).

УЗИ мочевыделительной системы проводилось на аппарате «MEDISON SA-8000» (MEDISON, LTD, Корея).

Содержание восстановленного GSH определяли с помощью реакции взаимодействия SH-группы глутатиона с ДТНБ (реактив Элмана) с образованием 2-нитро-5-меркаптобензойной кислоты [Sedlak J, 1968].

Уровень диеновых конъюгатов (ДК) определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232-234 нм. Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме определяли по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой (ТБК).

Определение цистатина С проведено с использованием набора Cistatina C-turbilalex (Spinreact, S.A., Spain) на автоматическом биохимическом анализаторе BS-200, «Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co. Ltd» (Китай). Норма цистатина С составила 0,59-1,03 мг/мл. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычисляли по формуле:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 84,69 \times \text{цистатин С}^{-1,680} \times 1,384.$$

За норму СКФ были приняты следующие показатели: 1-я неделя жизни – 40,6±14,8; 2-8-я недели – 65,8±24,8; старше 8 недель – 95,7±21,7; 2-12 лет – 133,0±27,0; старше 13 лет – 140,0±30,0 у мальчиков и 126,0±22,0 у девочек.

Эксперимент проведен на 10 белых крысах (самки) породы Wistar массой 180-210 граммов, содержащихся на стандартном рационе вивария. Восемь крыс получали раствор эндотоксина внутривентриально один раз в сутки в дозировке 10 мл/кг. Животные были разделены на четыре подгруппы по количеству инъекций эндотоксина: от однократного введения раствора ЛПС до четырех доз. Две крысы (контрольная группа), получали в той же дозировке внутривентриально физиологический раствор. В течение суток после последнего

введения эндотоксина крысы содержались в условиях вивария в обменных клетках без пищи, с доступом к воде, после чего животных декапитировали.

Для установления степени и характера морфологических изменений в почках при экспериментальной эндотоксемии культуру *S. typhimurium*, выращивали на питательной среде «S-S агар» (HiMedia, Индия). Видовую идентификацию проводили по общепринятым методикам (инструкция Минздрава Республики Беларусь от 19.03.2010 г. № 075-0210 «Микробиологические методы исследования биологического материала»), подтверждали её на автоматическом микробиологическом анализаторе «Vitek» (Biomerieux, Франция). Суточную культуру смывали с чашек физиологическим раствором и полученную взвесь кипятили в течение одной минуты. Стерильность раствора (отсутствие роста) проверяли путем посева на питательные среды. Оптическую плотность раствора определяли с помощью денситометра «DensiCHEK plus» (Biomerieux, Франция). Для морфологического исследования забирали сегмент правой почки крысы и после фиксации в жидкости Карнуа с последующей дегидратацией заключали в парафин по стандартной методике. Изготовленные парафиновые срезы (5 мкм) окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение гистологических препаратов и морфометрические исследования проводили с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), относящегося к исследовательскому классу и оснащенного цифровой камерой Leica DFS-320 (Германия) с максимальным разрешением 3132×2325. Для автоматической морфометрии использовали программу Image Warp (BitFlow, USA).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXAR207F394425FA-Q. Категориальные данные приведены в виде абсолютных значений и относительной частоты в %. При сравнении переменных в трех независимых между собой группах использовали *H*-критерий Крускала-Уоллиса, если он выявлял различия в группах, то дополнительно проводили апостериорные сравнения. Данные представлены в виде медианы (*Me*), интерквартильного размаха (*Lq* – нижняя квартиль, *Uq* – верхняя квартиль), минимальных и максимальных значений. Для сравнения долей использовали точный критерий Фишера (Fisher exact test, two-tailed test). Достоверность различий в группах была принята при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Взаимосвязь между переменными оценивали с помощью коэффициентов ранговой корреляции *r*-Спирмена и τ -Кендалла, корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Построение математических моделей проводилось с помощью языка программирования «R» версии 3.4.0. ROC-анализ был проведен с помощью пакета «ROCR», расширения языка «R».

Результаты собственных исследований

Клинико-лабораторная характеристика детей с тяжелыми формами ОКИ. Медиана возраста 123 пациентов с ОКИ составила 1,0 (0,2; 2,2) лет. Дети поступали в стационар чаще на 3-й день от начала заболевания: 3,0 (2,0; 4,0). Более чем у 60% пациентов заболевание начиналось с повышения температура тела выше 38°C: от 38 до 39°C – 42 (34,1%) ребенка, от 39 до 40°C – 31 (25,3%) пациент, выше 40°C – 4 (3,3%) ребенка. У остальных детей температура была субфебрильной (21/17,0%) или нормальной (25/20,3%). Нормотермия на всем протяжении заболевания наблюдалась только у детей первых месяцев жизни. У 30 (24,4%) детей не зафиксировано рвоты, рвота до 5 раз в сутки – у 61 (49,6%) ребенка, до 10 раз – у 25 (20,3%), более 10 раз – у 7 (5,7%). Частота стула у детей составила: до 5 раз – 45 (36,6%) пациентов, от 5 до 10 раз – 42 (34,1%), от 10 до 20 раз – 27 (22%), более 20 раз в сутки – 9 (7,3%) пациентов. У пациентов с частотой стула до 5 раз в клинике ОКИ преобладала рвота. У 14 (11,4%) детей развился гемоколит. У 76 (61,8%) детей в гемограмме отмечен лейкоцитоз выше возрастной нормы, у 81 (65,9%) ребенка – сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Максимальные показатели лейкоцитоза у детей достигали $34,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг формулы влево был до 56% палочкоядерных нейтрофилов, а СОЭ ускорялась до 60 мм/ч. Анемия тяжелой степени (снижение уровня эритроцитов до $2,1 \times 10^{12}/\text{л}$ и уровня гемоглобина до 71 г/л минимально) отмечена у детей с диагностированным ГУС. Анализ результатов клинических, эпидемиологических и лабораторных методов исследования позволил установить у 98 (79,7%) пациентов бактериальную этиологию ОКИ. Из них у 12 (9,8%) бактериологическим методом подтвержден сальмонеллез (*Salmonella* spp). Вирусная природа ОКИ лабораторно установлена у 25 (20,3%) пациентов, преобладали рота- и норовирусы.

Характеристика ОПН при тяжелых формах ОКИ у детей. Среди 123 детей у 65% из них были жалобы на снижение диуреза до госпитализации в стационар. Документально в истории болезни олигурия зафиксирована у 35 (28,5%) детей, анурия – у 4 (3,3%). У 27 детей (21,9%) отмечено снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6-12 часов, а также кратковременное повышение уровня мочевины и/или креатинина выше возрастной нормы и изменения в анализах мочи. Все показатели у данной категории пациентов купировались в течение первых суток пребывания в ОАиР на фоне проводимой регидратационной терапии. У 12 (9,8%) пациентов при поступлении в ОАиР была диагностирована ОПН. У них отмечено повышение мочевины и креатинина в сыворотке крови, снижение диуреза менее 0,3 мл/кг/ч в течение суток или анурия. В соответствии с классификацией KDIGO (2012), из 12 детей с ренальной ОПН у 7 (58%) было диагностировано ОПП III-й степени, у 2-х (17%) – ОПП II-й степени, у 3-х (25%) – ОПП I-й степени. Из 12 детей

с ОПН у 9 (75%) диагностирован типичный ГУС, ассоциированный с инфекционной диареей.

С учетом тяжести нарушения функции почек 123 пациента в ОАиР были разделены на три группы: 1-я группа (n=84) – дети с ОКИ и отсутствием клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек; 2-я группа (n=27) – дети с ОКИ и преренальной ОПН (снижение диуреза, повышение уровня мочевины и/или креатинина сыворотки крови, нормализующихся на фоне проводимой регидратационной терапии в течение суток); 3-я группа (n=12) – дети с ОКИ и ренальной ОПН. Возраст пациентов в 1-й группе составил 1,0 (0,2; 2,3), во 2-й – 0,6 (0,1; 2,5), в 3-й – 0,5 (0,1; 1,3) лет. Группы статистически значимо не отличались по дню поступления в стационар от начала заболевания и по основным клиническим проявлениям ОКИ, таким, как высота лихорадки, кратность стула и рвоты ($p>0,05$). Показатели мочевины и креатинина статистически значимо отличались ($p<0,05$) во всех группах сравнения. Медиана мочевины в 1-й группе составила 4,8 (3,5; 6,0), во 2-й – 5,9 (5,0; 7,2), в 3-й – 12,5 (8,9; 17,3). Медиана креатинина в 1-й группе составила 53,6 (47,1; 63,9), во 2-й – 61,6 (54,4; 70,0), в 3-й – 121,7 (77,4; 163,8). Протеинурия зафиксирована у 32 (26%) детей, гематурия – у 30 (24,4%), цилиндрурия (зернистые цилиндры) – у 28 (22,8%). Тяжесть гематурии у детей была различной: незначительная (4-20 эритроцитов в поле зрения) – у 18 пациентов, умеренная (20-50 эритроцитов в поле зрения) – у 4 пациентов, значительная (50-100 эритроцитов в поле зрения) – у 8 пациентов.

Поражение почек при экспериментальной токсемии. После однократного введения сальмонеллезного эндотоксина животным почечные тельца уменьшались в размерах, отличались полиморфизмом, просветы кровеносных капилляров сосудистых клубочков сужались, во многих из них обнаруживались явления стаза, сосудистые клубочки приобретали вид клеточного конгломерата (рисунок 1). При двукратном введении эндотоксина выявленные структурные изменения в почках сохранялись, а после трехкратного и особенно после четырехкратного введения сальмонеллезного эндотоксина структурные изменения в почках заметно прогрессировали. Просветы капилляров сосудистых клубочков в почечных тельцах практически не выявлялись. Окружающая их соединительнотканная строма выглядела отечной, захватывающей даже пространства вокруг почечных телец с наличием лейкоцитарной инфильтрации (рисунок 2). Канальцы проксимального и дистального отделов нефронов подвергались деструктивным изменениям. Выраженные изменения происходили в нисходящих и восходящих канальцах нефронов мозгового вещества. Полости капсул сужались, эпителиоциты наружного листка капсулы подвергались десквамации. Просветы проксимальных канальцев нефрона расширялись и были заполнены

компонентами первичной мочи. Аналогичные изменения наблюдались и в эпителиоцитах дистальных канальцев.

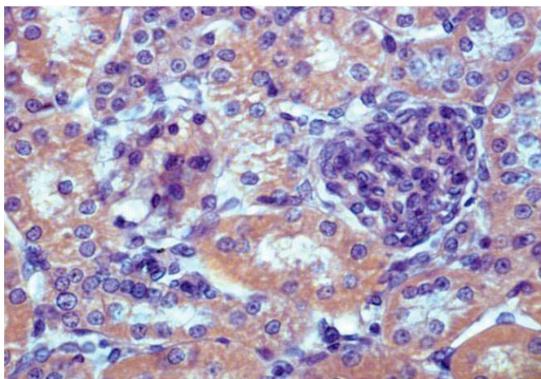


Рисунок 1. – Запустевшие почечные тельца и структурно измененные канальцы проксимального отдела нефронов после однократного введения сальмонеллезного эндотоксина. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400

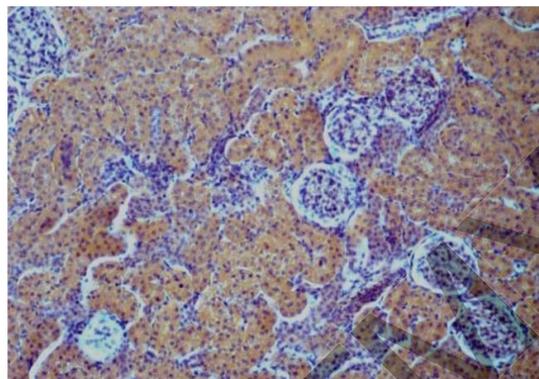


Рисунок 2. – Деструктивные изменения в паренхиме коркового вещества почки крысы после трехкратного введения эндотоксина (отечность, некробиоз, лейкоцитарная инфильтрация). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×100

Таким образом, повреждение почек после введения животным эндотоксина было дозозависимым, наступало уже при однократном введении эндотоксина и вызывало развитие острого токсического поражения почек, характеризующегося тотальным повреждением всех структур.

Диагностика и прогнозирование ОПН при ОКИ у детей.

Значение УЗИ. Проведенная у детей сонография показала, что метод является недостаточно информативным для ранней диагностики ОПН. У пациентов с ренальной ОПН частота визуализации патологических изменений в почках составила 64,7%, в группе с прerenальной ОПН – всего 5%.

Значение цистатина С. Объектом исследования были 159 детей с ОКИ. Коробковые диаграммы уровня цистатина С в сравниваемых группах представлены на рисунке 3.

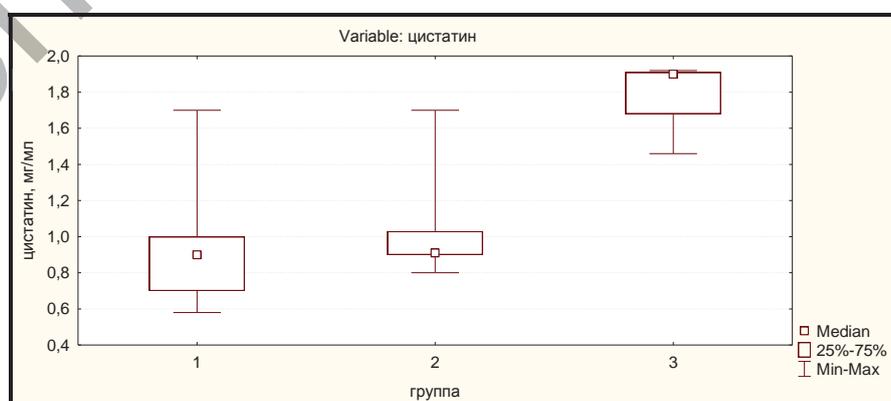


Рисунок 3. – Показатели цистатина С в сыворотке крови у детей с ОКИ

В 1-й группе медиана цистатина составила 0,90 (0,70; 1,00), во 2-й группе – 0,91 (0,90; 1,03), в 3-й группе – 1,90 (1,68; 1,91). При сравнении уровня цистатина С в группах попарно выявлено статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$). При определении цистатина С у 17 пациентов в 1-й группе отмечено превышение показателя выше нормы. При расчете СКФ по формуле у 7 (8,5%) из них выявлено снижение СКФ от 25 до 50% от возрастной нормы, несмотря на нормальные показатели мочевины и креатинина в сыворотке крови и отсутствие олигурии. Во 2-й группе у 15 детей зарегистрировано превышение показателя цистатина С. При расчете СКФ у 11 (15%) из них выявлено снижение СКФ от 25 до 50% от возрастной нормы. У всех пациентов 3 группы (с ренальной ОПН) отмечено снижение СКФ на 75% и более от возрастной нормы. Различия в группах подтверждены при попарном сравнении СКФ в группах ($p_{1-2,1-3,2-3} < 0,05$). При проведении корреляционного анализа не установлено взаимосвязи между показателями цистатина С и возрастом детей, этиологией заболевания, днем поступления в стационар, кратностью рвоты и стула, высотой лихорадки ($p > 0,05$). Обнаружена отрицательная корреляционная связь между показателем цистатина С и диурезом у детей с ОКИ ($p = -0,29$; $p < 0,05$). Для оценки диагностической значимости цистатина С проведён ROC-анализ, чувствительность которого составила 90,91%, специфичность – 99,27%.

На рисунке ниже представлена ROC-кривая модели:

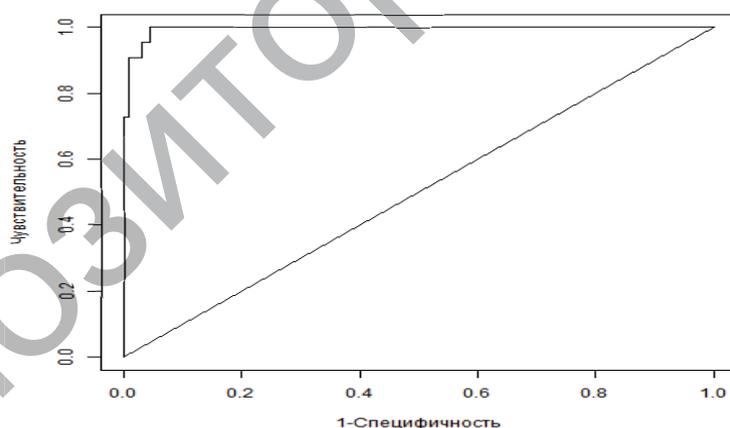


Рисунок 4.– ROC-кривая модели

Площадь под ROC-кривой составляет: $AUC = 0,996$, что свидетельствует о хорошей предсказательной способности модели.

Значение восстановленного глутатиона (GSH) в прогнозировании ОПН при ОКИ у детей. Обследованы 147 детей с ОКИ. При сравнении показателей мочевины, креатинина и GSH между группами установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Аналогичное сопоставление показателей ДК и МДА в этих же группах статистически значимых различий не выявило ($p > 0,05$).

Самые высокие цифры мочевины и креатинина были у детей в 3-й группе. Коробковые диаграммы уровня GSH в сравниваемых группах детей с ОКИ представлены на рисунке 5.

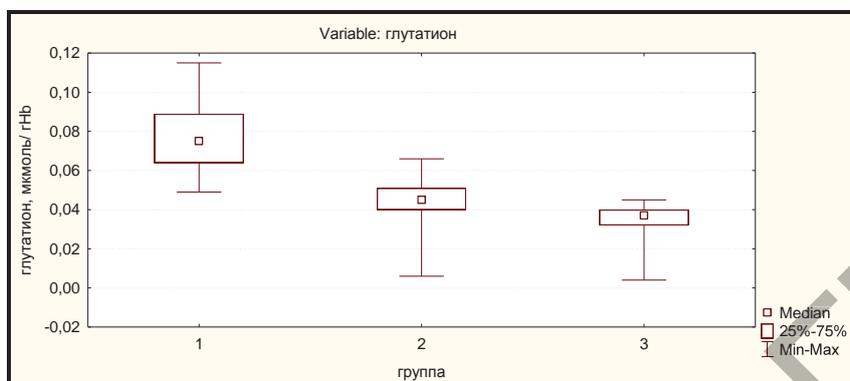


Рисунок 5. – Показатели GSH у детей с ОКИ

При попарных сравнениях уровня GSH в группах установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Самые низкие показатели GSH были у пациентов 3-й группы.

Алгоритм прогнозирования ОПН (математическое моделирование). По набору предикторов (GSH, возраст) была составлена порядковая логлинейная модель классификации пациентов, позволяющая относить их к одной из трех групп. При построении графика поля рассеяния уровня GSH в зависимости от возраста для трех групп и линии регрессии уровня GSH на возраст детей 1-й группы с границами 95%-доверительного интервала для значений GSH, как линейной функции от возраста, установлено, что для детей 1-й группы с возрастом уровень GSH повышается ($r=0,696$, $p < 0,001$), в то время как для детей 2-й и 3-й групп такой связи нет: $r = -0,015$, $p = 0,908$; $r = -0,015$, $p = 0,962$, соответственно. Регрессионный анализ позволил сделать заключение: у здоровых детей имеет место статистически значимая положительная линейная связь между уровнем GSH и возрастом, что позволят определить нижнюю возрастную границу нормы GSH; установленную нижнюю границу нормы можно использовать для ранней диагностики ОПН следующим образом: если для ребёнка любого возраста значение GSH меньше нижней границы нормы, то с вероятностью не менее 64,2% его следует отнести к 3-й группе. Если для ребенка в возрасте старше 5 лет значение GSH меньше нижней границы нормы, то с вероятностью не менее 71,3% его можно отнести к 2-й или 3-й группам.

Для улучшения прогнозирования была построена логистическая логлинейная модель, позволяющая относить ребёнка к одной из трех групп по логистической функции линейной комбинации определённых дополнительных предикторов. Оптимальная модель была получена при учете двух предикторов: диурез (1 – диурез сохранен, 0 – диурез снижен) и показатель GSH. При таком

выборе предикторов обеспечивается наименьшее значение информационного критерия Акаике ($AIC=345,4$) и наибольшее значение псевдокоэффициента детерминации («pseudoR²» или «PRS»), $PRS=0,769$, точность классификации («Accuracy») – $Acc=0,816$. Прогнозирование попадания ребенка в одну из трех групп проводится по формуле:

$$\text{Группа} = \begin{cases} \exp(1,1432), & \text{если диурез} = 0 \\ \exp(0,7365 - 8,3590 \cdot GSH), & \text{если диурез} = 1 \end{cases}$$

Данная формула имеет следующую интерпретацию: если у пациента диурез равен 0, то его относят к 3-й группе: $\exp(1,1432) = 3,14 \approx 3$.

Если у пациента диурез равен 1, его следует отнести, либо к 1-й группе, либо ко 2-й группе. Для этого необходимо подставить в формулу значение GSH. Для простоты прогнозирования необходимо заранее решить уравнение:

$$\exp(0,7365 - 8,3590 \cdot GSH) = 1,5,$$

из которого следует найти значение GSH, позволяющее отнести пациента к той или иной группе. Это значение равно $0,0396 \approx 0,04$.

Таким образом, если у пациента с диурезом 1 значение GSH выше или равно 0,04, его относят к 1-й группе, меньше 0,04 – ко 2-й группе. Полученная модель позволяет хорошо разделять испытуемых 1-й и 2-й групп (средняя точность 90,8%, доверительный интервал для точности классификации – 85%; 95,5%) и 1-й и 3-й групп (доверительный интервал для точности классификации – 93,3%; 100%), но не точно дифференцирует пациентов 2-й и 3-й групп. Проведённая кросс-валидация модели методом скользящего контроля с точностью в качестве функции цены показала, что средняя точность модели равна 81,7%.

Таким образом, у практического врача существует возможность использовать значение GSH, измеренное у конкретного пациента для прогнозирования ОПН у детей при ОКИ. Нами предлагается индивидуальный алгоритм прогнозирования ОПН.

1 этап: определить уровень GSH. При значении GSH ниже 0,04, пациента любого возраста с минимальной вероятностью 64,2% следует отнести к 3-й группе; при уровне GSH ниже 0,04 и возрасте пациента старше 5 лет, его с минимальной вероятностью 71,3% следует отнести ко 2-й или 3-й группам.

2 этап: для повышения точности прогнозирования необходимо дополнительно оценить значение диуреза. При значении GSH ниже 0,04 и олигурии, пациента необходимо отнести к 3-й группе; при значении GSH ниже 0,04 и адекватном диурезе, с минимальной вероятностью 85% его следует отнести к 2-й группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Среди детей, госпитализированных в ОАиР с тяжелыми формами ОКИ, осложнившихся развитием ОПН, преобладали пациенты в возрасте до 5 лет (91,9%). На догоспитальном этапе у 65% детей с ОКИ отмечено снижение диуреза, на госпитальном этапе документально зафиксированная олигурия имела место у 28,5% детей, анурия – у 3,3%. У 21,9% детей с ОКИ, госпитализированных в ОАиР, диагностирована преренальная, у 9,8% – ренальная ОПН. Среди детей с ренальной ОПН по классификации KDIGO (2012) острое повреждение почек (ОПП) I-й степени развивается у 25%, ОПП II-й степени – у 17%, ОПП III-й степени – у 58%. Причиной ренальной ОПН у 75% детей является типичный (постдиарейный) ГУС. Особенностью тяжелых форм ОКИ, осложнившихся развитием ОПН, у детей раннего возраста является отсутствие корреляции между выраженностью клинических признаков ОКИ (высота лихорадки, кратность стула и рвоты) и показателями мочевины и креатинина ($p > 0,05$). Данные биохимические показатели имеют низкое значение в диагностике ранних стадий нарушений фильтрационной функции почек при ОКИ у детей [1, 6, 8, 11, 16, 17, 19, 26, 27, 31].

2. Применение эндотоксина *S. typhimurium*, выделенного от пациента с сальмонеллезом, позволяет провести моделирование токсического поражения почек у экспериментальных животных и установить характер и степень повреждения органа. Морфологические изменения в почках являются дозозависимыми и наступают уже при однократном введении сальмонеллезного эндотоксина. Наиболее характерными морфологическими изменениями в почках, характеризующими их повреждение, являются: уменьшение в размерах и полиморфизм почечных телец с развитием деструктивных изменений; повреждение сосудистых клубочков, напоминающих клеточный конгломерат; нарушение структуры проксимальных канальцев нефрона, изменение эпителиоцитов, выстилающих канальцы (их уменьшение, отсутствие щеточной каемки и исчерченности, обильная микровакуолизация и снижение тинкториальных свойств) [3, 13, 22, 24, 25].

3. Определение уровня цистатина С при ОКИ у детей позволяет оценить изменения СКФ и диагностировать ОПН на ранних стадиях, до изменения инструментальных и лабораторных показателей. У детей с ОКИ по уровню цистатина С снижение СКФ от 25 до 50% диагностируется у 8,5% пациентов при отсутствии клинико-лабораторных признаков нарушения фильтрационной функции почек с сохраненным диурезом и у 15% детей с преренальной ОПН (снижение диуреза, кратковременное повышение мочевины и/или креатинина сыворотки крови, нормализующееся на фоне проводимой регидратационной терапии в течение суток). Снижение СКФ на 75% и более выявлено у всех

пациентов с ренальной ОПН. Чувствительность метода составила 91%, специфичность 99%, площадь под ROC-кривой составляет $AUC=0,996$ [7, 14, 15, 18, 28, 29, 30].

4. Уровень восстановленного глутатиона (GSH) является информативным диагностическим тестом, характеризующим степень изменения антиоксидантного потенциала и тяжесть нарушения функции почек при ОКИ у детей. Определение уровня GSH у конкретного пациента может быть использовано в качестве критерия оценки степени тяжести и прогнозирования ОПН у детей при ОКИ по индивидуальному алгоритму с использованием двух предикторов: значений GSH и диуреза. При значении GSH ниже 0,04 мкм/грамм Hb и олигурии у пациента прогнозируют развитие ренальной ОПН; при значении GSH ниже 0,04 мкм/грамм Hb и адекватном диурезе у пациента прогнозируют развитие преренальной ОПН, вероятность прогноза составляет 85%. Показатели диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, относящиеся к лабораторным критериям, характеризующим прооксидантный потенциал, не имеют существенного диагностического значения при оценке степени тяжести ОПН у детей с ОКИ [2, 4, 5, 9, 10, 12, 20, 21, 23].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Разработанный метод прогнозирования ОПН у детей с ОКИ рекомендуется для внедрения в качестве дополнительного диагностического критерия ранней диагностики ОПН [32, 33]. Результаты, полученные в работе, рекомендуются для использования в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь: в инфекционных и детских стационарах областного и районного уровней.

Использование результатов исследования, изложенных в публикациях и инструкции по применению «Метод оценки риска острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями», дополняет существующую информационную базу подготовки студентов, аспирантов и клинических ординаторов профильных кафедр медицинских ВУЗов, а также специалистов, проходящих последипломную подготовку [33].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Клинико-эпидемиологические аспекты внутрибольничного сальмонеллеза у детей первого года жизни / В. М. Цыркунов, И. В. Парфенчик, Ю. В. Кравчук, Н. А. Данилевич // Инфекционные болезни. – 2010. – Т.8. – № 3. – С.65–71.
2. Парфенчик, И. В. Инфекционно-токсическая нефропатия у детей при острых кишечных инфекциях / И. В. Парфенчик, В. М. Цыркунов // Здоровоохранение. – 2011. – № 5. – С. 11–14.
3. Морфологическая характеристика инфекционно-токсической нефропатии у крыс / И. В. Парфенчик, Я. Р. Мацюк, В. М. Цыркунов, В. М. Шейбак, А. И. Жмакин // Новости мед.-биол. наук. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 52–57.
4. Парфенчик, И. В. Острое повреждение почек у детей с острыми кишечными инфекциями: частота, характеристика, оценка тяжести / И. В. Парфенчик, В. М. Цыркунов // Клин. инфектология и паразитология. – 2015. – № 3 (14). – С. 22–27.
5. Парфенчик, И. В. Показатели про- и антиоксидантной системы при острых кишечных инфекциях у детей / И. В. Парфенчик // Журн. ГрГМУ. – 2017. – № 2 (58). – С. 160–164.
6. Парфенчик, И. В. Характеристика острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями, госпитализированными в отделение реанимации / И. В. Парфенчик, В. М. Цыркунов // Клин. инфектология и паразитология. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 143–150.
7. Цыркунов, В. М. Значение цистатина С для оценки функции почек при острых кишечных инфекциях у детей / В. М. Цыркунов, И. В. Парфенчик // Здоровоохранение. – 2017. – № 2. – С. 4–8.
8. Парфенчик, И. В. Поражение почек у детей с тяжелыми формами острых кишечных инфекций / И. В. Парфенчик // Журн. ГрГМУ. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 333–336.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

9. Парфенчик, И. В. Прогнозирование нефротоксического синдрома при острых кишечных инфекциях / И. В. Парфенчик // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., г. Гродно, 22 дек. 2010 г., редкол.: В. М. Шейбак (отв. ред.), [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – С. 310–312.
10. Парфенчик, И. В. Диагностика нефротоксического синдрома у детей при острых кишечных инфекциях / И. В. Парфенчик // Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии : материалы респ. конф.

с междунар. участием, г. Гродно, 14 мая 2010 г., ред.: Н. Е. Максимович (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – С. 401–405.

11. Парфенчик, И. В. Нефротоксический синдром при острых кишечных инфекциях у детей / И. В. Парфенчик, И. М. Лелюкевич // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / РНПЦ ЭиМ ; под ред. Г. М. Игнатьева. – Минск, 2010. – Вып. 3. – С. 455–458.

12. Парфенчик, И. В. Роль восстановленного глутатиона в диагностике и оценке тяжести инфекционно-токсической нефропатии при сальмонеллезе у детей / И. В. Парфенчик // Кислород и свободные радикалы : материалы респ. науч.-практ. конф., г. Гродно, 15-16 мая 2012 г., [отв. ред. В. В. Зинчук]. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 139–141.

13. Парфенчик, И. В. Морфологические изменения в почках крыс после введения эндотоксина *S. typhimurium* / И. В. Парфенчик // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., г. Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – Ч. 2. – С. 106–108.

14. Парфенчик, И. В. Цистатин в роли маркера острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями / И. В. Парфенчик // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., г. Гродно, 28-29 янв. 2016 г. / редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 458–461.

15. Парфенчик, И. В. Применение цистатина для оценки функции почек при острых кишечных инфекциях у детей / И. В. Парфенчик // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., г. Гродно, 26-27 янв. 2017 г. / редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 759–763.

16. Парфенчик, И. В. Частота острого повреждения почек у детей с тяжелыми формами острых кишечных инфекций / И. В. Парфенчик, В. М. Цыркунов // Актуальные вопросы инфекционной патологии : сб. мат. науч.-практ. конф., посвященной 55-летию кафедры инфекционных болезней УО «ГрГМУ», Гродно, 27 октября 2017 г. – Клиническая инфектология и паразитология. – 2017. – Т.6, № 4. – С.555–557.

17. Парфенчик, И. В. Клинические особенности острых кишечных инфекций у детей первого года жизни, госпитализированных в ОАиР / И.В. Парфенчик, Д. Ю. Панасюк, Ю. П. Красько // Актуальные вопросы инфекционной патологии : сб. мат. науч.-практ. конф., посвященной 55-летию кафедры инфекционных болезней УО «ГрГМУ», Гродно, 27 октября 2017 г. – Клиническая инфектология и паразитология. – 2017. – Т.6, № 4. – С.557–559.

18. Парфенчик, И. В. Значение сонографических исследований для ранней диагностики острого повреждения почек у детей при острых кишечных

инфекциях / И. В. Парфенчик, Д.С. Кацер, И.И. Богданович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., г. Гродно, 25-26 янв. 2018 г. / редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С. 605–609.

19. Парфенчик, И. В. Частота острого повреждения почек у детей, госпитализированных в отделение реанимации с острыми кишечными инфекциями / И. В. Парфенчик, Д. С. Кацер, М. П. Ланец // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., г. Гродно, 25-26 янв. 2018 г. / редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С. 609–612.

Тезисы докладов

20. Парфенчик, И. В. Роль восстановленного глутатиона в прогнозировании нефротоксического синдрома при острых кишечных инфекциях у детей / И. В. Парфенчик // Трудности диагностики и терапии инфекционных болезней : сб. мат. Всеукр. науч.-практ. конф. с межд. участ. и пленума асоц. инфекционистов Украины, г. Сумы, 19-20 мая 2011 г. / ред.: М. А. Андрейчин (отв. ред.) [и др.]. – Тернополь : ТГМУ, 2011. – С. 133–134.

21. Парфенчик, И. В. Показатели перекисного окисления и антиоксидантной системы у детей с сальмонеллезной инфекцией : материалы Всерос. ежегод. конгр. «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург, 8-9 окт. 2013 г. / И. В. Парфенчик // Журн. инфектологии. – 2013. – Т. 5, № S4. – С. 84–85.

22. Парфенчик, И. В. Изменения в почках у крыс при введении сальмонеллезного эндотоксина в эксперименте : материалы VI ежегод. Всерос. конгр. по инфекц. болезням, Москва, 24-26 марта 2014 г. / И. В. Парфенчик, В. М. Цыркунов, Я. Р. Мацюк // Инфекц. болезни. – 2014. – Т. 12, № S1. – С. 238.

23. Парфенчик, И. В. Показатели перекисного окисления и антиоксидантной системы у детей с острыми кишечными инфекциями : материалы Всерос. ежегод. конгр. «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург, 17-18 окт. 2014 г. / И. В. Парфенчик // Журн. инфектологии. – 2014. – Т. 6, № S3. – С. 96.

24. Парфенчик, И. В. Изменения в почках у крыс после однократного введения эндотоксина *S.typhimurium* : материалы VII ежегод. Всерос. конгр. по инфекц. болезням, Москва, 30 марта – 1 апр. 2015 г. / И. В. Парфенчик, Я. Р. Мацюк, В. М. Цыркунов // Инфекц. болезни. – 2015. – Т. 13, № S1. – С. 262.

25. Парфенчик, И. В. Изменения в почках у крыс после трехкратного введения эндотоксина *S.typhimurium* : материалы VII ежегод. Всерос. конгр. по инфекц. болезням, Москва, 30 марта – 1 апр. 2015 г. / И. В. Парфенчик,

Я. Р. Мацюк, В. М. Цыркунов // Инфекц. болезни. – 2015. – Т. 13, № S1. – С. 261.

26. Парфенчик, И. В. Частота поражения почек у детей с острыми кишечными инфекциями : материалы Всерос. Ежегод. конгр. «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург, 8-9 окт. 2015 г. / И. В. Парфенчик // Журн. инфектологии. – 2015. – Т. 7, № S4. – С. 97–98.

27. Парфенчик, И. В. Характеристика острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями / И. В. Парфенчик // Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний : сб. мат. II съезда инфекционистов Узбекистана, Ташкент, 4-6 нояб. 2015 г. – Ташкент, 2015. – С.122–123.

28. Парфенчик, И. В. Показатели цистатина С у детей с острыми кишечными инфекциями : материалы VIII ежегод. Всерос. конгр. по инфекц. болезням, Москва, 28-30 марта 2016 г. / И. В. Парфенчик // Инфекц. болезни. – 2016. – Т. 14, № S1. – С. 223.

29. Парфенчик, И. В. Определение СКФ у детей с острыми кишечными инфекциями по уровню цистатина С / И. В. Парфенчик // Дни лабораторной медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф., г. Гродно, 5 мая 2016 г. / редкол.: В. В. Воробьёв (отв. ред.), С. Б. Вольф, (отв. за вып.). – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 76.

30. Парфенчик, И. В. Диагностика острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями : материалы IX ежегод. Всерос. конгр. по инфекц. болезням, Москва, 27-29 марта 2017 г. / И. В. Парфенчик // Инфекц. болезни. – 2017. – Т. 15, № S1. – С. 211. – Прил. № 1.

31. Парфенчик, И. В. Характеристика детей с острыми кишечными инфекциями, госпитализированными в отделение реанимации : материалы Всерос. ежегод. конгр. «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург, 12-13 окт. 2017 г. / И. В. Парфенчик, Д. Ю. Панасюк, М.П. Ланец // Журн. инфектологии. – 2017. – Т. 9, S4. – С. 89.

Патент

32. Способ прогнозирования развития нефротоксического синдрома у ребенка при острой кишечной инфекции : пат. № 18116 Респ. Беларусь : МПК G01N 33/50 / В. М. Цыркунов, И. В. Парфенчик. – Оpubл. 30.04.2014.

Инструкция по применению

33. Метод оценки риска острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями : инструкция по применению № 224-1215 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.12.2015 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Учреждение-разработчик УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; сост.: В. М. Цыркунов, И. В. Парфенчик. – Гродно, 2015. – 4 с.

РЭЗІЮМЭ

Парфенчык Іна Віктараўна

Дыягностыка і прагназаванне развіцця вострай нырачнай недастатковасці ў дзяцей пры вострых кішачных інфекцыях

Ключавыя словы: вострыя кішачныя інфекцыі, дзеці, вострая нырачная недастатковасць, дыягностыка, прагназаванне, глутаціён, цыстацін С.

Мэта даследавання: распрацаваць метады дыягностыкі і прагназавання развіцця вострай нырачнай недастатковасці ў дзяцей пры вострых кішачных інфекцыях.

Метады даследавання: агульнаклінічны, біяхімічны, інструментальны, марфалагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Сярод дзяцей з вострымі кішачнымі інфекцыямі, шпіталізаваных ў аддзяленне анестэзіялогіі і рэанімацыі, у 21,9% дыягнаставана прэрэнальная, у 9,8% – рэнальная вострая нырачная недастатковасць. Прычынай рэнальнай вострай нырачнай недастатковасці ў 75% дзяцей з'яўляецца тыповы (постдыярэйны) гемалітыка-урэмічны сіндром (ГУС). Увядзенне эксперыментальным жывёлам сальманэлёзнага эндатаксіна прыводзіць да дозалежнага вострага пашкоджання нырак, якое ўзнікае пасля аднаразовага ўвядзення эндатаксіна *S. typhimurium*. Вызначэнне ўзроўню цыстаціну С пры вострых кішачных інфекцыях у дзяцей дазваляе ацаніць змены хуткасці клубочкавай фільтрацыі і дыягнаставаць вострую нырачную недастатковасць на ранніх стадыях, да змянення інструментальных і лабараторных паказчыкаў. Вызначэнне ўзроўню адноўленага глутаціёну (GSH) дазваляе ацаніць ступень парушэння антыаксідантнага патэнцыялу і прагназаваць цяжар парушэння функцыі нырак пры вострых кішачных інфекцыях у дзяцей. Паказчыкі дынавых кан'югатаў і малонавага дыальдэгіду маюць нізкае значэнне ў дыягностыцы парушэнняў функцыі нырак пры вострых кішачных інфекцыях у дзяцей.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваны метады прагназавання вострай нырачнай недастатковасці рэкамендуецца для ранняй дыягностыкі пашкоджання нырак і прафілактыкі цяжкіх ускладненняў у дзяцей пры вострых кішачных інфекцыях.

Галіна ўжывання: інфекцыйныя хваробы, нефралогія, клінічная лабараторная дыягностыка.

РЕЗЮМЕ

Парфенчик Инна Викторовна

Диагностика и прогнозирование развития острой почечной недостаточности у детей при острых кишечных инфекциях

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дети, острая почечная недостаточность, диагностика, прогнозирование, глутатион, цистатин С.

Цель исследования: разработать методы диагностики и прогнозирования развития острой почечной недостаточности у детей при острых кишечных инфекциях.

Методы исследования: общеклинический, биохимический, инструментальный, морфологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Среди детей с острыми кишечными инфекциями, госпитализированными в отделение анестезиологии и реанимации, у 21,9% диагностирована преренальная, у 9,8% – ренальная острая почечная недостаточность. Причиной ренальной острой почечной недостаточности у 75% детей является типичный (постдиарейный) гемолитико-уремический синдром (ГУС). Введение экспериментальным животным сальмонеллезного эндотоксина приводит к дозозависимому острому повреждению почек, наступающему после однократного введения эндотоксина *S. typhimurium*. Определение уровня цистатина С при острых кишечных инфекциях у детей позволяет оценить изменения скорости клубочковой фильтрации и диагностировать острую почечную недостаточность на ранних стадиях, до изменения инструментальных и лабораторных показателей. Определение уровня восстановленного глутатиона (GSH) позволяет оценить степень нарушения антиоксидантного потенциала и прогнозировать тяжесть нарушения функции почек при острых кишечных инфекциях у детей. Показатели диеновых конъюгатов и малонового диальдегида имеют низкое значение в диагностике нарушений функции почек при острых кишечных инфекциях у детей.

Рекомендации по использованию: разработанный метод прогнозирования острой почечной недостаточности рекомендуется для ранней диагностики поражения почек и профилактики тяжелых осложнений у детей при острых кишечных инфекциях.

Область применения: инфекционные болезни, нефрология, клиническая лабораторная диагностика.

SUMMARY

Parfenchyk Ina Viktorovna

Diagnosis and prediction of acute renal failure in children with acute intestinal infections

Key words: acute intestinal infections, children, acute renal failure, diagnosis, prognosis, glutathione, cystatin C.

Aim of the study: to develop methods for diagnosis and predicting the development of acute renal failure in children with acute intestinal infections.

Research methods: general clinical, biochemical, instrumental, morphological, statistical.

Results and their novelty. Prerenal type of acute renal failure was diagnosed in 21,9% of children with acute intestinal infections hospitalized in the anesthesiology and intensive care unit, and renal type was observed in 9,8% of children. Typical (postdiarrheal) hemolytic uremic syndrome (HUS) is the cause of renal type of acute renal failure in 75% of children. Injection of Salmonella endotoxin to experimental animals leads to dose-dependent acute kidney injury. It occurs after single injection of *S. typhimurium* endotoxin. Estimation of cystatin C level in children with acute intestinal infections allows to assess changes in glomerular filtration rate and diagnose acute renal failure in early stages, before any changes of instrumental and laboratory parameters appear. Estimation of reduced glutathione (GSH) level allows to assess the degree of impaired antioxidant potential and predict severity of renal dysfunction in children with acute intestinal infections. Estimation of diene conjugates and malon dialdehyde is valueless in diagnostics of renal dysfunction in children with acute intestinal infections.

Recommendations: the developed method of predicting acute renal failure is recommended for early diagnosis of kidney injury and prevention of severe complications in children with acute intestinal infections.

Field of application: infectious diseases, nephrology, clinical laboratory diagnostics.

Научное издание

**Парфенчик
Инна Викторовна**

**ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Подписано в печать 11.12.2018.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,39. Тираж 60 экз. Заказ 239.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.