



# Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек на фоне вирусных диарей различной этиологии у детей (литературный обзор)

Л. Н. МАЗАНКОВА, П. Ю. ЛУЗАН

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Москва, РФ

К наиболее частым вирусным инфекциям, вызывающим гастроэнтерит у детей, относят ротавирус, норовирус и вирус SARS-CoV-2. Типичная клиническая картина включает в себя лихорадку, рвоту, диарею, явления токсикоза и эксикоза различной степени тяжести. Однако в 30–35% случаев острые кишечные инфекции вирусной этиологии протекают с осложнением в виде острого повреждения почек (ОПП), что значительно утяжеляет течение болезни и влияет на исход заболевания. Используемые на данный момент маркеры диагностики ОПП малоинформативны вследствие позднего патогномоничного изменения их уровня на фоне выраженных изменений в клинической картине. В настоящее время существуют неинвазивные биомаркеры ОПП, которые выявляются до повышения общепринятых биохимических тестов и могут использоваться для ранней диагностики повреждения почек. Использование данных биомаркеров в практике позволит разработать клинико-лабораторные, дифференциально-диагностические критерии ранней диагностики, а также факторы риска развития ОПП у детей с вирусными диареями различной этиологии, с целью проведения своевременного эффективного патогенетического лечения и предотвращения серьезных осложнений.

**Ключевые слова:** острая кишечная инфекция, вирусная диарея, острое повреждение почек (ОПП), ротавирус, норовирус, SARS-CoV-2, COVID-19, биомаркеры, NGAL — липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, KIM-1 — молекула повреждения почек, L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа, IL-18 — интерлейкин-18, цистатин С, нефрин

## Early diagnosis and predicting of acute kidney injury in children with viral gastroenteritis of various agents (Literature review)

L. N. Mazankova, P. Y. Luzan

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

The most common viral infections causing gastroenteritis in children include rotavirus, norovirus, and the SARS-CoV-2. A typical clinical picture includes fever, vomiting, diarrhea, toxicosis and exicosis of varying severity. However, in 30–35% of cases, acute intestinal infections of viral etiology complicate of acute kidney injury (AKI), which significantly aggravates the course of the disease and affects the outcome of the disease. Currently used markers for the diagnosis of AKI are poor informative due to late detection of typical laboratory changes during the clinical picture's change. Currently, there are non-invasive biomarkers of AKI detected before changes in routine biochemical tests and can be used for early diagnosis of kidney damage. Using of these biomarkers in practice will develop of clinical and laboratory differential diagnostic criteria for early diagnosis, risk factors for the development of AKI in children with viral diarrhea of various agents, in order to start timely effective pathogenetic treatment and prevent serious complications.

**Keywords:** acute intestinal infection, viral diarrhea, acute kidney injury, rotavirus, norovirus, SARS-CoV-2, COVID-19, biomarkers, NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2, KIM-1 — kidney injury molecule, L-FABP — liver-type fatty acid-binding protein, IL-18 — interleukin-18, cystatin C, nephrin

**Для цитирования:** Л.Н. Мазанкова, П.Ю. Лузан. Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек на фоне вирусных диарей различной этиологии у детей (литературный обзор). *Детские инфекции*. 2023; 22(3):55-61. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61

**For citation:** P.Y. Luzan, L.N. Mazankova. Early diagnosis and predicting of acute kidney injury in children with viral gastroenteritis of various agents (Literature review). *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):55-61. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61

### Информация об авторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (L. Mazankova, MD), д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Лузан Полина Юрьевна (P. Luzan), врач-педиатр, аспирант кафедры детских инфекционных болезней, РМАНПО МЗ РФ; polinkaluzan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3240-8655>

По данным ВОЗ, вирусные диареи являются одной из наиболее частых причин госпитализации, заболеваемости и смертности среди детей во всем мире. Одним из наиболее распространенных возбудителей диареи являются ротавирусы, на долю которых приходится 35–60% случаев острой тяжелой диареи среди детей в возрасте младше 5 лет, а показатель летальности (CFR) при ротавирусной инфекции составляет приблизительно 2,5% [1]. До достижения пятилетнего возраста 85–90% детей хотя бы однократно переносят ротавирусную инфекцию (РВИ). В Российской Федерации

заболеваемость ротавирусной инфекцией в 2021 г. по сравнению с 2020 г. увеличилась на 46,6% и в основном приходится на детей в возрасте 1–2 лет (890,49 на 100 тыс. населения) и до года (593,48 на 100 тыс. населения) [2].

К другим значимым этиологическим факторам развития диареи относится норовирус. Норовирусная инфекция (НВИ) занимает шестое место среди наиболее распространенных причин смерти от острых кишечных инфекций с диарейным синдромом среди детей в возрасте до 5 лет и второе место среди наиболее частых

причин смерти вследствие диареи среди детей старше 5 лет [ВОЗ]. В 2021 г. показатель заболеваемости норовирусной инфекции в Российской Федерации (24,76 на 100 тыс. населения) по сравнению с 2020 г. увеличился на 40%. В структуре очагов групповой заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи инфекции НВИ превалирует как по количеству очагов, так и по числу заболевших. В 2021 г. в Российской Федерации зарегистрировано 183 очага групповой заболеваемости НВИ с общим количеством заболевших 2654 человека (в 2020 г. — 103 и 1480 соответственно). Наибольшее количество вспышек зарегистрировано в дошкольных (119) и общеобразовательных (45) учреждениях [2].

По последним данным мировой литературы, для возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19 SARS-CoV-2 стала характерна гастроинтестинальная симптоматика. Жалобы на рвоту и диарею у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы, особенно возросли в пятый эпидемиологический подъём заболеваемости с января 2022 года, когда на смену геноварианта дельта пришел омикрон, вызывающий у 17,3% госпитализированных детей преобладание гастроинтестинальной формы течения заболевания [3]. Частота развития диареи различна, по данным разных авторов, и в среднем составляет 2—49,5% случаев, в том числе у детей [4]. Диарейный синдром может как предшествовать развитию респираторных проявлений, так и возникать одновременно с ними, протекать с различной выраженностью степени тяжести, что может усугублять состояние пациента [5]. Патогенез развития диареи на фоне течения COVID-19 является многофакторным, а выделение в кале пациентов РНК SARS-CoV-2 имеет важное клинико-эпидемиологическое значение, способствуя фекально-оральной передаче этой инфекции [6].

В большинстве случаев типичная клиническая картина вирусных диарей представлена лихорадкой, интоксикационным синдромом и симптомами острого гастроэнтерита разной степени тяжести. Тяжесть заболевания определяется степенью развития дегидратации. Однако, в настоящее время большое значение при вирусных диареях, особенно при ротавирусной инфекции, придается изучению внекишечных осложнений и очагов, приводящих к метаморфозу клинической картины заболевания, утяжелению течения и неблагоприятным исходам. Согласно литературным данным, ротавирусный гастроэнтерит может сопровождаться неврологическими проявлениями, такими как острый энцефалит/энцефалопатия или судороги, [7], цитолитический синдром и холестаза, тромбоцитопения, поражение респираторного тракта, миокарда и почек [8].

В западных странах Bradshaw et al. описано, что у 1% пациентов на фоне острого инфекционного гастроэнтерита может развиваться острое повреждение почек (ОПП) [9]. Однако в этом исследовании частота развития ОПП оценивалась путем сбора и анализа данных на основании случаев выставленного диагноза по МКБ-9, без анализа клинических и лабораторных дан-

ных. Вероятно, распространенность ОПП часто недооценивается у детей, госпитализированных по поводу острого инфекционного гастроэнтерита, особенно при более легких формах, которые быстро купируются с помощью регидратации. Так, в исследовании Marzuillo et al. распространенность ОПП на фоне ОКИ составила уже 24,6% [10], а у Moghtaderi et al. 78,6% соответственно [11]. Разницу в полученных данных, вероятно, можно объяснить различной доступностью медицинской помощи в развивающихся странах.

Оценка патологических изменений мочевого синдрома показала высокую частоту протеинурии, зарегистрированной у детей во всех возрастных группах, что может свидетельствовать о развитии нефропатии у детей с ОКИ тяжелой степени тяжести, а повышение уровня креатинина у каждого второго ребенка в возрастных группах до года и от 1 года до 3 лет не исключает ОПП [12]. При тяжелом течении заболевания и выраженной интоксикации чаще отмечаются глюкозурия, ацетонурия, эпителиурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндринурия и появление слизи в моче, что свидетельствует о повышении проницаемости почечного барьера, вероятно вследствие развития токсической нефропатии [13]. По данным литературы вирусные диареи у детей, особенно в возрасте до 5 лет (91,9%), в 30—35% протекают с осложнением в виде ОПП, что играет важную роль в длительности госпитализации, тяжести течения и возможных исходах [14, 15, 16, 17]. ОПП — это патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7-ми суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности [18].

Различают преренальные (связанные со снижением почечной перфузии, из-за уменьшения объема циркулирующей крови), ренальные (связанные с поражением паренхимы почек) и постренальные (связанные с нарушением оттока мочи из органов мочевой системы) причины ОПП [19]. По данным Kaufman et al. [20], примерно в 70% случаев ОПП связано с преренальными причинами, когда основная функция почек может быть нормальной, но снижение почечной перфузии приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации. Ренальные причины разделяются в зависимости от того, какая структура почки поражается в первую очередь (т. е. внутривисцеральные сосуды, клубочки, канальцы и интерстиций). Причинами острого канальцевого некроза являются почечная гипоперфузия (вследствие гипотонии или сепсиса — ишемический канальцевый некроз) или нефротоксины (различные химические вещества, в том числе лекарственные средства, которые оказывают токсическое действие на клетки канальцев). В отличие от преренальной этиологии, острое повреждение почек, вызванное острым канальцевым некрозом, не купируется адекватным восполнением внутрисосудистого объема, занимает более длительный период времени и

иногда требует интенсивного лечения вплоть до необходимости временной заместительной почечной терапии. Гломерулярные причины острого повреждения почек связаны с острым воспалением кровеносных сосудов почек и клубочков, и обычно являются проявлением системного заболевания (например, системная красная волчанка, синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера).

У детей ОПП на фоне ОКИ чаще всего проявляется из-за снижения объема циркулирующей крови за счет дегидратации, вызванной рвотой и диареей. По данным И.В. Парфенчика, в остром периоде ОКИ у 41,6% детей имеет место транзиторное нарушение функции почек, купирующееся на фоне инфузионной терапии в течение суток [17]. При генерализованных (септических) формах некоторых ОКИ (чаще бактериальных агентов, по сравнению с вирусными) может развиваться ренальное ОПП с развитием гемолитико-уремического синдрома, требующее интенсивной терапии. В редких случаях были зарегистрированы случаи развития постренального поражения почек при ротавирусной инфекции с развитием обструктивной уропатии и требующие в тяжелых случаях оперативного вмешательства. Во всех описанных случаях были дети в возрасте до 3 лет, с подтвержденным ротавирусным гастроэнтеритом, осложненным тяжелым эксикозом, с развитием метаболического ацидоза, у которых методом УЗИ диагностировали камни в мочевыводящих путях. Камни состояли в основном из уратов аммония. Хотя обструктивная уропатия на фоне вирусной диареи встречается очень редко, следует помнить о существующем осложнении в случаях, когда олигурия/анурия не купируется адекватной инфузионной терапией или сохраняется, несмотря на регресс гастроинтестинальных проявлений [21, 22, 23].

Что касается коронавирусной инфекции COVID-19, доказано, что ее течение часто сопровождается гастроинтестинальной симптоматикой, что может повышать риск более тяжелого течения болезни [24]. Частота ОПП при COVID-19 в наблюдениях разных авторов колеблется от 5 до 36,6%, а ее развитие сопряжено с высокой смертностью (60–90%) [25]. Выявленные морфологические изменения в почках представлены дистрофическими изменениями эпителия проксимальных канальцев, гиалинозом стенок артериол и части клубочков, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией в строме коркового слоя различной степени выраженности [25]. Таким образом, необходима постоянная настороженность в отношении развития ОПП на фоне коронавирусной инфекции COVID-19. Напротив, для постановки диагноза мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) из новой версии определения исключили такой критерий как поражение почек, и включают теперь наличие минимум двух из пяти признаков вовлечения систем органов: поражение сердца, вовлечение кожи и слизистых оболочек, нарушения работы желудочно-кишечного тракта, гематологические отклонения и шок [26].

В настоящее время выявление и стратификация тяжести ОПП базируется на использовании двух диагностических тестов — концентрации креатинина в сыворотке крови (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и объеме выделенной мочи. К рутинным методам поражения почек также относится определение уровня протеинурии, эритроцитурии, лейкоцитурии [18]. Анализ литературы показал, что имеющиеся маркеры определения СКФ малоинформативны и не затрагивают пациентов на ранних доклинических этапах, вследствие позднего появления патогномичных лабораторных изменений и клинических проявлений [27, 28]. Так, например, на уровень сывороточного креатинина влияют индивидуальные особенности организма (возраст, пол, мышечная масса), некоторые лекарственные средства, и в среднем необходимо не менее 1–2 суток, чтобы проследить изменение уровня креатинина в крови пациента. Выявленные изменения со стороны показателей мочевого осадка, функции почек требуют проведения более углубленного обследования с целью разработки ранней диагностики, коррекции лечения на ранних этапах, а также применения превентивного лечения [29]. На данный момент ведется поиск диагностических критериев, которые могли бы на ранних этапах указать на формирование и стадию ОПП. Клинически применимые биомаркеры ОПП должны быть: (а) неинвазивными, с использованием легкодоступных биологических образцов, таких как кровь или моча; (б) быстро изменяемые с использованием стандартизированных методов для клинических анализов; (в) высокочувствительные, для облегчения раннего выявления, с широким динамическим диапазоном и пороговыми значениями, позволяющими проводить стратификацию риска; (г) специфичные для ОПП, чтобы дифференцировать ренальное ОПП от преренальной азотемии и хронического заболевания почек; (е) возможными к прогнозированию клинических исходов, таких как необходимость проведения диализа, продолжительности пребывания в больнице и риска смертности; (ф) определяющими начала терапии; и (г) способствующими мониторингу ответа на терапию [27].

Согласно данным литературы, существуют такие маркеры ОПП, которые не зависят от фильтрационной функции почек, выявляются до повышения общепринятых биохимических тестов и могут использоваться для ранней диагностики повреждения почек: NGAL — липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, KIM-1 — молекула повреждения почек, L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа, IL-18 — интерлейкин-18, цистатин С, нефрин [27, 30, 31].

NGAL — это гликопротеин, который первоначально был обнаружен в активированных нейтрофилах. Позднее было показано, что клетки почечных канальцев, могут продуцировать NGAL в ответ на различные повреждения [32]. В моче NGAL появляется при повреждении проксимальных канальцев за счет роста синтеза в дистальных отделах нефрона. Экскреция NGAL с мочой на 24–48 часов опережает повышение концентрации

креатинина в сыворотке крови [31]. На данный момент NGAL является наиболее широко применяемым маркером почечного повреждения при различных состояниях. В исследовании Джэ Юн Ан 2015 г. уровень NGAL плазмы успешно использовался в качестве раннего предиктора ОПП у взрослых с острым отравлением [16]. В исследовании Jef Van den Eynde 2022 г. показано, что NGAL являлся наиболее важным диагностическим биомаркером в качестве предиктора ОПП, связанного с хирургическим вмешательством на сердце у детей [33]. В литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению уровня NGAL у взрослых пациентов с острым гастроэнтеритом и развитием поражения почек на фоне дегидратации [15]. Xin-Ling Liang продемонстрировал способность использования NGAL не только для диагностики ОПП, но и для прогнозирования краткосрочного прогноза [34].

KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин 1 типа, который специфически активируется в дифференцированных клетках проксимальных канальцев после ишемического или нефротоксического ОПП. Появляется KIM-1 в моче уже в первый день после токсического или ишемического повреждения канальцев почек. В литературе было описано увеличение концентрации KIM-1 через час после хирургического вмешательства, а также у пациентов с острым коронарным синдромом и онкологическими заболеваниями, что говорило о раннем развитии ОПП [35]. В проведенных исследованиях повышенный уровень KIM-1 отражал канальцевое повреждение и играл важную роль в диагностике ОПП на ранней стадии при инфекции COVID-19 легкого и среднетяжелого течения [36]. Кроме того, KIM-1 может указывать на более высокий риск клинического ухудшения, развивающегося у пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии [37]. Измерения NGAL и KIM-1 в моче и плазме также используют как ранний биомаркер ОПП в педиатрических отделениях различного профиля и ОРИТ [38], позволяя предсказать это осложнение примерно за 1–2 дня до повышения уровня креатинина в сыворотке [27], достоверно отличить преренальную азотемию вследствие гипоксии и ишемии от ренального поражения почек при воспалительном повреждении интерстиция.

ИЛ-18 является провоспалительным цитокином, продуцируемым в проксимальных канальцах, и определяется в моче у больных с ишемическим ОПП в течение ближайших 24 часов [39]. В нескольких клинических исследованиях была выявлена эффективность IL-18 в качестве биомаркера ОПП у детей после операции на сердце [40]. По данным Chirag R Parikh уровень IL-18 значительно повышался в моче до повышения уровня креатинина в сыворотке у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, у которых развилась ОПП, что помогало предсказывать тяжесть течения и риск смертности пациентов с ОРДС, находящихся в отделении интенсивной терапии [41].

L-FABP экспрессируется в почках в проксимальных извитых и прямых почечных канальцах. В нормальных

условиях L-FABP отсутствует в моче, так как, фильтруясь в клубочках, полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. В случае ОПП повышение L-FABP определяется в первые 24 часа. В проведенных исследованиях его уровень в моче повышался спустя 4 ч после оперативного вмешательства и был мощным независимым индикатором риска развития ОПП. Так, в исследовании на группе детей, перенесших искусственное кровообращение, у которых впоследствии развилась ОПП, концентрация L-FABP в моче значительно увеличивалась в течение 4 часов после операции [42]. У пациентов с ОПП на фоне септического шока уровень L-FABP значительно повышался и определял относительный риск смертности [43, 44]. Было показано, что уровень L-FABP прямо коррелирует со временем ишемии у реципиентов почечного трансплантата [45].

Цистатин С отражает тубулярную дисфункцию, которая часто предшествует развитию гломерулярной. Он содержится в плазме крови человека, выводится из организма почками. Таким образом в качестве маркера повреждения почек его можно оценивать как в моче, так и в плазме. Сывороточная концентрация цистатина С, в отличие от креатинина, не зависит от индивидуальных особенностей организма (питание, масса тела, пол, возраст). Повышенный уровень цистатина С свидетельствует о преclinical поражении почек, которое можно выявить до изменения уровня креатинина в крови [46]. В литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению уровня цистатина С у детей при острых кишечных инфекциях [47], где доказано, что данные лабораторные показатели являются ранними маркерами выявления повреждения проксимальных канальцев и минимального повреждения почек до повышения уровня креатинина. Цистатин С мочи в настоящее время является маркером оценки тяжести канальцевых нарушений [31].

Нефрин — трансмембранный белок подоцитов. Нефринурия является маркером повреждения клубочков почек [48]. В настоящее время для выявления повреждения клубочков используется микроальбумин. Исследования показали, что нефринурия возникает на ранней стадии гломерулярного повреждения, предшествуя альбуминурии [49]. В исследованиях новорожденных в отделении интенсивной терапии повышенный уровень нефрина в моче являлся предиктором ОПП и смертности [50]. Доказано, что мочевого нефрина является более ранним, специфичным и чувствительным маркером, чем микроальбумин, для раннего выявления диабетической нефропатии [48]. На сегодняшний день опубликованы единичные исследования об использовании нефрина в диагностике ОПП у детей или подростков, что указывает на необходимость клинических исследований с использованием нефрина мочи для оценки, мониторинга и прогнозирования заболеваний почек у детей.

Имеются многочисленные зарубежные публикации, демонстрирующие использование новых биомаркеров для диагностики, прогнозирования неблагоприятного исхода и риска смерти у пациентов с ОПП с сердеч-

но-сосудистыми заболеваниями, кардиохирургических больных [51], пациентов после трансплантации органов [52, 53, 54], и находящихся в отделении интенсивной терапии.

В доступных информационных источниках практически отсутствуют исследования, посвященные ранней диагностике ОПП и риску развития осложнений со стороны почек при вирусных диареях различной этиологии у детей. NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18, цистатин С и нефрин представляют собой новые прогностические биомаркеры ОПП и его исходов. Доказано [27], что применение только одного биомаркера не позволяет увидеть полную картину в ранние сроки ОПП. Для более глубокого изучения патогенетических механизмов поражения почек необходимо применение комбинаций биомаркеров с оценкой их диагностической и прогностической значимости [18]. Так, например, комбинация KIM-1 с IL-18 в исследовании 32 биомаркеров мочи при диагностике ОПП после операции на сердце показала наибольшую информативность по сравнению с отдельными биомаркерами [55], а также облегчала раннюю диагностику и оценку вероятного прогрессирования ОПП после искусственного кровообращения [56]. По данным Shirag R. Parikh, повышенные уровни IL-18 в моче и уровни NGAL в моче и плазме были связаны последующим развитием ОПП и неблагоприятными исходами у взрослых, перенесших операцию на сердце, и коррелировали с более длительным пребыванием в больнице, в отделении интенсивной терапии и более высоким риском диализа или смерти [57].

Таким образом, в настоящее время ОПП встречается в 30%–35% случаев вирусных диарей у детей, а также от 5 до 36,6% случаев коронавирусной инфекции COVID-19. С помощью высокоспецифических, высокочувствительных неинвазивных маркеров — NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18, цистатина С и нефрина станет возможным разработать клинико-лабораторные, дифференциально-диагностические критерии ранней диагностики, а также факторы риска развития ОПП. Анализ уровня данных маркеров позволит уточнить патогенез повреждения почек и способствовать своевременной диагностике риска развития ОПП с целью проведения превентивного лечения, совершенствования своевременного эффективного патогенетического лечения и предотвращения серьезных осложнений.

## Литература/References:

- World Health Organization. Diarrhoeal disease. Rotavirus infection 2018. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd\\_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/19-who-surveillancevaccinepreventable-19-rotavirus-russian-r1.pdf?sfvrsn=2c43bf06\\_10&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/19-who-surveillancevaccinepreventable-19-rotavirus-russian-r1.pdf?sfvrsn=2c43bf06_10&download=true)
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022:340. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. M.: Fed-

- eral Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022:340. (In Russ.)]
- Самитова Э.Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022; 21(5):38–48. [Samitova E.R. Clinical and Epidemiological Features of COVID-19 in Children in Moscow in 2020–2022. *Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2022; 21(5):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/20733046-2022-21-5-38-48>]
- Щикота А.М., Погоженкова И.В., Турова Е.А., Стародубова А.В., Носова Н.В. Диарея, ассоциированная с COVID-19 // Вопросы питания. 2021. 90(6):18–30. [Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Starodubova A.V., Nosova N.V. COVID-19-associated diarrhea. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021; 90(6):18–30. (in Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-18-30>]
- D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul; 18(8):1663–1672. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.
- Мазанкова Л.Н., С.Г. Горбунов, Э.Р. Самитова [и др.] Клинико-эпидемиологическое значение диареи при COVID-19 у детей. Инфекционные болезни. 2021. 19(3):30–36. [Mazankova L.N., S.G. Gorbunov, E.R. Samitova [et al.] Clinical and epidemiological significance of diarrhea in children with COVID-19. *Infectious Diseases*. 2021. 19(3):30–36. (in Russ.)] DOI 10.20953/1729-9225-2021-3-30-36.
- Сергиенко Е.Н. [и др.] Поражение нервной системы при ротавирусной инфекции: миф или реальность? Военная медицина. 2017. 4:121–123. <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/17244> [Sergienko E.N. [et al.] Damage to the nervous system in rotavirus infection: myth or reality? *Voennaya medicina= Military Medicine*. 2017. 4:121–123. (in Russ.)]
- Dian, Ziqin & Sun, Yi & Zhang, Guiqian & Xu, Ya & Fan, Xin & Yang, Xuemei & Pan, Qiuwei Abdullah & Peppelenbosch, Maikel & Miao, Zhijiang. Rotavirus-related systemic diseases: clinical manifestation, evidence and pathogenesis. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021. 47:1–16. 10.1080/1040841X.2021.1907738.
- Bradshaw C, Han J, Chertow GM, Long J, Sutherland SM, Anand S. Acute Kidney Injury in Children Hospitalized With Diarrheal Illness in the United States. *Hosp Pediatr*. 2019 Dec; 9(12):933–941. doi: 10.1542/hpeds.2019-0220.
- Marzuillo P, Baldascino M, Guarino S, Perrotta S, Miraglia Del Giudice E, Nunziata F. Acute kidney injury in children hospitalized for acute gastroenteritis: prevalence and risk factors. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jun; 36(6):1627–1635. doi: 10.1007/s00467-020-04834-7.
- Moghtaderi, Mastaneh, Bahareh Yaghmaei, Bahar Allahwerdi, Mojtaba Gorgi, Faezeh Javadilarijani, Iran Malekzadeh, Seyedeh Taravat Sadrosadat, and Javad Sabery nejad. Acute Kidney Injury in Children With Acute Gastroenteritis. *Journal of Pediatric Nephrology*. 2014. 2(2). <https://doi.org/10.22037/jpn.v2i2.5828>.
- Киричк ЕЮ, Выходцева ГИ, Иванов ИВ, Дядигуров АВ. Мочевой и цитологический синдромы у детей с острыми кишечными инфекциями. Сибирское медицинское обозрение. 2018; (6): 48–52. [Kirichyok EY, Vyhodtseva GI, Ivanov IV, Dyadigurov AV. Urinary and cytolytic syndrome in children with acute intestinal infections. *Siberian Medical Review*. 2018; (6):48–52. (in Russ.)] DOI: 10.20333/2500136-2018-6-48-52
- Копачевская К.А., Молохный В.П., Завартсева Л.И. Патологические изменения мочевого осадка при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста. Медицинские науки. 2019. 67(1):16–20. [Kopachevskaya K A, Molochny V P, Zavartseva L I. Pathological changes in urinary sediment in acute intestinal infections in young

- children. *Medical Sciences*. 2019. 67(1):16–20. (In Russ.) DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.1.67.344
14. Bradshaw C, Han J, Chertow GM, Long J, Sutherland SM, Anand S. Acute Kidney Injury in Children Hospitalized With Diarrheal Illness in the United States. *Hosp Pediatr*. 2019 Dec; 9(12):933–941. doi: 10.1542/hpeds.2019-0220.
  15. Çelik T, Altekin E, İsgüder R, Kenesari Y, Duman M, Arslan N. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pediatric patients with acute rotavirus gastroenteritis and dehydration. *Ital J Pediatr*. 2013 Sep 3; 39:52. doi: 10.1186/1824-7288-39-52.
  16. Ahn JY, Lee MJ, Seo JS, Choi D, Park JB. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictive biomarker for the detection of acute kidney injury in adult poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016; 54(2):127–33. doi: 10.3109/15563650.2015.1118487.
  17. Парфенчик И.В. Поражение почек у детей с тяжелыми формами острых кишечных инфекций. Журнал ГрГМУ. 2018. №3. [Parfenchik I.V. Kidney damage in children with severe forms of acute intestinal infections. *Journal of GrGMU*. 2018. №3. (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-u-detej-s-tyazhelyimi-formami-ostryh-kishechnyh-infektsiy>.
  18. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП). 2020. [Clinical guidelines. Acute kidney injury (AKI). 2020 (In Russ.)]
  19. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012 Oct 1; 86(7):631–9.
  20. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17(2):191–198.
  21. Ashida A, Fujieda M, Ohta K, Nakakura H, Matsumura H, Morita T, Igarashi T, Tamai H. Clinical characteristics of obstructive uropathy associated with rotavirus gastroenteritis in Japan. *Clin Nephrol*. 2012 Jan; 77(1):49–54. doi: 10.5414/cn107098.
  22. Kira S, Mitsui T, Zakoji H, Aoki T, Sawada N, Miyamoto T, Takeda M. Postrenal Failure due to Urinary Stones Associated with Acute Viral Gastroenteritis: Three Case Reports. *Case Rep Urol*. 2016; 2016:1375923. doi: 10.1155/2016/1375923.
  23. Tsukida, K., Goto, M., Yamaguchi, N., Imagawa, T., Tamura, D., & Yamagata, T. Rotavirus gastroenteritis-associated urinary tract calculus in an infant. *The Turkish journal of pediatrics*. 2018. 60(6):769–770. <https://doi.org/10.24953/turkped.2018.06.025>
  24. Alsamman, M., Caggiula, A., Ganguli, S., Misak, M., & Pourmand, A. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020. 38(11):2444–2454. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.054>
  25. Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Усатюк С.С., Бурулева Т.А., Дьякова Е.Н., Фролов А.В., Лосс К.Э., Зубкин М.Л., Ким И.Г., Волгина Г.В. Covid-19: связь с патологией почек. Обзор литературы. *Нефрология и диализ*. 2021. 23(2):147–159. [Tomilina N.A., Frolova N.F., Artyukhina L.Yu., Usatyuk S.S., Buruleva T.A., Dyakova E.N., Frolov A.V., Loss K.E., Zubkin M.L., Kim I.G., Volgina G.V. Covid-19: association with kidney disease. Literature review. *Nephrology and dialysis*. 2021. 23(2):147–159. (In Russ.)] doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159
  26. Mary Beth F. Son, Jane C. Burns, Jane W. Newburger; A New Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2023; e2022060302. 10.1542/peds.2022-060302
  27. Nguyen, Mai & Devarajan, Prasad. (2008). Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatric Nephrology*. Dec; 23(12):2151–7. doi: 10.1007/s00467-007-0470-x.
  28. Борисова О.В., Бойко Е.В. Острое повреждение почек как осложнение кишечных инфекций у детей (обзор литературы). *Практическая медицина*. 2022. 20(7):22–27.
  - [Borisova O.V., Boyko E.V. Acute kidney injury as a complication of intestinal infections in children (literature review). *Practical Medicine*. 2022. 20(7):22–27. (In Russ.)] DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-22-27
  29. Киричек Е.Ю., Выходцева Г.И., Иванов И.В., Дядигуров А.В. Клинико-лабораторные показатели у детей с острыми кишечными инфекциями тяжелой степени тяжести. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. №4. [Kirichek E.Yu., Vykhodtseva G.I., Ivanov I.V., Dyadigurov A.V. Clinical and laboratory parameters in children with severe acute intestinal infections. *Modern Problems of Science and Education*. 2018. No. 4. (In Russ.)] DOI: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27750>
  30. Еремеева А.В., В.В. Длин, А.А. Корсунский [и др.] Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой у детей с острым почечным повреждением. *Клиническая нефрология*. 2017. 3:40–45. [Eremeeva A.V., Dlin V.V., Korsunsky A.A., Zaikova N.M., Bondarenko E.D. Clinical significance of determination of lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in children with acute kidney injury. *Clinical Nephrology*. 2017. 3:40–45. (In Russ.)]
  31. Мирошкина И.В., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Пьяникин С.С., Аревин А.Г., Калинин Д.В., Демидова В.С., Теплов А.А. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018. 4:114–121. [Miroshkina I.V., Griitsevich A.A., Baitman T.P., Pyanikin S.S., Arevin A.G., Kalinin D.V., Demidova V.S., Teplov A.A. The role of markers of acute kidney injury in assessing the function of the kidney during ischemia. *Experimental and Clinical Urology*. 2018. 4:114–121. (In Russ.)]
  32. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, de Cal M, Corradi V, Virzi G, Ronco C. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol*. 2010 Mar; 42(1):141–50. doi: 10.1007/s11255-009-9608-z.
  33. Van den Eynde J, Schuermans A, Verbakel JY, Gewillig M, Kutty S, Allegaert K, Mekahli D. Biomarkers of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Eur J Pediatr*. 2022 May; 181(5):1909–1921. doi: 10.1007/s00431-022-04380-4.
  34. Xin-Ling Liang, Wei Shi, Beyond Early Diagnosis: Prognostic Biomarkers for Monitoring Acute Kidney Injury. *Hong Kong Journal of Nephrology*. 2010. [https://doi.org/10.1016/S1561-5413\(10\)60011-7](https://doi.org/10.1016/S1561-5413(10)60011-7).
  35. Михайлова З.Д., Д.В. Пивоваров, С.М. Румянцева, А.Р. Пивоварова. KIM-1 как биомаркер острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и онкологическими заболеваниями. *Клиническая нефрология*. 2021. 13(1):50–55. [Mikhailova Z.D., D.V. Pivovarov, S.M. Rumyantseva, A.R. Pivovarova. KIM-1 as a biomarker of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome and oncological diseases. *Clinical Nephrology*. 2021. 13(1):50–55. (In Russ.)] DOI 10.18565/nephrology.2021.1.50-55.
  36. Yasar E, Ozger HS, Yeter HH, Yildirim C, Osmanov Z, Cetin TE, Akcaay OF, Bukan N, Derici U. Could urinary kidney injury molecule-1 be a good marker in subclinical acute kidney injury in mild to moderate COVID-19 infection? *Int Urol Nephrol*. 2022 Mar; 54(3):627–636. doi: 10.1007/s11255-021-02937-0.
  37. Vogel MJ, Mustroph J, Staudner ST, Leininger SB, Hubauer U, Wallner S, Meindl C, Hanses F, Zimmermann M, Maier LS, Jungbauer CG, Hupf J. Kidney injury molecule-1: potential biomarker of acute kidney injury and disease severity in patients with COVID-19. *J Nephrol*. 2021 Aug; 34(4):1007–1018. doi: 10.1007/s40620-021-01079-x.
  38. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, Elger A, Maarouf O, Sola-Del Valle DA, O'Rourke M, Sherman E, Lee P, Geara A, Imus P, Guddati A, Pollard A, Rahman W, Elitok S, Malik N, Giglio J, El-Sayegh S, Devarajan P, Hebbar S, Saggi SJ,

- Hahn B, Kettritz R, Luft FC, Barasch J. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17; 59(3):246–55. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.854.
39. Liang XL, Liu SX, Chen YH, Yan LJ, Li H, Xuan HJ, Liang YZ, Shi W. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers*. 2010 Jun; 15(4):332–9. doi: 10.3109/13547501003706558.
40. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, Bennett M, Devarajan P. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 22; 58(22):2301–9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.017.
41. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Oct; 16(10):3046–52. doi: 10.1681/ASN.2005030236.
42. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, Noiri E, Devarajan P. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2008 Feb; 73(4):465–72. doi: 10.1038/sj.ki.5002721.
43. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Dec; 16(6):545–9. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833e2fa4.
44. Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T, Portilla D, Fujita T. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol*. 2009 Apr; 174(4):1154–9. doi: 10.2353/ajpath.2009.080644.
45. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamiyo A, Kimura K, Fujita T, Kinukawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinozaki N, Ohshima S, Sugaya T. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov; 18(11):2894–902. doi: 10.1681/ASN.2007010097.
46. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL — маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. *Лабораторная служба*. 2015; 4(2):38–43. [Vel'kov VV. Cystatin C and NGAL — the Markers of Preclinical Renal Dysfunction and Subclinical Acute Kidney Injury. *Laboratory Service*. 2015; 4(2):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/labs20154238-43>]
47. Гребенкина Е.Ю., Усенко Д.В., Чугунова О.Л., Вдовина Д.М. Развитие острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии*. 2020; 15(5):118–125. [Grebinkina E.Yu., Usenko D.V., Chugunova O.L., Vdovina D.M. Development of acute kidney injury in children with acute intestinal infections. *Vopr. Prakt. Pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2020; 15(5):118–125. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-118-125
48. Kostovska I, Toseska-Trajkovska K, Topuzovska S, Cekovska S, Spasovski G, Kostovski O, Labudovic D. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. *J Med Biochem*. 2020 Jan 10; 39(1):83–90. doi: 10.2478/jomb-2019-0026.
49. Kandasamy Y, Smith R, Lumbers ER, Rudd D. Nephrin — a biomarker of early glomerular injury. *Biomark Res*. 2014 Nov 23; 2:21. doi: 10.1186/2050-7771-2-21.
50. Chen J, Li G, Wang S, Hu X, Sun Y, Dai X, Bai Z, Pan J, Li X, Wang J, Li Y. Urinary Nephrin as a Biomarker of Glomerular Maturation and Injury Is Associated with Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Neonates. *Neonatology*. 2019; 116(1):58–66. doi: 10.1159/000499083.
51. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep; 22(9):1748–57. doi: 10.1681/ASN.2010121302.
52. Pajek J, Škoberne A, Šosterič K, Adlešič B, Leskošek B, Bučar Pajek M, Osredkar J, Lindič J. Non-inferiority of creatinine excretion rate to urinary L-FABP and NGAL as predictors of early renal allograft function. *BMC Nephrol*. 2014 Jul 16; 15:117. doi: 10.1186/1471-2369-15-117.
53. Pianta TJ, Peake PW, Pickering JW, Kelleher M, Buckley NA, Endre ZH. Clusterin in kidney transplantation: novel biomarkers versus serum creatinine for early prediction of delayed graft function. *Transplantation*. 2015 Jan; 99(1):171–9. doi: 10.1097/TP.0000000000000256.
54. Ramirez-Sandoval JC, Herrington W, Morales-Buenrostro LE. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Jul; 29(3):139–44. doi: 10.1016/j.trre.2015.04.004.
55. Arthur JM, Hill EG, Alge JL, Lewis EC, Neely BA, Janech MG, Tumlin JA, Chawla LS, Shaw AD; SAKInet Investigators. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2014 Feb; 85(2):431–8. doi: 10.1038/ki.2013.333.
56. Liang XL, Liu SX, Chen YH, Yan LJ, Li H, Xuan HJ, Liang YZ, Shi W. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers*. 2010 Jun; 15(4):332–9. doi: 10.3109/13547501003706558.
57. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep; 22(9):1748–57. doi: 10.1681/ASN.2010121302.

Статья поступила 03.03. 2023.

**Конфликт интересов.** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported