



Оригинальная статья

Значение цистатина С и различных методик подсчета скорости клубочковой фильтрации в оценке нарушений функции почек у детей с острыми кишечными инфекциями

Чугунова О.Л.¹ • Гребёнкина Е.Ю.^{2,3} • Усенко Д.В.³ • Володина И.И.⁴ • Галеева Е.В.² • Дрожжин Е.А.² • Корсунский А.А.^{2,5} • Легошина Н.Ю.² • Музыка А.Д.³ • Нарышкина М.И.² • Павлушкина Л.В.⁴ • Рыкова А.С.²

Актуальность. Острые кишечные инфекции (ОКИ) – четвертая ведущая причина смерти среди детей младше 5 лет во всем мире. К малоизученным аспектам патогенеза ОКИ у детей относится поражение почек. Уровень цистатина С в сыворотке крови – показатель, не зависящий от пола и возраста, при этом он высоко информативен уже на ранних стадиях нарушения функции почек.

Цель – оптимизировать диагностику нарушений функций почек у детей с ОКИ средней степени тяжести на основании сравнения различных методик подсчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и определения уровня цистатина С.

Материал и методы. Проведено наблюдательное поперечное исследование с участием 80 детей с ОКИ средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома, находившихся на стационарном лечении. У всех наблюдаемых пациентов в остром периоде заболевания, помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, для оценки функции почек определяли уровень креатинина с расчетом СКФ по формуле Шварца 1976 г. (немодифицированной) и 2009 г. (модифицированной), а также содержание цистатина С в сыворотке крови. СКФ также рассчитывали с использованием однофакторного уравнения на основе цистатина С.

Результаты. СКФ в остром периоде ОКИ, рассчитанная по немодифицированной и модифицированной формуле Шварца, составила у детей младше 3 лет ($n=40$) $115,47 \pm 3,33$ и $98,56 \pm 2,84$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$), в группе детей 3–7 лет ($n=40$) – $132,13 \pm 4,2$ и $108,85 \pm 3,84$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$) соответственно. Высокие (> 950 нг/мл) показатели цистатина С в сыворотке были выявлены у 18 (22%) больных. У остальных пациентов уровень цистатина С оставался в пределах физиологических показателей или ниже. Риск развития острого повреждения почек на основании оценки двух показателей – СКФ по модифицированной формуле Шварца и СКФ по формуле с использованием цистатина С – имели 4 (10%) детей в возрастной группе 1–3 лет и 1 (2,5%) ребенок в возрастной группе 3–7 лет; на основании одного показателя – расчета СКФ по формуле с использованием цистатина С – 8 (20%) и 9 (22,5%) детей соответственно, а на основании оценки только СКФ по модифицированной формуле Шварца – по 3 (7,5%) детей обеих возрастных групп.

Заключение. Нами получено подтверждение того, что показатели СКФ, рассчитанные по немодифицированной формуле Шварца (1976), являются более высокими по сравнению с таковыми, рассчитанными по модифицированной формуле Шварца (2009) и с учетом уровня

цистатина С. Следовательно, у детей раннего и дошкольного возраста использование немодифицированной формулы Шварца (1976) представляется некорректным. Уровень цистатина С в сыворотке крови может оказаться перспективным прогностическим маркером, позволяющим выделить группу риска развития острого повреждения почек у детей, находящихся в остром периоде заболевания ОКИ средней степени тяжести.

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, острое повреждение почек, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации, креатинин

Для цитирования: Чугунова ОЛ, Гребёнкина ЕЮ, Усенко ДВ, Володина ИИ, Галеева ЕВ, Дрожжин ЕА, Корсунский АА, Легошина НЮ, Музыка АД, Нарышкина МИ, Павлушкина ЛВ, Рыкова АС. Значение цистатина С и различных методик подсчета скорости клубочковой фильтрации в оценке нарушений функции почек у детей с острыми кишечными инфекциями. Альманах клинической медицины. 2021;49(3):197–206. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-018.

Поступила 13.03.2021; доработана 30.03.2021; принята к публикации 08.04.2021; опубликована онлайн 16.04.2021

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают второе место по частоте среди инфекционных болезней у детей после острых респираторных инфекций [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более

2 млрд случаев ОКИ, ⅓ из которых приходится на детскую популяцию [2]. Особую актуальность проблеме ОКИ придает сохраняющаяся высокая частота регистрации среднетяжелых и тяжелых форм, осложненное течение заболевания, в том числе за счет поражения других органов и систем



с развитием миокардита, кардиомиопатии, васкулита, энцефалита, реактивного гепатита, пневмонии и др. [3]. ОКИ – четвертая ведущая причина смерти среди детей младше 5 лет во всем мире [2]. Одна из малоизученных сторон патогенеза ОКИ у детей – поражение почек. Все вышеизложенное определяет необходимость поиска новых прогностически значимых маркеров критических состояний.

Не так давно на смену термина «острая почечная недостаточность» пришло понятие «острое повреждение почек» (ОПП, англ. acute kidney injury, AKI) [4]. Оно обозначает состояние, для которого характерны быстрое снижение функции почек, уменьшение элиминации продуктов метаболизма, нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния [5].

Влияние возбудителей ОКИ на развитие начальных стадий ОПП у детей практически не изучено. Имеющиеся в литературе сведения в первую очередь отражают проблему формирования нарушения функции почек тяжелой степени на фоне бактериальных кишечных инфекций и касаются главным образом типичного гемолитико-уремического синдрома, но не затрагивают ранние доклинические фазы ОПП [6]. В частности, это объясняется недооценкой врачами возможности развития ОПП у детей при ОКИ разной степени тяжести, а также необходимостью

комплексного анализа многих показателей, что в повседневной клинической практике осуществлять достаточно сложно.

В течение последних 10 лет для диагностики повреждения почек широко исследуются ранние маркеры ОПП в крови и моче, которые повышаются за 24–48 часов до появления азотемии, что, в свою очередь, способствует своевременному диагностированию ОПП [7]. Среди методов для установления нарушений функции почек на первые позиции вышло определение сывороточного цистатина С. Цистатин 3, чаще называемый цистатином С (англ. cystatin 3, CST3, cystatin C, gamma-trace) – белок, принадлежащий ко 2-й группе генетического семейства цистатинов. Цистатин С содержится в плазме крови человека, выводится из организма почками. Это белок, который с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра; свободно фильтруется через клубочковую мембрану; полностью метаболизируется в почках; не секретируется проксимальными почечными канальцами [8–10]. По данным ряда исследований, цистатин С нельзя назвать непосредственным маркером почечного тубулярного повреждения при ОПП у детей; скорее это альтернатива креатинину, более точный тест для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [11–13].

Чугунова Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1547-0016>
✉ 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 254 67 62.
E-mail: ol_chugunova@mail.ru

Гребёнкина Елизавета Юрьевна – врач-педиатр 2-го инфекционного приемного отделения²; лаборант-исследователь клинического отдела инфекционной патологии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6567-1401>. Тел.: +7 (903) 552 67 63. E-mail: liza09@mail.ru

Усенко Денис Валериевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинического отдела инфекционной патологии, заведующий Образовательным центром⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>. Тел.: +7 (495) 672 11 36. E-mail: dusenko@rambler.ru

Володина Ирина Игоревна – канд. мед. наук, врач-педиатр педиатрического дневного стационара Центра амбулаторной хирургии⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-396X>. Тел.: +7 (903) 779 37 26.
E-mail: catira@rambler.ru

Галеева Елена Валентиновна – главный специалист по лабораторной службе, заведующая клинической лабораторией⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1307-3463>. Тел.: +7 (964) 649 12 53.
E-mail: elengaleeva@yandex.ru

Дрожжин Евгений Андреевич – врач-педиатр 2-го инфекционного отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4885-5505>. Тел.: +7 (499) 259 66 55.
E-mail: doctorlit@yandex.ru

Корсунский Анатолий Александрович – д-р мед. наук, профессор, главный врач²; заведующий кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9087-1656>. Тел.: +7 (499) 256 21 61. E-mail: doctorlit@yandex.ru

Легошина Наталия Юрьевна – врач-инфекционист, заведующая 2-м инфекционным отделением²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0006-0743>. Тел.: +7 (499) 259 66 55. E-mail: doctorlit@yandex.ru

Музыка Анна Драгиевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клинического отдела инфекционной патологии, заведующая Образовательным центром³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2269-2533>. Тел.: +7 (916) 878 46 85. E-mail: nikolitch-anna@yandex.ru

Нарышкина Мария Игоревна – врач-педиатр 2-го инфекционного отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-5861>. Тел.: +7 (499) 259 66 55.
E-mail: doctorlit@yandex.ru

Павлушкина Людмила Власовна – врач высшей категории, заведующая клинико-биохимической лабораторией⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4738-879X>. Тел.: +7 (903) 792 54 59.
E-mail: lpavlywkina@yandex.ru

Рыкова Анна Сергеевна – врач-педиатр 2-го инфекционного отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6522-4430>. Тел.: +7 (499) 259 66 55.
E-mail: doctorlit@yandex.ru

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ»; 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29, Российская Федерация

³ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗМ»; 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



СКФ – объем плазмы крови, прошедший через почечный клубочек за единицу времени и очищенный от конкретного вещества [14]. Определение СКФ признано золотым стандартом диагностики острого и хронического почечного повреждения [15, 16]. Однако измерение СКФ часто проводится с ошибками [17], так как не все методы или формулы с достаточной точностью воспроизводят необходимые измерения и вычисления [18–20]. Первым, кто попытался вывести расчетную формулу для определения СКФ у детей, был George J. Schwartz (Дж. Шварц), доцент кафедры педиатрии Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна (Бронкс, Нью-Йорк, США). В 1976 г. ученый измерял клиренс креатинина при помощи пробы Реберга с последующим математическим выведением формулы [21]. В результате была выявлена сильная корреляция между величиной СКФ и отношением показателя роста к креатинину плазмы. Таким образом был выведен постоянный коэффициент 0,55, отражающий взаимосвязь между экскрецией креатинина мочи и ростом. В дальнейших своих исследованиях G. Schwartz пересмотрел данные по разным возрастным группам и ввел дополнительные корректирующие коэффициенты [18]. В данной формуле, названной по имени ученого формулой Шварца, не учитываются показатели суточной мочи, сбор которой затруднен, особенно у детей раннего возраста и у пациентов с тяжелой почечной патологией. На основании результатов исследования с участием детей в возрасте от 1 года до 16 лет со средней степенью тяжести хронической болезни почек и определения концентрации креатинина на ферментативном масс-спектрометрически «прослеживаемом» методе G. Schwartz предложил так называемую прикроватную формулу с новым постоянным коэффициентом 0,413 [19].

Учитывая погрешности, связанные с креатинином, на одном из этапов SKiD (англ. chronic kidney disease in children – хроническая болезнь почек у детей) G. Schwartz и соавт. (2009) разработали однофакторное уравнение расчета СКФ на основе цистатина С для облегчения оценки расчетной СКФ в клинических условиях. Эта формула имеет высокую точность и обеспечивает $P30 = 82,6\%$ и $P10 = 37,6\%$ истинной СКФ, измеренной по йогексолу [19, 22].

В настоящее время цистатин С признан мировым медицинским сообществом как самый точный эндогенный маркер СКФ [23], однако в Российской Федерации он еще не нашел широкого применения. По данным литературы, цистатин С по своим диагностическим

характеристикам значительно превосходит креатинин, практически не зависит ни от мышечной массы, ни от возраста ребенка [24]. Ранее у детей с ОКИ средней степени тяжести цистатин С в сыроворотке крови не изучался.

Цель работы – оптимизация исследования нарушений функций почек у детей с ОКИ средней степени тяжести на основании сравнения различных методик подсчета СКФ и определения уровня цистатина С.

Материал и методы

В 2020 г. проведено обсервационное поперечное исследование по изучению оценки функционального состояния почек у детей в возрасте от 1 года до 7 лет, госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» с ОКИ средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома. У всех пациентов выполняли общепринятые лабораторные методы диагностики (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ мочи, биохимический анализ крови); исследовали биомаркер структурного повреждения почек (цистатин С в крови); проводили методы этиологической расшифровки ОКИ (бактериологические, иммунохроматографические, серологические, молекулярно-генетические); оценивали СКФ по формуле Шварца (1976 и 2009 гг.); применяли инструментальные методы диагностики (ультразвуковое исследование почек, электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости).

Критерии включения в исследование: 1) дети в возрасте от 1 года до 7 лет; 2) установленный диагноз ОКИ средней степени тяжести, определенной по совокупности клинико-лабораторных данных, госпитализация в первые 2–3 дня заболевания; 3) время пребывания в стационаре не менее 4 дней; 4) наличие подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

В исследование не включались (критерии исключения): 1) дети в возрасте до 1 года; 2) пациенты с наличием аномалии развития органов мочевой системы, инфекции органов мочевой системы, гломерулонефрита в анамнезе; 3) в случае развития гемолитико-уремического синдрома; 4) пациенты с легкой и тяжелой степенью тяжести ОКИ; 5) при выявлении миокардита и другой сердечно-сосудистой патологии; 6) в случае установления сахарного диабета; 7) в отсутствие подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) на участие в исследовании.



Всего в исследование включено 80 детей с ОКИ средней степени тяжести (девочек было 38 (47,5%), мальчиков – 42 (52,5%)), распределенных в зависимости от возраста в две группы: группу 1 составили 40 детей от 1 года до 3 лет, группу 2 – 40 детей от 3 до 7 лет.

Пациенты были обследованы с использованием стандартных лабораторных методов диагностики: клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа мочи, биохимического анализа крови. После сбора анамнеза и осмотра пациентов осуществлялся забор биологического материала. Пробирки с красным верхом центрифугировали в течение 5 минут со скоростью 3500 об/мин, после чего сыворотку собирали в несколько 1 и 2 мл эппендорфов. Как мочу, так и сыворотку хранили в холодильнике в течение дня после забора проб, центрифугировали и аликвотировали, хранили при температуре -20°C не более 1 недели, а затем переносили в глубокое хранилище при температуре -80°C до обработки. У всех детей исследовали креатинин крови, который определялся в мкмоль на литр сыворотки крови (мкмоль/л). Креатинин сыворотки крови оценивали в первые 2–3 дня заболевания с помощью автоматизированного анализатора в биохимической лаборатории ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ».

При анализе распространенности сниженной СКФ в нашем исследовании мы руководствовались рекомендациями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [25]. Критерием снижения функции почек считали уровень СКФ, стандартизированной на поверхность тела, ниже $90\text{ мл/мин/1,73 м}^2$ для детей в возрасте от 2 до 7 лет и ниже $80\text{ мл/мин/1,73 м}^2$ для детей младше 2 лет (от 1 года до 2 лет в нашем исследовании).

Для сравнения нами была рассчитана СКФ по формуле Шварца немодифицированной (1976) [26] и модифицированной (2009) [19]. В связи с тем что многие специалисты, как отечественные, так и зарубежные, до сих пор используют первую, немодифицированную формулу Шварца (1976), мы рассчитали СКФ по данной формуле:

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

где 88,4 – коэффициент пересчета из мг/дл в мкмоль/л.

Норма по данным литературы для детей старше 1 года составляет: $\text{СКФ} = 80\text{--}120$ (мл/мин/1,73 м²) [25].

Учитывая возраст участников исследования, мы использовали модифицированное уравнение

Шварца (2009) для оценки СКФ у ребенка на основе сывороточного креатинина:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2) = \frac{\text{Рост (см)} \times 0,413}{\text{Креатинин крови (мг/дл)}}.$$

В соответствии с целью настоящей работы был проведен анализ содержания цистатина С в сыворотке крови в первые дни заболевания. При оценке распространенности изменений цистатина С в данном исследовании мы руководствовались рекомендациями ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) [27].

Определение уровня цистатина С (нг/мл) в сыворотке крови в первые 2–3 дня заболевания проводили на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора с помощью набора BioVendor Human Cystatin C ELISA (Чехия), предназначенного для количественного измерения цистатина С методом иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Норма цистатина С (нг/мл), по данным литературы, для детей старше 1 года равна $510\text{--}950$ нг/мл ($0,59\text{--}1,03$ мг/мл) [28].

Современная формула расчета СКФ с использованием однофакторного уравнения на основе цистатина С [29] выглядит следующим образом:

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

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (протокол № 23 от 21.01.2020) и этическим комитетом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 112 от 16.02.2021).

Статистическая обработка данных. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро – Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического значения показателя по группе и стандартного отклонения ($M \pm SD$), рассчитывались 95% доверительные интервалы (ДИ). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных



Таблица 1. Уровни скорости клубочковой фильтрации по немодифицированной (1976) и модифицированной (2009) формуле Шварца у пациентов с острой кишечной инфекцией средней степени тяжести в зависимости от возраста, $M \pm SD$ (95% ДИ)

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Группа 1 (1–3 года; n=40)	Группа 2 (3–7 лет; n=40)	Значение <i>p</i>
Формула Шварца, 1976 г.	115,47 ± 3,33* (108,73–122,21)	132,13 ± 4,2* (123,64–140,62)	0,003
Формула Шварца, 2009 г.	98,56 ± 2,84* (92,81–104,3)	108,85 ± 3,84* (101,07–116,62)	0,034

ДИ – доверительный интервал, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

* Статистически значимая разница ($p < 0,001$) при сравнении уровней СКФ внутри группы в зависимости от формулы расчета

Таблица 2. Уровни цистатина С в сыворотке крови у детей с острой кишечной инфекцией средней степени тяжести в зависимости от пола

Уровень цистатина С	Мальчики (n=42), абс. (%)	Девочки (n=38), абс. (%)	Значение <i>p</i>
Ниже нормы (< 510 нг/мл)	16 (38)	20 (53)	0,192
Норма (510–950 нг/мл)	15 (36)	11 (29)	0,519
Выше нормы (> 950 нг/мл)	11 (26)	7 (18)	0,436

данных рассчитывался *t*-критерий Стьюдента. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался *U*-критерий Манна – Уитни. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В нашем исследовании среди всех обследованных пациентов в возрасте от 1 года до 7 лет ($n = 80$) диагноз кишечной инфекции был верифицирован у 29 детей, что составило 36,25%, не верифицирован у 51 (63,75%) ребенка. Среди детей 1-й группы (в возрасте от 1 года до 3 лет; $n = 40$) этиология выявлена у 16 (40%): у 11 (27,5%) пациентов преобладала вирусная инфекция, у 3 (7,5%) регистрировались бактериальные процессы, у 2 (5%) установлена бактериально-вирусная причина. Во

2-й группе (возраст от 3 до 7 лет; $n = 40$) этиология уточнена у 13 (32,5%) детей: бактериальная инфекция выявлена у 7 (17,5%) пациентов, вирусная – у 6 (15%).

В обследуемой выборке в целом ($n = 80$) СКФ при расчете по немодифицированной формуле Шварца (1976) в среднем составила $123,80 \pm 2,82$ (95% ДИ 118,18–129,41), по модифицированной формуле Шварца (2009) – $103,7 \pm 2,44$ (95% ДИ 98,84–108,57) ($p < 0,001$). Как видно из данных табл. 1, сравнение показателей СКФ в двух возрастных подгруппах выявило статистически значимые различия (*t*-критерий Стьюдента) между уровнями СКФ в зависимости как от возраста ($p < 0,001$), так и от формулы расчета ($p < 0,05$).

Наиболее часто регистрировали значения цистатина С ниже нормы (менее 510 нг/мл) – у 36 (45%) пациентов, а также в пределах нормы (510–950 нг/мл) – у 26 (33%) человек. Уровень выше 950 нг/мл отмечен у 18 (22%) обследованных. Были проанализированы уровни цистатина С в зависимости от возраста (рис. 1). У детей от 1 года до 3 лет медиана цистатина С составила 634,46 нг/мл (*Q1–Q3*: 263,75–959,88 нг/мл), а старше 3 и до 7 лет – 554,57 нг/мл (*Q1–Q3*: 375,38–884,49 нг/мл), однако различия не были статистически значимыми ($p = 0,958$).

Анализ уровней цистатина С в зависимости от пола гендерных различий не выявил (табл. 2).

Мы сформировали группы риска по развитию ОПП у детей с кишечными инфекциями средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома, находящихся на стационарном лечении, на основании уровня цистатина С, а также расчета СКФ по модифицированной формуле Шварца (2009) и по формуле

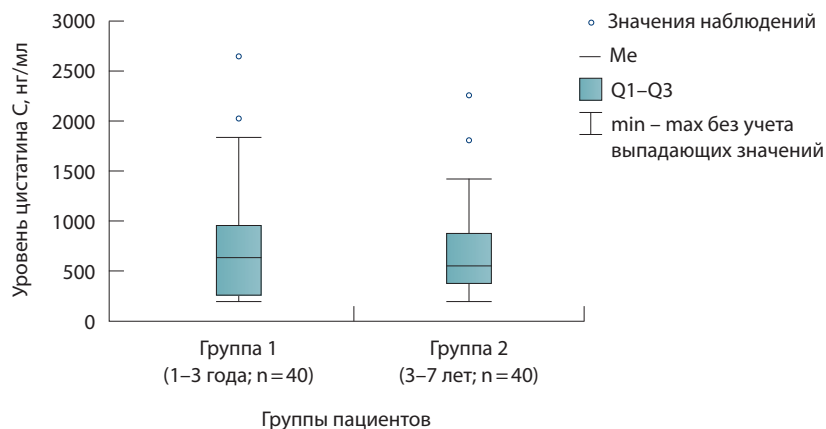


Рис. 1. Медианы уровней цистатина С в сыворотке крови у пациентов с острой кишечной инфекцией средней степени тяжести в зависимости от возраста; $p = 0,958$ (*U*-критерий Манна – Уитни)

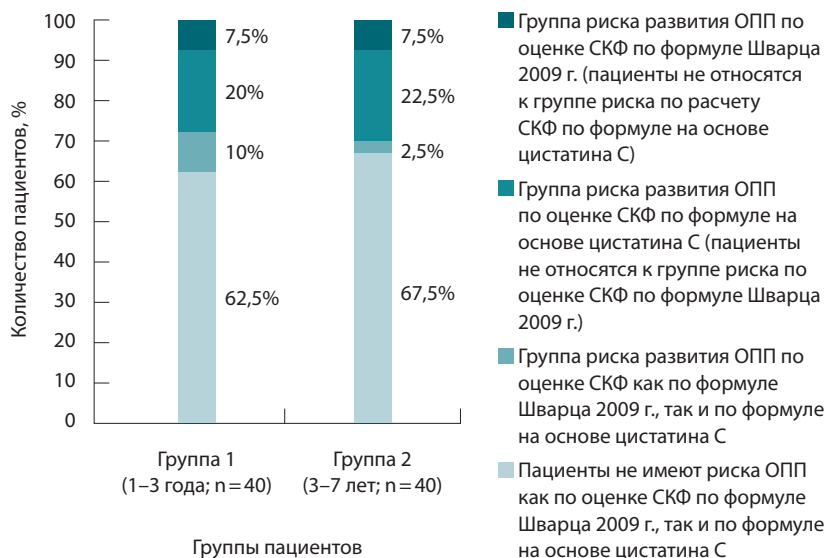


Рис. 2. Формирование групп риска развития острого повреждения почек (ОПП) у детей с острой кишечной инфекцией средней степени тяжести на основании расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по модифицированной формуле Шварца (2009) и по формуле СКФ с использованием цистатина С

с использованием цистатина С. В нашей группе стационарных пациентов с ОКИ средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома риск развития ОПП на основании оценки уровня цистатина С в сыворотке крови составил 17,5% (14/80); по оценке СКФ, рассчитанной по модифицированной формуле Шварца, – 8,75% (7/80); а по формуле СКФ с использованием цистатина С – 21,25% (17/80). Соответственно, 62,5% (n = 25) в 1-й группе (дети 1–3 лет) и 67,5% (n = 27) во 2-й группе (дети 3–7 лет) не имели риска развития ОПП. В группу риска по развитию ОПП, сформированную на основании оценки СКФ по модифицированной формуле Шварца (2009) и оценки СКФ по формуле на основе цистатина С, вошли 4 пациента в 1-й группе и 1 – во 2-й. В группу риска развития ОПП по оценке СКФ только по формуле на основе цистатина С, но не относящихся к группе риска по оценке СКФ по модифицированной формуле Шварца (2009), вошли 8 детей в 1-й группе и 9 – во 2-й. Число пациентов, составивших группу риска развития ОПП только по оценке СКФ, рассчитанной по модифицированной формуле Шварца (2009), но не относящихся к группе риска по расчету СКФ по формуле на основе цистатина С, было по 3 ребенка в каждой группе (рис. 2).

Обсуждение

В Российской Федерации среди детей разных возрастных групп отмечается прогрессивный

рост частоты патологических состояний органов мочевой системы, сопровождающихся нарушением функции почек [8–10]. Доказано, что ОПП ассоциируется со значительными неблагоприятными краткосрочными последствиями [30]. В последние годы стали появляться работы, в которых оценены и долгосрочные последствия ОПП. В частности, в значительном проценте случаев у детей, перенесших ОПП, возникает хроническая почечная дисфункция [15]. Протеинурии, гипертония и хроническая болезнь почек более распространены среди выживших пациентов после формирования ОПП, чем в целом в популяции. При этом у детей, развивших в стационаре ОПП, важную прогностическую роль имеет фактор восстановления функции почек или его отсутствие [31].

В отличие от сывороточного креатинина цистатин С представляется идеальным педиатрическим маркером. Функция почек может оказаться сниженной более чем на 50% к тому моменту, когда уровень креатинина только превысит верхнюю границу нормы. В норме уровень цистатина С в сыворотке, плазме и моче постоянен. Но чем тяжелее почечная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его содержание в крови. Именно поэтому цистатин С считается более чувствительным показателем снижения СКФ, чем креатинин, и служит эффективным маркером для раннего выявления почечной недостаточности, даже при нормальном уровне креатинина [24, 32]. Согласно результатам нашего исследования, уровень цистатина С не имел статистически значимых различий в зависимости от возраста, что согласуется с данными литературы [23, 33].

Важной задачей видится определение наиболее достоверных методов оценки и области применения той или иной формулы расчета СКФ, исключая ее неправильное приложение [26]. Существует ряд условных исторических этапов создания расчетных формул. Вместе с тем подчеркнем: все формулы изначально были разработаны для диагностики хронической болезни почек, и только впоследствии они были приняты научным сообществом для диагностики ОПП. На протяжении ряда лет предпринимались попытки предложить оригинальные формулы, однако расчет СКФ по любой из формул даже при высокой корреляции с истинной клубочковой фильтрацией не исключает одной общей проблемы: лабораторный способ определения креатинина не стандартизован по масс-спектрометрии, поэтому ошибка в измерениях может достигать 20% [19].



Многие специалисты как в России, так и за рубежом до сих пор в диагностике ОПП используют первую, немодифицированную формулу Шварца (1976), не зная или не принимая в расчет информацию о ее неточности и неактуальности [5, 21, 34–36]. Это может привести к ошибочной диагностике ОПП по критериям rRIFLE [34] или неадекватному дозированию препаратов у пациентов со сниженной СКФ [37]. Все вышеизложенное привело к необходимости уточнения формулы для расчета СКФ у детей.

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают теорию, согласно которой показатели СКФ, рассчитанные по немодифицированной формуле Шварца (1976), являются более высокими по сравнению со значениями СКФ, рассчитанными по модифицированной формуле Шварца (2009) и уровню цистатина С в сыворотке крови. Следовательно, немодифицированную формулу Шварца некорректно использовать у детей раннего и дошкольного возраста [22, 38]. Соответственно, всю последующую оценку СКФ мы проводили на основании полученных показателей расчета по модифицированной формуле Шварца (2009).

В данной работе установлено, что у детей в возрасте от 2 до 3 лет частота расчетной СКФ ≤ 90 мл/мин/1,73 м² была выше по сравнению с аналогичным показателем у детей старше 3 лет. Несмотря на то что результаты поперечного исследования недостаточны для подтверждения тенденций или установления диагнозов, эти данные вызывают беспокойство и могут указывать на то, что поражение почек среди детей младшего и дошкольного возраста с течением ОКИ средней степени тяжести без развития гемолитико-уремического синдрома более распространено, чем это принято считать. В ходе проведенного нами анализа определено, что уровень цистатина С служит более ранним и точным маркером острого повреждения почек у детей с ОКИ средней степени тяжести и не зависит от возраста и пола пациентов. Соответственно, формула на основе цистатина С более точно оценивает измененную СКФ, чем уравнения на основе креатинина, что согласуется с данными литературы [18, 22].

Следует отметить, что 18 (22,5%) детей в нашем исследовании имели концентрацию цистатина С, вдвое превышающую норму. Тем самым результаты нашего исследования подтверждают гипотезу, согласно которой среди детей раннего и дошкольного возраста, не имеющих патологии почек, на фоне ОКИ средней степени тяжести (установлены по совокупности клинико-лабораторных

данных) без развития гемолитико-уремического синдрома встречается субклиническое повреждение почек. И хотя полученные нами результаты не являются определяющими, они позволяют предположить, что дети в этом возрасте и при данной патологии испытывают травму канальцев, следовательно, не исключено, что предшествующее повреждение почек может произойти в раннем возрасте, а затем проявиться в виде развития хронической болезни почек в более старшем возрасте. Мы наблюдали тенденцию более чем двукратного увеличения возможности иметь расчетную СКФ ≤ 100 мл/мин/1,73 м² у детей с показателями цистатина С в верхнем квартиле. Предположительно, размер выборки оказался недостаточным, и нам не удалось выделить здесь истинную связь. К ограничениям нашего исследования надлежит также отнести его поперечный характер, не позволяющий наблюдать тенденции или связывать концентрации цистатина С с изменениями расчетной СКФ в динамике.

Если рассматривать наше исследование как этап работы по установлению возможной этиологической роли ОКИ средней степени тяжести, перенесенной в раннем возрасте, в последующем развитии хронической болезни почек, можно сделать вывод о том, что оценка цистатина С в сыворотке крови отражает один из способов выявления детей дошкольного возраста с повышенным риском развития поражения почек. Учитывая размер нашей выборки и широкие категории включения, считаем, что полученные результаты могут быть разумно распространены на более широкую популяцию детей с ОКИ.

Заключение

В нашей работе мы показали, что у детей в возрасте от 1 до 7 лет с течением ОКИ без развития гемолитико-уремического синдрома может отмечаться субклиническое повреждение почек. При остром повреждении почек, без развития хронической болезни почек, нарушение функции почек можно оценивать с использованием значения уровня цистатина С в сыворотке крови. Модифицированная формула Шварца (2009) позволяет подсчитать СКФ у детей с ОКИ средней степени тяжести более корректно, чем немодифицированная формула Шварца (1976). Для установления прогностической ценности биомаркеров повреждения почек как предиктора развития хронической болезни почек у таких детей и для оценки ранних факторов риска развития этого тяжелого заболевания необходимы проспективные исследования и катamnестические наблюдения. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

О.Л. Чугунова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.Ю. Гребёнкина – формирование групп пациентов, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста; Д.В. Усенко – дизайн статьи, написание и редактирование текста; И.И. Володина – разработка дизайна

клинической части исследования, написание текста; Е.В. Галеева – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; Е.А. Дрожжин – проведение комплексного обследования пациентов, написание текста; А.А. Корсунский – концепция и дизайн статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.Ю. Легошина – дизайн экспериментальной части исследования, написание текста; А.Д. Музыка – статистическая обработка данных, написание текста; М.И. Нарышкина – анализ и интерпретация результатов, написание текста; Л.В. Павлушкина – анализ клинико-лабораторных результатов исследования, написание текста; А.С. Рыкова – набор клинического материала, анализ результатов, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Николаева СВ, Усенко ДВ, Горелов АВ. Сочетанные острые кишечные инфекции у детей: клинические особенности, подходы к терапии. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2019;3(5):26–29. [Nikolaeva SV, Usenko DV, Gorelov AV. [Combined acute enteric infections in children: clinical features and therapy approaches]. *Russian Medical Review.* 2019;3(5):26–29. Russian.]
2. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, Ramakrishna BS, Goh KL, Thomson A, Khan AG, Krabshuis J, LeMair A; WGO. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(1):12–20. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826df662.
3. Туйчиев ЛН, Ахмедова МД, Имамова ИА, Ибрагимова НУ, Игамбердиева СД. Факторы развития острого почечного повреждения при острых инфекционных диареях, протекающих с гемоколитом, у детей. *Журнал инфектологии.* 2020;12(5):123–129. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-123-129. [Tuychiev LN, Ahkmedova MD, Imamova IA, Ibragimova NU, Igamberdieva SD. [Predisposing factors contributing to the development of renal dysfunction in acute infectious diarrhea associated with hemocolitis (AIDH)]. *Journal Infectology.* 2020;12(5):123–129. Russian. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-123-129.]
4. Ricci Z, Ronco C. Kidney diseases beyond nephrology: intensive care. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(3):820–826. doi: 10.1093/ndt/gfn044.
5. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, Goldstein SL. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):554–561. doi: 10.2215/CJN.01900214.
6. Эмирова ХМ, Толстова ЕМ, Коган МЮ, Орлова ОМ, Абасеева ТЮ, Панкратенко ТЕ, Шпикалова ИЮ. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин-продуцирующей *Esherichia coli*. *Нефрология.* 2016;20(2):18–32. [Emirova K, Tolstova EM, Kagan OM, Orlova MYu, Abaseeva T, Pancratenko TE, Shpikalova IYu. [Hemolytic uremic syndrome associated with shiga-toxin-producing *Esherichia coli*]. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016;20(2):18–32. Russian.]
7. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008;73(9):1008–1016. doi: 10.1038/sj.ki.5002729.
8. Brown WM, Dziegielewska KM. Friends and relations of the cystatin superfamily – new members and their evolution. *Protein Sci.* 1997;6(1):5–12. doi: 10.1002/pro.5560060102.
9. Hall A, Håkansson K, Mason RW, Grubb A, Abrahamson M. Structural basis for the biological specificity of cystatin C. Identification of leucine 9 in the N-terminal binding region as a selectivity-conferring residue in the inhibition of mammalian cysteine peptidases. *J Biol Chem.* 1995;270(10):5115–5121. doi: 10.1074/jbc.270.10.5115.
10. Rawlings ND, Barrett AJ. Evolution of proteases of the cystatin superfamily. *J Mol Evol.* 1990;30(1):60–71. doi: 10.1007/BF02102453.
11. Endre ZH, Pickering JW. Acute kidney injury clinical trial design: old problems, new strategies. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(2):207–217. doi: 10.1007/s00467-012-2171-3.
12. Peco-Antić A, Ivanišević I, Vuličević I, Kotur-Stevuljević J, Ilić S, Ivanišević J, Miljković M, Kocev N. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Clin Biochem.* 2013;46(13–14):1244–1251. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.07.008.
13. Пашкова ЮВ, Ситникова ВП. Практическое значение различных формул расчета скорости клубочковой фильтрации у детей с использованием эндогенных маркеров. *Фундаментальные исследования.* 2013;(2-1):140–144. [Pashkova YV, Sitnikova VP. [Practical importance of the various formulas for calculating of glomerular filtration rate in children with endogenous markers]. *Fundamental Research.* 2013;(2-1):140–144. Russian.]
14. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(2):249–263. doi: 10.1007/s00467-016-3373-x.
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1–138.
16. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, Tolwani AJ, Waikar SS, Weisbord SD. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(5):649–672. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.349.
17. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury – true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *Crit Care.* 2013;17(3):R108. doi: 10.1186/cc12777.
18. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(6):348–356. doi: 10.1053/j.ackd.2017.09.011.
19. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629–637. doi: 10.1681/ASN.2008030287.
20. Аверьянов СН, Амчславский ВГ, Багаев ВГ, Тепаев РФ. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы. *Педиатрическая фармакология.* 2018;15(3):218–223. doi: 10.15690/pf.v15i3.1901. [Averyanov SN, Amcheslavskiy VG, Bagaev VG, Tepaev RF.



- [Choosing the optimal method for measuring glomerular filtration rate in pediatric intensive unit]. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(3):218–223. Russian. doi: 10.15690/pf.v15i3.1901.]
21. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr*. 1984;104(6):849–854. doi: 10.1016/s0022-3476(84)80479-5.
 22. Байко СВ. Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика. *Нефрология и диализ*. 2020;22(1):53–70. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1-53-70. [Baiko SV. [Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnostics]. *Nephrology and Dialysis*. 2020;22(1):53–70. Russian. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1-53-70.]
 23. Вельков ВВ. Цистатин С: точный индикатор скорости клубочковой фильтрации и ранний маркер преэклампсии. *Лаборатория*. 2010;(10):18–22. [Vel'kov VV. [Cystatin C: an accurate index of glomerular filtration rate and an early marker of preeclampsia]. *Laboratoriya [Laboratory]*. 2010;(10):18–22. Russian.]
 24. Мирошкина ИВ, Грицкевич АА, Байтман ТП, Пьяникин СС, Аревин АГ, Калинин ДВ, Демидова ВС, Теплов АА. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;(4):114–121. [Miroshkina IV, Gritskevich AA, Baytman TP, Pyanikin SS, Arevin AG, Kalinin DV, Demidova VS, Teplov AA. [The role of markers of acute kidney damage in assessing kidney function with its ischemia]. *Experimental and Clinical Urology*. 2018;(4):114–121. Russian.]
 25. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):S1–150.
 26. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259–263.
 27. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI): methodology. *Int J Artif Organs*. 2008;31(2):90–93. doi: 10.1177/039139880803100202.
 28. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204–212. doi: 10.1186/cc2872.
 29. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, Furth SL, Muñoz A. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012;82(4):445–453. doi: 10.1038/ki.2012.169.

The role of cystatin C and various methods of glomerular filtration rate calculation in evaluation of renal dysfunction in children with acute infectious diarrhea

O.L. Chugunova¹ • E.Yu. Grebenkina^{2,3} • D.V. Usenko³ • I.I. Volodina⁴ • E.V. Galeeva² • E.A. Drozhzhin² • A.A. Korsunskiy^{2,5} • N.Yu. Legoshina² • A.D. Muzyka³ • M.I. Naryshkina² • L.V. Pavlushkina⁴ • A.S. Rykova²

Rationale: Acute infectious diarrhea (AID) is the fourth leading cause of death among children <5 years worldwide. Kidney damage is one of the poorly studied aspects of pediatric AID. The level of serum cystatin C is independent on gender and age, and it is highly informative even in the early stages of renal dysfunction.

Aim: To optimize diagnosis of renal dysfunction in children with moderate AID through comparison of different methods of glomerular filtration rate (GFR) calculation and determination of serum cystatin C level.

Materials and methods: Observational cross-sectional study enrolled 80 children in pediatric hospital with moderate AID not followed by hemolytic uremic syndrome. Serum creatinine and serum cystatin C levels were determined in all the patients in acute period with GFR calculating according to Schwartz equation in unmodified (1976) and modified (2009) versions. GFR was also calculated using a single-factor equation based on serum cystatin C level.

Results: GFR in acute period, calculated according to unmodified and to modified Schwartz equation was in patients <3 years

(n=40) 115.47 ± 3.33 ml/min/1.73 m² and 98.56 ± 2.84 ml/min/1.73 m² (p < 0.001), in patients 3–7 years 132.13 ± 4.2 ml/min/1.73 m² and 108.85 ± 3.84 ml/min/1.73 m² (p < 0.001), respectively. Increased serum cystatin C level (>950 ng/ml) occurred in 18 patients (22%). In other patients level of serum cystatin C remained within the reference range or lower. The risk of acute kidney injury development based on two indicators – GFR according to the modified Schwartz equation and GFR according to the equation used cystatin C level – occurred in 4 (10%) patients aged 1–3 years and in 1 (2.5%) child in the age group 3–7 years; risk, based on one indicator – the calculation of GFR according to the formula using cystatin C – in 8 (20%) and 9 (22.5%) children, respectively, and based on the assessment of only GFR according to the modified Schwartz equation – in 3 (7.5%) children of both age groups.

Conclusion: We have confirmed that the GFR values calculated with usage of unmodified Schwartz equation (1976) are higher than those calculated with usage of modified Schwartz equation (2009) and taking into account the level of cystatin C.

Thus, usage of unmodified Schwartz equation for GFR calculation in infants and preschool children seems incorrect. Level of serum cystatin C is promising marker permitted to select patients with risk of acute kidney injury development among children in acute period of moderate AID.

Key words: children, acute infectious diarrhea, acute kidney injury, cystatin C, glomerular filtration rate, creatinine

For citation: Chugunova OL, Grebenkina EYu, Usenko DV, Volodina II, Galeeva EV, Drozhzhin EA, Korsunskiy AA, Legoshina NYu, Muzyka AD, Naryshkina MI, Pavlushkina LV, Rykova AS. The role of cystatin C and various methods of glomerular filtration rate calculation in evaluation of renal dysfunction in children with acute infectious diarrhea. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(3):197–206. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-018.

Received 13 March 2021; revised 30 March 2021; accepted 8 April 2021; published online 16 April 2021



30. Joyce EL, Kane-Gill SL, Fuhrman DY, Kellum JA. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? *Pediatr Nephrol.* 2017;32(1):59–69. doi: 10.1007/s00467-016-3446-x.
31. Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(2):213–220. doi: 10.1007/s00467-018-4128-7.
32. Михалева ЛЛ, Диденко СН, Золотавина МЛ. Комплексная оценка диагностической значимости цистатина С при патологии почек у детей. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2012;5(134):135–137. [Mikhaleva LL, Didenko SN, Zolotavina ML. [Integrated assessment of the diagnostic value of cystatin C in renal disease in children]. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2012;5(134):135–137. Russian.]
33. Sharma AP, Kathiravelu A, Nadarajah R, Yasin A, Filler G. Body mass does not have a clinically relevant effect on cystatin C eGFR in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):470–474. doi: 10.1093/ndt/gfn505.
34. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71(10):1028–1035. doi: 10.1038/sj.ki.5002231.
35. Музуров АЛ, Абасеева ТЮ, Генералова ГА, Панкратенко ТЕ, Эмирова ХМ, Орлова ОМ, Кварацхелия МВ, Попа АВ. Результаты лечения детей с острым почечным повреждением. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2017;7(2):39–44. [Muzurov AL, Abaseeva TYu, Generalova GA, Pankratenko TE, Emirova KM, Orlova OM, Kvaratskheliya MV, Popa AV. [Results of treatment of children with acute kidney damage]. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2017;7(2): 39–44. Russian.]
36. Музуров АЛ, Зверев ДВ, Абасеева ТЮ, Генералова ГА, Панкратенко ТЕ, Эмирова ХМ, Орлова ОМ, Кварацхелия МВ, Макулова АИ, Попа АВ. Эпидемиология острого почечно-го повреждения у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2017;7(1):30–39. [Muzurov AL, Zverev DV, Abaseeva TYu, Generalova GA, Pankratenko TE, Emirova HM, Orlova OM, Kvaratskheliya MV, Makulova AI, Popa AV. [Epidemiology of an acute hepatic injury in children]. 2017;7(1):30–39. Russian.]
37. Чемоданова МА, Савенкова НД. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей. *Нефрология.* 2012;16(1): 66–73. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-66-73. [Chemodanova MA, Savenkova ND. [Characteristics of kidneys injuries due to acute poisoning in children population]. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2012;16(1): 66–73. Russian. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-66-73.]
38. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1832–1843. doi: 10.2215/CJN.01640309.

Olga L. Chugunova – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Pediatrics named after V.A. Tabolin, Faculty of Pediatrics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1547-0016>

✉ 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 254 67 62
E-mail: ol_chugunova@mail.ru

Elizaveta Yu. Grebenkina – Pediatrician, Department of Infectious Diseases No. 2²; Laboratory Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6567-1401>. Tel.: +7 (903) 552 67 63. E-mail: liza09@mail.ru

Denis V. Usenko – MD, PhD, Leading Research Fellow, Clinical Department of Infectious Pathology; Head of Educational Center³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>. Tel.: +7 (495) 672 11 36. E-mail: dusenko@rambler.ru

Irina I. Volodina – MD, PhD, Pediatrician, Pediatric Day Hospital, Center of Outpatient Surgery⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-396X>. Tel.: +7 (903) 779 37 26. E-mail: catira@rambler.ru

Elena V. Galeeva – Chief Specialist in Laboratory Services, Head of Clinical Laboratory²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1307-3463>. Tel.: +7 (964) 649 12 53. E-mail: elengaleeva@yandex.ru

Evgenii A. Drozhzhin – Pediatrician, Department of Infectious Diseases No. 2²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4885-5505>. Tel.: +7 (499) 259 66 55. E-mail: doctorlit@yandex.ru

Anatoly A. Korsunskiy – MD, PhD, Professor, Chief Physician²; Head of Chair of Pediatrics and Pediatric Infectious⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9087-1656>. Tel.: +7 (499) 256 21 61.
E-mail: doctorlit@yandex.ru

Nataliya Yu. Legoshina – Infectiologist, Head of Department of Infectious Diseases No. 2²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0006-0743>. Tel.: +7 (499) 259 66 55. E-mail: doctorlit@yandex.ru

Anna D. Muzyka – MD, PhD, Senior Research Fellow, Clinical Department of Infectious Pathology; Head of Educational Center³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2269-2533>. Tel.: +7 (916) 878 46 85.
E-mail: nikolitch-anna@yandex.ru

Mariya I. Naryshkina – Pediatrician, Department of Infectious Diseases No. 2²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-5861>. Tel.: +7 (499) 259 66 55. E-mail: doctorlit@yandex.ru

Lyudmila V. Pavlushkina – Head of Clinical and Biochemical Laboratory⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4738-879X>. Tel.: +7 (903) 792 54 59. E-mail: lpavlywkina@yandex.ru

Anna S. Rykova – Pediatrician, Department of Infectious Diseases No. 2²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6522-4430>. Tel.: +7 (499) 259 66 55. E-mail: doctorlit@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

O.L. Chugunova, the study concept and design, analysis of the results, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; E.Yu. Grebenkina, patient groups, data collection, management and analysis, analysis and interpretation of the study results, statistical analysis, text writing and editing; D.V. Usenko, design of the study, text writing and editing; I.I. Volodina, design of clinical part of the study, text writing; E.V. Galeeva, analysis and interpretation of the study results, text writing; E.A. Drozhzhin, complete physical examination of the patients, text writing; A.A. Korsunskiy, the paper concept and design, approval of the final version of the manuscript; N.Yu. Legoshina, design of the experimental part of the study, text writing; A.D. Muzyka, statistical analysis, text writing; M.I. Naryshkina, analysis and interpretation of the results, text writing; L.V. Pavlushkina, analysis of the clinical and laboratory study results, text writing; A.S. Rykova, clinical data collection, analysis of the results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation

² Speransky Moscow Children Hospital No. 9; 29 Shmitovskiy proezd, Moscow, 123317, Russian Federation

³ Central Research Institute of Epidemiology; 3a Novogireevskaya ul., Moscow, 111123, Russian Federation

⁴ N.F. Filatov Children's City Hospital of Moscow Healthcare Ministry; 15 Sadovaya-Kudrinskaya ul., Moscow, 103001, Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation