

Қарағанды Мемлекеттік Медицина Университеті

ӘОЖ 616.61-07

Қолжазба құқығында

ДИЛЬДАБЕКОВА АЙНУР СМАДИЯРОВНА

**Жедел ішек инфекциясымен ерте жастағы балаларда бүйрек зақымдалуын
бағалау**

6D110100 – Медицина

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми жетекші:

медицина ғылымдарының докторы,
профессор Б.А.Абеуова

Ғылыми кеңесшілер:

медицина ғылымдарының докторы,
профессор Р.Х.Бегайдарова;
профессор Н.З.Басишвили

Қазақстан Республикасы
Қарағанды, 2018

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	3
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	4
КІРІСПЕ	5
1 ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ	9
1.1 Жедел ішек инфекциясы кезінде бүйрек зақымдалуының даму қауіпі.....	9
1.2 Жедел бүйрек зақымдалуының ауырлық және диагностикалық критерилерінің стратификациясы.....	13
1.3 Биомаркерлер бүйрек зақымдалуы диагностикасында.....	21
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ	28
2.1 Зерттелген балалардың жалпы сипаттамасы.....	28
2.2 Бүйректің зақымдалуын зертханалық тексеру әдістері.....	33
2.3 Этикалық мақұлдау.....	35
2.4 Зерттеу нәтижелерін статистикалық талдау әдісі.....	35
3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ	36
3.1 Жедел ішек инфекциясы бар балалардағы цистатин С және NGAL биомаркерлері концентрациясының жасқа тәуелділігі.....	36
3.2 Жедел ішек инфекциясы бар балалардағы цистатин С және NGAL биомаркерлері концентрациясының сусыздану дәрежесіне тәуелділігі.....	41
3.3 Балалардағы цистатин С және NGAL биомаркерлері концентрациясының жедел ішек инфекциясының этиологиялық құрылымы мен топикалық диагнозына тәуелділігі.....	51
ҚОРЫТЫНДЫ	63
ТҰЖЫРЫМ	67
ТӘЖІРБИЕЛІК ҰСЫНЫСТАР	68
ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	69
ҚОСЫМШАЛАР	85

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Диссертациялық жұмыста келесі стандарттарға сілтеме жасалды:

ҚР Денсаулық сақтау Министрлігінің №744 бұйрығы 19.11.2009 ж. «Клиникалық зертеулерді, және (немесе) фармакологиялық және дәрілік заттар, медицинаға керекті заттар мен медициналық техникаларды сынақтардан өткізу ережелерін» бекіту туралы бұйрығы.

«Балалардағы диарея» диагностикалау мен емдеудің клиникалық хаттамасы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі және ЭҚМ денсаулық сақтауды дамыту мәселелері жөніндегі сараптау кеңесінің отырысында №18 хаттамамен 30.11.2015 жылы бекітілген.

«Жедел бүйрек жеткіліксіздігі (жедел бүйрек зақымдалуы)» диагностикалау мен емдеудің клиникалық хаттамасы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі және ЭҚМ денсаулық сақтауды дамыту мәселелері жөніндегі сараптау отырысында №9 хаттамамен 12.12.2014 жылы бекітілген.

МЕСТ 7.32-2001. (Халықаралық стандарт) Ақпарат, кітапхана және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми зерттеу жұмысы жөніндегі есеп. Құрылымы және рәсімдеу ережелері.

МЕСТ 7.1-2003. Библиографиялық жазба. Библиографиялық сипаттама. Жалпы талаптар мен құрастыру ережелері.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

- ЖБЗ – жедел бүйрек зақымдалуы
ЖБЖ – жедел бүйрек жеткіліксіздігі
ЖИИ – жедел ішек инфекциясы
ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) – жедел диализ сапасын жақсарту жөніндегі инициатива
AKIN (Acute Kidney Injury Network) – жедел бүйрек зақымдалуын зерттеуші топ
MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – Бүйрек аурулары кезіндегі диета модификациясы
ШФЖ – шумақтық фильтрация жылдамдығы
ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) – иммуноферментті анализ
KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) – бүйрек ауруларының ауқымды соңдарын жақсарту жөніндегі инициатива
RIFLE жіктемесі – (Risk - қауіп, Injury – зақымдалу, Failure – жетіспеушілік, Loss – бүйрек қызметінің жоғалуы > 4 апта және End Stage Renal Disease – терминальді бүйрек жеткіліксіздігі)
pRIFLE – RIFLE педиатриялық шкаласы
NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – нейтрофильді желатиназо-ассоциирленген липокалин
ДДҰ – Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
АІЖ – асқазан ішек жолдары
ОЖЖ – орталық жүйке жүйесі
Scr – сарысулық креатинин
KIM – 1 (Kidney Injury Molecule - 1) – бүйрек зақымдалуы молекуласы- 1
L-FABP (Liver-type fatty acid binding protein) – бауырдың май қышқылдарымен байланысатын ақуыз
IL-18 (interleukin 18) – интерлейкин-18
HRP (enzyme horseradish peroxidase) – пероксидаза ферменті
GFR (glomerular filtration rate) – шумақтық фильтрация жылдамдығы
TMB (tetramethylbenzidine) – тетраметилбензидин
IQR (interquartile range) – кватиль аралық интервал
CI (confidence interval) – сенімділік интервалы

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі

Жедел ішек инфекциялары (ЖИИ) эпидемиологиялық, қоғамдық және экономикалық жоғары маңыздылығына ие бола тұрып, әлі күнге дейін әлемдегі жоғары балалар аурушаңдығының ішінде бастапқы орындарда тұр. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) мағлұматтары бойынша ЖИИ 1,9 млн балалардың өлім себебі болып табылады, соның ішінде 19% жағдайда 5 жасқа дейінгі науқастар болып табылады [1]. ЖИИ соңғы жылдардағы жағдайлар мен өлім көрсеткіштері госпитализациялаудың маңызды себептері болып қалуда [2-7].

ЖИИ кезінде, ауыр жағдайларда преренальды жедел бүйрек зақымдалуына (ЖБЗ) алып келетін дегидратация симптомдары анықталатыны баршаға мәлім. Қарапайым тәжірибеде преренальді ЖБЗ клиникалық көріністер арқылы диагностикаланады: олигоанурия, креатининнің, мочевианың жоғары деңгейі, шумақтық фильтрация жылдамдығының төмендеуі.

Қан сарысуындағы креатинин мөлшерінің жоғарылауы ЖБЗ негізгі критерііне жатқанымен, тек креатинин деңгейіне ғана сүйеніп диагноз қою ЖБЗ жиілігін дұрыс бағаламауға алып келуі мүмкін [8, 9]. Қан сарысуындағы креатинин концентрациясы аз сезімтал және бүйрек қызметіне тікелей қатысы жоқ түрлі факторлар әсеріне ұшырайды. Креатининнің қан сарысуындағы деңгейінің нақты жоғарылауы бүйректің ауқымды функционалды қабілеті екі есе төмендеген жағдайда ғана жүреді [10, 11]. ЖБЗ ерте диагностикасы барлық уақытта дерлік мүмкін бола бермейді, себебі педиатрлар мен нефрологтар қан сарысуындағы креатинин деңгейіне қарайды. Перспективті жаңа маркерлер ЖБЗ-ын креатининге қарағанда ерте анықтауға көмектеседі [12]. Осының барлығы ЖБЗ бастапқы кезеңдерде анықтауды, сондай ақ бүйрек тінінің зақымдалу қаупінің факторлары мен жедел бүйрек зақымдалуының маркерлерінің негізінде ЖБЗ бойынша даму қаупіндегі топтарды құрауды қажет етеді. Қазіргі уақытта преренальды ЖБЗ бар балаларда бүйрек зақымдалуын ерте диагностикалаудың тапсырмасы өте өзекті мәселе болып табылуда.

Жедел бүйрек зақымдалуының сұрақтары осы күнге дейін жетілу мен даму үстінде. Ол өз алдына жеке патология ретінде дамуы, сонымен бірге ауыр аурумен қосарлануы да мүмкін [13-15]. ЖБЗ-ның диагностикасы бойынша көптеген мәселелер шешімді талап етеді. Клиникалық тәжірибеде ЖБЗ-ын ерте диагностикалауға мүмкіндік беретін, кейіннен оларды зерттеу кешеніне енгізетін түрлі маркерлерді белсенді іздестіру жүргізілуде [16-20].

Осы айтылғандарды ескере келе заманауи жедел бүйрек зақымдалуының маркерлерін қолдану арқылы ЖБЗ ерте диагностикасының мәселесі өте өзекті болып табылады, олардың ішіндегі көрнектісі цистатин С және нейтрофильді желатиназо-ассоциирленген липокалин (NGAL).

Цистатин С мен NGAL – бүйрек қызметінің сақталып тұруының сенімді индикаторлары, креатининмен салыстырғанда сезімтал болып табылады, өз кезегінде оларды жедел бүйрек зақымдалуының тиімді диагностикалық критерий ретінде санауға мүмкіндік береді [21-26].

Бұл маркерлерді болашақта қолдануды бағалау және педиатриялық тәжірибеде берілген диагностикалық тестті қолданысқа кең ауқымда енгізу үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажет [27]. Қолжетімді әдебиеттерде балалардағы ЖИИ кезінде, ЖИИ преренальді ЖБЗ-ның дамуының себептерінің бірі болып табылатын жағдайларда бүйрек зақымдалуының ерте белгілерін диагностикалауда цистатин С мен NGAL анықтау туралы жұмыстар табылмады.

Жоғарыда айтылғандар бұл жұмыстың маңыздылығын көрсетеді, ол ерте жастағы балаларда бүйректің зақымдалуының жаңа маркерлерінің диагностикалық құндылығын зерттеуге, ЖИИ бар балаларда преренальді ЖБЗ ерте кезеңдерін анықтауға, олардың болашақта клиникада қолданысқа енуін бағалауға және оларды зерттеу кешеніне қосуға арналған, ол өз кезегінде ерте диагностикаға, терапияны оптимизациялауға және алдын алу шараларының тиімділігін арттыруға, аурудың ағымының ерекшелігіне байланысты және пайдаланылатын дәрілік заттардың қолайсыз әсерлерінен дамитын асқыныстардың алдын алуға септігін тигізеді.

Зерттеудің мақсаты

Зерттеудің мақсаты – ЖИИ кезінде балалардағы бүйрек зақымдалуының даму қауіпін бағалау.

Зерттеу міндеттері

Қойылған мақсатқа байланысты келесі міндеттер алға қойылды:

- 1) жедел бүйрек зақымдалуының маркерлері – зәрдегі цистатин С және NGAL көрсеткішінің диагностикалық және болжамдық маңыздылығын ЖИИ бар ерте жастағы балаларда бағалау;
- 2) ЖИИ кезіндегі дегидратация дәрежесіне байланысты ерте жастағы балаларда биомаркерлердің концентрациясының динамикасын анықтау;
- 3) ерте жастағы балаларда ЖИИ-ның этиологиялық құрылымына байланысты биомаркерлердің концентрациясының динамикасын анықтау.

Ғылыми жаңалығы

Бұл жұмыс жедел ішек инфекциясы бар ерте жастағы балаларда преренальді жедел бүйрек зақымдалуының даму қауіпін анықтаудағы цистатин С мен NGAL маркерлерінің диагностикалық және болжамдық құндылығын бағалауға арналған проспективті заманауи ғылыми жұмыс болып табылады. Стационар жағдайында рутинді диагностикалық әдістермен салыстырғанда зәрдегі цистатин С мен NGAL-ды анықтаудың жоғары тиімділігі байқалды.

Диссертациялық жұмыстың ғылыми жаңашылдығы келесі:

- алғаш рет жедел ішек инфекциясы бар ерте жастағы балаларда цистатин С мен NGAL концентрациясын зерттеу жүргізілді;
- алғаш рет жедел ішек инфекциясы кезіндегі цистатин С мен NGAL -дың дегидратация дәрежесіне байланысты тәуелділігі анықталды.

Жүргізілген зерттеу жұмысы цистатин С мен NGAL–ды ЖИИ кезінде преренальді жедел бүйрек зақымдалуының даму қауіпінің ерте маркері ретінде қолдану мүмкіндігін дәлелдейді.

Зерттеудің ғылыми-тәжірибелік маңыздылығы

Жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы зәрдегі цистатин С мен NGAL - бүйрек қызметінің маркерлері ретінде және бүйрек паренхимасының зақымдалу қауіпін анықтауда, әсіресе ерте жастағы балаларда ерекше маңызды, себебі зәрді сандық жинауды қажет етпейді, ол кішкентай пациенттер үшін де, олардың ата-аналары мен медицина қызметкерлеріне де қиындық туғызбайды.

Зертханалық тәжірибе диагностикасына цистатин С мен NGAL–ды енгізу пациенттерде жедел бүйрек зақымдалуының даму қауіпін ерте кезеңдерде уақытылы анықтауға, бүйрек қызметінің бұзылыстарын мониторлауға мүмкіндік береді, ол преренальді ЖБЗ-ның ерте кезеңдерінің алдын алудың тиімділігін арттырады, сол арқылы емге жұмсалатын шығындарды азайтып, науқастардың өмір сүру сапасын жақсартады. Басқа да биохимиялық және клиникалық мәліметтермен және бағалау шкалаларымен қатар емнің тиімділігін бағалауға және аурудың соңдарын болжау үшін оларды ЖБЗ-ның кешенді диагностика хаттамаларына енгізу қажет.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

1) цистатин С мен NGAL-дың зәрдегі деңгейін анықтау ЖИИ бар ерте жастағы балаларда жедел бүйрек зақымдалуының клиникалық көріністеріне дейінгі кезеңдерде диагностикалық және болжамдық маңызға ие;

2) цистатин С мен NGAL сарысулық креатининмен салыстырғанда бүйрек қызметінің бұзылысын тиімдірек көрсетеді, ол бүйректің ерте зақымдалуын уақытылы диагностикалауға мүмкіндік береді, ал креатининнің жоғарылауы ренальді дисфункциялардың ауыр сатыларын көрсетеді;

3) жалпы қабылданған және заманауи бүйрек зақымдалуының биомаркерлері бүйрек зақымдалуын аурудың бастапқы кезеңдерінде, тіпті клиникалық белгілері болмаған жағдайларда бағалауға мүмкіндік береді, ол өз кезегінде науқастарды жүргізу тактикасын дұрыс таңдауға қосымша мүмкіндік туғызады.

Зерттеу нәтижелерін енгізу

Зерттеу нәтижелері Қарағанды облыстық балалар жұқпалы аурулар ауруханасының бөлімшелері жұмысына енгізілді. Сонымен қатар зерттеудің нәтижелері Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің педиатрия және перинатология кафедрасының оқу материалдарына енгізілді.

Жұмыс апробациясы

Диссертацияның негізгі қағидалары ғылыми-тәжірибелік конференцияларында: «Актуальные проблемы инфекционной патологии у детей» посвященной к 90-летию Научно-исследовательского института детских инфекций (1–3 наурыз 2017 жыл, Санкт Петербург қаласы), «Ғылым әлемі және жастар: дамудың бағыты мен жаңа мүмкіндіктері» Жас ғалымдардың халықаралық конференцияның материалдары (12 сәуір 2017 жыл, Қарағанды қаласы), II жалпы Ресейлік халықаралық қатысумен ғылыми-тәжірибелік

конференциясында «Фундаментальные и прикладные исследования в педиатрии и детской хирургии» (2017, Мәскеу қаласы), «Ғылым әлемі және жастар: қарқынды өзгеру эрасы» Жас ғалымдардың халықаралық конференцияның материалдары (28 сәуір 2018 жыл, Қарағанды қаласы) мәлімделген.

Мақалалар

Диссертациялық жұмыстың материалдарынан 12 ғылыми жұмыс жарық көрді, оның ішінде 4 мақала ҚР білім және ғылым министрлігіне қарасты білім және ғылым саласын қадағалау және аттестаттау комитетінде; 2 авторлық құқығы бар мемлекеттік тіркеу № 0567 куәлігі 27 ақпан 2018 жылы; № 2599 куәлігі 9 тамыз 2018 жылы; 1 мақала – Scopus ақпараттық индексіленген базасында; Ресей Федерациясының жоғары аттестациялық комиссиясы ұсынған және РФДИ нөлдік емес импакт-факторы бар Ресейдің ғылыми жарияланымдарында 1 баспа; 4 мақала ғылыми конференцияларда оқылып талқыланды.

Автордың жеке үлесі анамнез жинау, пациенттердің клинико-зертханалық мәліметтерін талдау, арнайы құрастырылған ауру тарихы формаларын толтыру, зерттеу нәтижелерін талдау және интерпретациялау, алынған мәліметтерді статистикалық өңдеуден өткізу, қорытынды жасау мен тәжірибелік ұсыныстарды жасаудан тұрады.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертация компьютерлік тексттегі 88 беттен, кіріспе, әдебиетке шолу, зерттеу әдістері мен материалдарынан, зерттеу қорытындысынан, жұмыс қорытындысы мен тәжірибелік ұсыныстардан, қолданылған әдебиеттер тізімінен тұрады. Диссертацияда 31 кесте және 8 сурет көрсетілген. Қолданылған орыс және ағылшын тіліндегі әдебиеттер тізімі 228. Диссертацияда 4 қосымша бар.

1 ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

1.1 Жедел ішек инфекциясы кезінде бүйрек зақымдалуының даму қауіпі

Балалардағы ЖИИ мәселесі біздің және шет ел зерттеушілері арасында үлкен қызығушылық тудырады. Бұл жағдай мүмкін болатын этиологиялық себептердің кең ауқымдылығымен, бірқалыпты сандарда сақталып тұрған өлім көрсеткішімен, мемлекеттік денсаулық сақтау тарапынан үлкен шығындарға байланысты бола отырып медицинаның басты мәселелеріне жатады. Соңғы жылдардағы диареялар себебінен туындаған өлім көрсеткіштерінің төмендеуіне қарамастан, гастроэнтериттер бұрынғысынша бүкіл әлемде жиі тараған патологиялар қатарына кіреді. Дүние жүзіндегі барлық диареялардың шамамен 63%-ы бес жасқа дейінгі балаларда кездеседі. Жыл сайын 70000-нан астам өлім жағдайы жедел диареялардың себебінен болады [28, 29]. ДДҰ мәліметтері бойынша жыл сайын 1-1,2 млрд. диареялық аурулар тіркеледі және шамамен алғанда 5 млн. бала ЖИИ-нан және олардың асқынуынан қайтыс болады. Қазақстан Мемлекетінде Санитарлы-эпидемиологиялық экспертиза мен мониторингілеу ғылыми-тәжірибелік орталығы және тұтынушылардың құқығын қорғау бойынша Қазақстан Республикасының ұлттық экономика Министрлігінің мәліметтері бойынша 2016 жылы ЖИИ 100 000 тұрғынға шаққанда 68,7 құрады.

ЖИИ маңыздылығы бүгінгі таңда оның кең таралуында ғана емес, сонымен бірге ауру соңындағы қолайсыз жағдайлардың жиілігіне байланысты. Аурудың ауырлығы көп жағдайда сусыздану синдромының дамуымен негізделген. ЖИИ қоздырғыштарының басым энтеротропизмділігіне қарамастан, олардың эндотоксині нефротоксикалық қасиетке ие. Бұзылулар қыртысты қабаттың ишемиясына және шумақтық фильтрация жылдамдығының (ШФЖ) төмендеуіне алып келетін гиповолемиямен және айналымдағы қан көлемінің төмендеуімен негізделген.

Бүйрек кез-келген патологиялық үрдіске қатысады, себебі қандай жаста болмасын ағзаның тепе-теңдігін сақтап тұратын мүше болып табылады. Балалардағы көптеген аурулардың клиникалық көріністері басым жағдайда зәр түзу мен зәр шығару мүшелерінің жетілу дәрежесі мен функционалды жағдайына байланысты. Балалық шақта бүйрек пен басқа жүйелердің мүше аралық құрылымдары және функционалдық байланыстары резервтік мүмкіндіктерінің шектелуіне байланысты күштірек көрінеді, әсіресе патология жағдайында айқын байқалады. Кез-келген экстрареналды патология кезінде бүйрек зақымдалуына талдау жүргізгенде тәжірибелік тұрғыда маңызды болып табылатын жайт, ол бүйрек дисфункциясының негізгі аурудың көрінісі немесе оның асқынуы екендігін анықтау қажет [30]. ЖИИ бар балалар арасында жансақтау бөлімшесінде жатқандарда ЖБЗ 11% кездеседі [31].

Көптеген өмірлік маңызы бар мүшелерге қызметінің төмендеуі мен зақымдалуы тығыз байланысты. Олардың кейбіреулеріне қызметінің бұзылысы тек айқын зақымдалулардан кейін дамиды. Кейбір мүшелерге қызметінің

бұзылысы, оны шақырған зақымдалуға қарағанда айқынырақ болуы мүмкін. Бүйрек бірегей мүше болып табылады. Себебі, бүйректің қызметінің бұзылысы оның зақымдалуының ерте кезеңдерінде көрінеді. Кей жағдайларды шумақтық фильтрация мен зәрдің көлемінің төмендеуінің болмауы гиповолемия кезіндегі бүйрек қызметінің бұзылысының көрінісі болып табылады. Зәрдің көлемі мен ШФЖ-ң өзгерісі бүйрек жеткіліксіздігінің белгісі бола тұра, бүйрек патологиясының диагностикасы үшін не қажетті, не жеткілікті шарттары болып табылмайды [32].

Несеп жүйелерінің құрылымдық-функционалды өзгерістері ЖИИ барлық жағдайларында дерлік кездеседі. Ішек инфекциясы кезінде бүйректердің зақымдалу дәрежесі аурудың ауырлығына және ұзақтығына байланысты. Тіпті клиникалық көріністерінің болмауы бүйрек ішілік гемодинамиканың бұзылу орны болып табылуы мүмкін. ЖИИ-нан қайтыс болған ерте жастағы балалардың бүйрегіндегі өзгерістер – бүйректің жедел зақымдалуы кезіндегідей морфологиялық өзгерістеріне сай келеді [33-35].

Балалардығы ЖИИ салдарынан дамыған бүйрек зақымдалуы көп кезеңді. Негізгі зақымдаушы фактор гипоксия болып табылады. Ол ішектік токсикозға тән эндотоксикалық қантамырлар зақымдалулары, инфекциялық токсикалық шок және биологиялық белсенді аминдердің күшейтілген прессорлы әсерлермен негізделген. Шеткері қанайналым бұзылысы, су-электролитті алмасу, сілтілі-негіздік тепе-теңдік, катоболизмнің күшейтілген процесімен жүретін ультрақұрылымдық мүшелер және тіндер зақымдалуы, бауыр мен бүйрек қызметінің жеткіліксіздігі, микроциркуляция үрдісінің төмендеуі эндогенді интоксикация синдромына алып келеді. Балалардағы ЖИИ кезіндегі эндогенді интоксикация синдромының ерекшелігі сұйық нәжіспен және құсумен су және электролиттердің айқын жоғалуы. Бұл бір жағынан айналымдағы қан көлемін азайтады, сонымен қатар түтікшелер эпителийінің зақымдалуына және энергетикалық ресурстардың тез азаюына алып келетін реабсорбцияға деген қажеттілікті ұлғайтады.

Балалардағы сусызданудың даму себептері сан түрлі. Бірақ негізгі этиологиялық факторы сөзсіз ЖИИ болып табылады. Әлемде 8000 балалар сусызданумен жүретін диареядан қайтыс болады [36-41]. Қазіргі таңда диареяның төрт негізгі патогенетикалық механизмдерін айқындайды: ішектік секреция, ішектік экссудация, ішек арнасында осмотикалық қысымның жоғарылауы және ішектік түзілістің жолының бұзылысы [42]. Айқын сусыздануды диареяның секреторлық құрылымы ғана шақыратыны анық [43]. Секреторлы диарея кезінде су-электролитті тепе-теңдіктің бұзылысы ішек арнасына натрий мен судың белсенді секрециясы салдарынан дамиды. Бұл үрдістің негізгі белсендірушілері: бактериялық токсиндер (холера токсині, холера тәрізді токсиндер, энтеротоксикалық эшерихийлер және т.б.) және вирустар (рото-, норо-). ЖИИ-ң сусызданумен жүретін арнайы клиникалық сипаттамалары бар. Эксикозды жедел диареялардың ауыр түрлерінде жиірек анықтайды. Сусызданудың айқындылығы мен дамуының жиілігіне АІЖ зақымдалу дәрежесі әсер етеді: эксикозды АІЖ жоғарғы бөлімдері зақымдалған

кезде жиірек анықтайды (гастрит, гастроэнтерит, гастроэнтероколит). Сусызданумен жүретін жедел диареяның алғы белгілері құсу болып табылады. Оның айқындылығын эксикоз дәрежесімен байланыстырады. Балалардағы сусызданудың градациясының «алтын стандарты» дене салмағының жоғалтуы болып табылады. Жедел дамыған дене салмағының жоғалуы бұлшық еттің салмағы емес, сұйықтықтың жоғалуын көрсетеді. Эксикоздың клиникалық белгілері дене салмағының 4% -ға дейін жоғалтуынан дамитыны белгілі [44].

Тәжірибеде ата-аналар баланың ЖИИ басталмай тұрып жоғалтқан дене салмағының нақты санын айта алмайды. Бұл жағдайларды сусызданудың бірнеше белгілері көмегімен бағалайды: тері тургорының төмендеуі, көз жасының болмауы, тері және шырышты қабаттардың құрғақтығы, көз айналасындағы май қабатының, үлкен еңбектің түсуі (1 жасқа дейінгі балаларда), диурездің төмендеуі, ментальды статустың бұзылуы, капиллярлы реперфузия уақытының бұзылысы (қалыптыда 2 сек-тан артық болмауы керек). қантамырлық жеткіліксіздік белгілері (тахикардии, тахипноэ) және т.б. [45, 46].

Сусызданудың айқындылығының бағалауының түрлі белгілері бар. Олар ағзада сұйықтық жеткіліксіздігін көрсететін клиникалық симптомдар жинағымен көрінеді: көз жасының болуы, шөлдеу, жалпы жағдайын бағалауы, зәр шығару сипаты және т.б.. Осындай симптомдардың көп болуы – сусызданудың дәрежесінің жоғары болуын көрсетеді. Сонымен қатар, ДДҰ және ААР-мен (American Academy of Pediatrics) берілген сусызданудың жіктелуінің кейбір айырмашылықтарын есте сақтау қажет [47-50].

ДДҰ ұсынысы бойынша, дене салмағының жоғалтуына байланысты ажыратады: сусыздану көріністерінің болмауы (5%-ға дейін дене салмағының жоғалуы); сусызданудың кейбір дәрежелері (10%-ға дейін) және ауыр түрдегі сусыздану дәрежесі (10%-дан көп) [51].

Кесте 1– Эксикоздың дәрежесін бағалаудың критерийлері [52]

Критерийлер	Эксикоз дәрежесі		
	I	II	III
1	2	3	4
Үлкен дәрет	Жиі емес	Тәулігіне 10 ретке дейін, энтеритті	Жиі, сулы
Құсу	1-2 рет	Қайталамалы	Көп реттік
Жалпы жағдайы	Орташа дәрежелі	Орташадан ауырға дейін	Ауыр
Дене салмағын жоғалтуы	5%-ға дейін	6-9%	10%-дан көп
Шөлдеу	Орташа	Күрт айқындалған	Болмауы мүмкін
Тіндер тургоры	Сақталған	Төмендеген Баяу жазылады	Қатпар өте баяу жазылады
Шырышты қабаттар	Ылғалды	құрғақтау, шамалы гиперемияланған	Құрғақ, ашық
Үлкен еңбек	Қалыпты	Сәл түскен	Тартылған

1 кестенің жалғасы

1	2	3	4
Көз алмасы	Қалыпты	Түскен	Түскен
Жүрек тондары	Қатты	Сәл бәсеңдеген	Бәсеңдеген
Қан қысымы	Қалыпты және сәл төмендеген	Систолалық қалыпты, диастолалық жоғарылаған	Төмендеген
Цианоз	Жоқ	орташа	Айқын
Есі, айналаға реакциясы	Қалыпты	Қозған немесе ұйқышыл	Летаргиялық немесе ессіз
Ауырсынуға реакция	Айқын	Әлсізденген	Жоқ
Дауыс	Қалыпты	әлсіз	Жиі афония
Диурез	Сақталған	Төмендеген	Айқын төмендеген
Тынысы	Қалыпты	Орташа еңтігу	Токсикалық
Дене температурасы	Қалыпты	Жиі жоғарылаған	Жиі қалыптыдан төмен
Тахикардия	Жоқ	орташа	Айқын

Педиатр алдындағы келесі міндет, сусыздануы бар баланы қараған кезде – эксикоз түрін анықтау. Балалардағы су-электролиттік тепе-теңдіктің бұзылуы гипонатриемия түрінде болуы мүмкін, ол сусызданудың гипотоникалық типіне сәйкес болады. Судың және электролиттердің бірдей жоғалтуы кезінде изотоникалық типті эксикозға сәйкес. Гипонатриемия қан сарысуындағы натрий деңгейінің 135-130 ммоль/л – ден төмендеуі кезінде дамиды. Балаларда гипонатриемия көп жағдайда судың ағзада ұсталынып қалуымен антидиуретикалық гормонның көп мөлшерде шығарылуымен негізделеді, ол өз кезегінде асқазан-ішектік жоғалтулармен, қызба жағдайларымен, бас жарақаттарымен, орталық жүйке жүйесі (ОЖЖ) инфекцияларымен, гипотоникалық сұйықтықтардың тамырішілік және пероральды енгізумен байланысты болуы мүмкін [53-57]. Гипернатриемия (зертханалық маркер болып қан сарысуындағы натрий деңгейі 150 ммоль/л-ден жоғары болуы саналады) педиатриялық тәжірибеде сирек кездеседі [58]. Балалардағы гипернатриемия себептері: сұйық нәжіспен, құсумен, кейін, төмен концентрацияланған зәр оны толтыру қасиетінен айырылумен, адипсия, баланың сұйықтық ішуден бас тартуы, және т.б. Гипертоникалық сусызданудың патогенезінде ағзаның жалпы суының секторлар арасында таратылуы болып табылады. Бұл жағдайда – қан ағысына жасушаішілік сұйықтық шығады. Гипернатриемия клиникасында мазасызданумен, қозғыштықпен, әлсіздікпен, ұстамалық дайындықпен, тырыспалармен, температураның жоғарылауымен, 1 жастағы балаларда – айқын айғаймен, тыныстың жиілеуімен көрінеді [59, 60]. Сусызданудың изотоникалық типі – эксикоздың ең жиі кездесетін түрі. ЖИИ кезінде 93% жағдайда тіркеледі [61].

Осындай типті дегидратацияның дамуы диарея кезінде асқазан ішек жолдарының изотоникалық құрылымның жоғалуымен байланысты.

Гиповолемияға жауап ретінде қолайсыз жағдай – ағзада гомеостаздың бұзылысы, аймақтық қанайналымның бұзылысы, су-электролит тепе-теңдіктің және сол секілді бұзылыстар ЖБЗ дамуына алып келеді. Су-электролит бұзылуларын түзету сусыздану дәрежесіне байланысты болады. Парентералды сұйықтықты енгізу қатаң негізделген болуы керек. Регидратациялық терапияны өткізуде барлық жағдайларда оральды регидратациялық терапияға артықшылық берген дұрыс, оған жатпайтындар: ауыр сусыздану және ауыр айқын гемодинамикалық бұзылыстар; ішек өтімсіздігі белгілерінің пайда болуы; жұтыну және тыныс алу бұзылыстарымен байланысты психикалық және неврологиялық бұзылыстар; тоқтаусыз құсу жағдайлары. Оральды регидратациялық терапияны педиатрия тәжірибесіне енгізу соңғы жылдары балалар өлімін азайтуға мүмкіндік берді. 1800-нан астам қатысушыларды қамтитын 17 зерттеудің мета-анализі парентералды және пероральды регидратация тиімділігінде елеулі айырмашылықтар болмады, ал оральді регидратациялық терапия (ОРТ) алған балаларда госпитализация ұзақтығы әлдеқайда қысқа болды [62-64]. ОРТ жеңіл және орташа сусыздану кезінде – бұл күйді түзетудің физиологиялық және патогенетикалық ең дұрыс әдісі болып табылады. Бұл жағдайда келесі ережелер сақталуы керек: шай қасықпен жиі бөлшектеп су ішу (әр 1-2-5 минут сайын 5 мл) құсуды болдырмайды және бір сағат ішінде 150-300 мл сұйықтық енгізуге мүмкіндік береді, регидратациялық ерітінді ретінде (ерте жастағы балаларда міндетті түрде!) төмен осмолярлы (<245 мкмоль / кг) дайын пероральды регидратациялық тұздар қоспасын қолдану ұсынылады [65]; егер бала төспен емізу жасында болса, төспен емізуді жалғастыру қажет немесе оны мүмкіндігінше тезірек жалғастыру қажет [66].

ЖБЗ дегидратация салдарынан гиповолемиялық шокты өткерген барлық балаларда дамуы мүмкін. ЖИИ кезіндегі ЖБЗ аурудың болжамын анықтайды [67]. ЖИИ кезіндегі балаларда бүйрек зақымдалуының даму жиілігі мен кеш диагностикасы, негізгі аурудың ағымының тереңдеуі және летальді жағдайлармен себептік байланыстарының жиілігі маңызды мәселені тудырады. Осыған байланысты ЖИИ бар балаларда бүйректің функционалды жеткіліксіздігінің клиникалық белгілерінің көрінуіне дейін бүйрек зақымдалуының дамуын болжайтын көрсеткіштер мен жүргізу тактикасын жетілдіруді анықтау маңыздылыққа ие [68].

ЖИИ бар балаларда ЖБЗ болу мүмкіндігін ескеру қажет. Бүйрек зақымдалуларын көрсететін маркерлерді қолдану және уақытылы басталған терапия бүйрек жеткіліксіздігін алдын алуға және бүйректің жылдам және толық жазылуына септігін тигізеді.

1.2 Жедел бүйрек зақымдалуының ауырлық және диагностикалық критерийлерінің стратификациясы

ЖБЗ – заманауи медицинаның ең өзекті мәселесінің бірі. Бүгінгі күні

бүйректің адам ағзасындағы қызметтерін атқаруын бағалауға мүмкіндік беретін әр түрлі тәсілдер бар. Бірақ осы әдістердің басым көпшілігі кең клиникалық тәжірибе үшін күрделі, қымбат болуына және ұйымдастырушылық мәселелеріне байланысты, әсіресе жиі ауыр жағдайдағы ЖБЗ-мен науқастарда қолданылмайды [69, 70]. Бүйрек зақымдалуы бар науқастарда зақымдалу ауырлығын бағалау үшін науқасқа және медициналық персоналға қарапайым және ауыр емес тәсілдері қолданылады: зәрдің көлемін өлшеу (диурез), қан сарысуындағы креатинин концентрациясы [71].

ЖБЗ ауырлық стратификациясына қатысты қалыптасқан түсініксіздіктер инновациялық шешімдерді талап етеді, ол физиология, бүйрек патофизиологиясы, және клиникалық тәжірибе мүмкіндіктеріне, заманауи талаптарға сәйкес келуі керек. ЖБЗ өлім-жітім жоғары деңгейімен және қайта госпитализациялау бойынша негізгі клиникалық жағдайдың бірі болып табылады [72], ол денсаулық сақтау саласындағы елеулі материалдық шығындарға алып келеді [73].

Авторлардың арасында әлі күнге дейін ЖБЗ диагностикалық критерийлері және клиникалық белгі бойынша келісім жоқ, нәтижесінде көптеген келіспеушіліктер бар. Мұндай белгісіздік, бәлкім, ЖБЗ жиілігі мен өлім-жітім ақпаратының ауытқуы себебі болып табылады. Әлбетте, егер бір автор ЖБЗ креатининнің қан сарысуында 25% немесе одан да артық төмендеуінің анықталуы, ал екіншісі – алмастыру терапиясына қажеттілік деп санаса, онда бұл зерттеушілер әр түрлі топтағы науқастарды сипаттайды. Бүйрек қызметінің айқын бұзылуы және ЖБЗ нәтижесі арасында сызықтық корреляция бар, зерттеушілер ЖБЗ анықтауға қатаң және дәлірек келген сайын, ЖБЗ өлім-жітім нәтижелері одан да жоғары деп хабарлайды олар.

Соңғы зерттеулерде, 3.2-21% барлық госпитализацияланған науқастарда және 50%-ға дейін қарқынды терапия бөлімшесіне түскен пациенттерде ЖБЗ дамыған [74-76]. Әр түрлі мәліметтер бойынша, ЖБЗ нәрестелерде 8-24% кездеседі, аурудың осы жас тобында 51-90% жағдайда өлім көрсеткіші байқалады [77-79]. Реанимация және қарқынды терапия бөлімшесіндегі нәрестелерде ЖБЗ кездесу жиілігі шамамен 8-ден 22% - ға, ал өлім – 33-78% - ға дейін [80]. Жиі жедел бүйрек зақымдалуы жүрекке хирургиялық араласуды бастан өткерген балаларда, ауыр асфиксиямен туған балаларда, сондай-ақ шала туған балаларда дамиды [81]. Уытты нефропатия кезінде уланған балаларда 54,7% жедел бүйрек зақымдалуы дамуымен сипатталады [82-84].

Бұрын ЖБЗ кейін сауығып шыққан науқастарда бүйрек функцияларына қатысты ешқандай салдар болмайды деп есептелген, алайда, соңғы популяциялық зерттеулер көрсеткендей, бұл олай емес. Осылайша, ЖБЗ бастан өткерген пациенттерде созылмалы бүйрек ауруының даму қауіпі жоғары. Мұндай пациенттерді бөлу медициналық маңызды міндет болып табылады, себебі қазіргі уақытта оларға нақты көмек көрсету және қолайсыз медициналық салдар жиілігін төмендету мүмкіндіктері бар. Алайда, стандартты "бүйрек" маркерлері көбінесе төмен сезімтал және ЖБЗ ерте кезеңдерін анықтау үшін

спецификалық емес, осыдан ауруды диагностикалау мен емдеу мүмкіндіктерін шектейді [85].

Клиникалық тәжірибеге бірыңғай, мүмкіндігінше қолжетімді және қолдануға ыңғайлы бүйрек зақымдалуының классификациясын енгізу маңыздылығын негіздеу қажеттілігі жоқ екендігін атап өту керек. Жедел бүйрек жетіспеушілігінің (ЖБЖ) классикалық терминінің анықтамасы "жедел және созылмалы бүйрек қызметінің төмендеуін" білдіреді. Алайда, ЖБЖ бірыңғай өлшемдерінің болмауы, бүйрек қызметін бағалауда бір-бірінен ерекшеленетін әдістерді қолдану, бағаланатын параметрлердің шекті деңгейлерін еркін таңдау, тіпті әр түрлі авторларда "жедел" және "созылмалы" бүйрек қызметтерінің бұзылуы ұғымдары айтарлықтай бөлінген, осының барлығы бүгінгі таңда ЖБЖ 30-дан астам анықтамаларының болуына алып келді, ал статистика бойынша ЖБЖ әртүрлі орталықтар мен ғылыми-зерттеу шегінде кең құбылып отырады.

ЖБЖ барлық нұсқаларын "преренальді", "ренальді" және "постренальді" деп бөлу жалпы қабылданған, сондай-ақ 4 сатыға бөлу – "бастапқы", "олигуриялық", "полиуриялық" және "сауығу" – бұл аурудың этиопатогенетикалық құрылымы мен кезеңділігін ғана сипаттайды, тиісінше зақымдалудың ауырлығын бағалауға және маңыздылығын болжауға мүмкіндік бермейді. Осы жағдай халықаралық келісім комиссиясын Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) құруға себепкер болды, оның мақсаты ЖБЖ (дәлірек айтқанда, өткір бүйрек дисфункциясы) бірыңғай өлшемдерін құру, сондай-ақ диагностика, емдеу және алдын алуда бірыңғай тәсілдерді әзірлеу. ADQI бойынша, "шумақтық фильтрацияның, диурездің немесе екі параметрлердің жедел және созылмалы төмендеуі" ЖБЖ ұғымына сәйкес келеді [86]. Бұл жерде уақыт терминінің шеңбері "жедел төмендеу" 1-7 күнмен шектелген, "созылмалы" - 24 сағаттан аса. Сонымен қатар, келісімді топ классификациялау жүйесін кеңейту орынды деп санады, жедел бүйрек қызметтерінің зақымдалуы жеңіл түрлерінен кең нысандарын қосып – Risk, Injury - ден аса ауыр (Failure) және, сонымен қатар, нәтиже нұсқаларын – (Loss – персистирлеуші ЖБЖ және End-stage kidney disease – терминальді бүйрек жеткіліксіздігі). Айта кету керек, соңғы жылдары шетелдік әдебиеттерде "жедел бүйрек зақымдалуы" термині (ЖБЗ) ["acute kidney injury"] ЖБЖ-не қарағанда неғұрлым қолайлы болып табылады, өйткені міндетті түрде айқын бүйрек жеткіліксіздігінің жан-жақты сипатталуынсыз жедел бүйрек зақымдалуының ерте кезеңдерін ескеруге мүмкіндік береді [87]. ADQI ұсынылған жіктеу сызбасы RIFLE деген атауға ие болды (жіктелу санаттарына бастапқы әріптері енгізілген – Risk - қауіп, Injury – зақымдалу, Failure – жетіспеушілік, Loss – бүйрек қызметінің жоғалуы > 4 апта және End Stage Renal Disease – терминальді бүйрек жеткіліксіздігі). Ол қол жетімді бүйрек қызметі критерийлерін бағалауға негізделген – креатининнің қан сарысуындағы динамикадағы деңгейін, шумақтық сүзілу жылдамдығы мен зәр бөліну жылдамдығын, шын мәнінде, жіктеу ЖБЖ ғана емес, ЖБЗ болып табылады. Ұсынылып отырған жіктемедегі түсіндірмеде ADQI эксперттері осы белгіге назар аударады, бүйрек қызметінің тұрақсыз сатысында креатинин клиренсі, сондай-ақ сарысулық креатининнің абсолюттік көрсеткіші бүйрек

қызметін бағалауда тура емес көрсеткіш беруі мүмкін (мысалы, төмендеу сатысында дисфункция дәрежесін төмендету және керісінше, шынайы қалпына келтіру кезінде бүйрек дисфункциясы дәрежесін жоғарылату). Сол уақытта қан сарысуындағы креатининнің салыстырмалы деңгейінің өзгеруі базальді көрсеткішпен салыстырғанда (және мүмкін, жылдамдығының өзгеруі) ШФЖ өзгеру дәрежесін дәлірек көрсетуге қабілетті. Дәл сондықтан, RIFLE жіктеуінде негізгі көрсеткіш ретінде сарысулық креатининнің (Scr) салыстырмалы деңгейінің өзгеруі базальді көрсеткіштермен салыстырғанда таңдалған.

ЖБЗ RIFLE жіктеуі [88]: қауіп: Scr 1,5 есе жоғарылаған немесе ШФ 25% төмендеген, диурез $<0,5 \text{мл/кг/сағ} \geq 6$ сағат; зақымдалу: Scr 2 есе жоғарылаған немесе ШФ 50% төмендеген, диурез $<0,5 \text{мл/кг/сағ} \geq 12$ сағат; жеткіліксіздік: Scr 3 есе жоғарылаған немесе ШФ 75% төмендеген немесе Scr $\geq 354 \text{мкмоль/л}$ кем дегенде $44,2 \text{мкмоль/л}$ өсумен, диурез $<0,3 \text{мл/кг/сағ} \geq 24$ сағат немесе анурия ≥ 12 сағат; бүйрек функциясын жоғалту: жалғасушы ЖБЖ ≥ 4 апта; терминальді бүйрек жеткіліксіздігі: жалғасушы ЖБЖ ≥ 3 ай.

Осылайша, жедел бүйрек зақымдалуын анықтау үшін 2 критерий таңдалды – сарысулық креатинин және диурез. Ескеру керек, бұл ЖБЗ жағдайлардың 50% - олигуриялық емес болуы мүмкін, яғни сарысулық креатинин көрсеткіші мұндай жағдайларда ЖБЗ жалғыз критерийі.

2007 жылы AKIN RIFLE [89] критерийлерін модификациялауды ұсынды, оған сәйкес: "қауіп" категориясына қандағы креатинин концентрациясының $0,3 \text{мг/дл}$ бастап артуымен пациенттерді жатқызады, тіпті егер бұл жоғарылау негізгі көрсеткіштің 50% жетпесе де; кез келген критерийді құжаттау үшін 48 сағаттық уақыттық интервал белгіленеді; алмастырушы бүйрек терапиясын қолданған жағдайда қан сарысуындағы креатинин концентрациясы мен алмастырушы бүйрек терапиясын басталу сәтінде несеп мөлшеріне қарамастан науқасты "жеткіліксіздік" категориясына жатқызады. Сондай-ақ R, I және F сатыларының орнына 1, 2, 3 сандарын пайдалану ұсынылды. Алайда, AKIN классификациясы клиникалық зерттеулерде негіздейтін растау таппады, сонымен қатар, екі аталған жіктеу схемасын – RIFLE және AKIN – салыстыру кезінде, екінші классификация біріншіге орын беретіні көрсетілді. Сол уақытта жақында жүргізілген авторлармен бірге Bagshaw зерттеулерінің мәліметтері бойынша, жоғарыда сипатталған модификацияларды қолдану, RIFLE шкаласының сезімталдығын, сенімділігін мен предиктивті қабілетін елеулі жақсартуға мүмкіндік берген жоқ [90]. RIFLE классификациясының ең негізгі мақсаттары ЖБЗ бастапқы кезеңдерін анықтау болып табылады, ол уақытылы емдік іс-шаралар мен патологиялық үрдістің алдын алу мүмкіндігін ашады. Z. Ricci авторлармен бірге жүргізген ғылыми шолуында 13 зерттеулер және 71 000 аса пациенттерді қосады [91], летальді жағдайлардың салыстырмалы қауіпінің суммарлы жоғарылауы тіркелді (90 күнге дейін бақылау) RIFLE-R тобы 2,4 есе; RIFLE-I топта 4,15 есе және RIFLE-F тобында – 6,37 есе ($p < 0,0001$). Айта кету керек, RIFLE жүйесі бойынша нақты диагностикалау критерийлерін құру, кезеңдерге бөлу, сондай-ақ жедел бүйрек зақымдалуының клиникалық нәтижелерін бағалау - нефрологияның, сондай-ақ бірқатар

сабақтас дисциплиналарда да алға жасаған қадамы болды. Бұл жіктеу ересек тұрғындар арасындағы көптеген зерттеулерде қанағаттанарлық нәтижемен бағаланды.

RIFLE ерекшеліктеріне сәйкес және балаларда бүйректің қалыптасу ерекшеліктерін ескере отырып Аксап-Агікан және авторлар 2007ж. балаларға арналған жетілдірілген классификацияны ұсынды — pRIFLE, онда критерилер RIFLE критерилерінен Schwartz және авторлар бойынша креатинин клиренсін анықтаумен ерекшеленеді [92].

Кесте 2 – RIFLE педиатриялық шкаласы (pRIFLE) [92, p. 1034]

Класс	Шумақтық фильтрация	Диурез
Қауіп	Есептелген ШФ 25% ↓	<0,5мл/кг/сағ ≥ 8 сағат
Зақымдалу	ШФ 50% ↓	<0,5мл/кг/сағ ≥ 16 сағат
Жеткіліксіздік	ШФ ↓ < 35 мл/мин/1,73m ²	<0,5мл/кг/сағ ≥ 24 сағат н/е 12 сағат анурия
Бүйрек қызметін жоғалту	Персистирлеуші ЖБЖ = бүйрек қызметін толығымен жоғалту >4 апта	
Терминальді бүйрек жеткіліксіздігі	Терминальді бүйрек жеткіліксіздігі > 3ай	
ШФ – шумақтық фильтрация		

RIFLE критерийлерін енгізу ЖБЗ уақытылы диагностикалауды қамтамасыз етуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, бүйрек қызметінің терең бұзылуы мен RIFLE критерийлері және өлім-жітім деңгейі арасында айқын байланыс анықталған. Және, ең бастысы, RIFLE ЖБЗ мәселелеріне тәсілдерді стандарттауға және әр түрлі топтағы пациенттерде зерттеу нәтижелерін салыстыруға мүмкіндік береді. RIFLE критерийлер жүйесі өзін іс жүзінде жақсы көрсетті, ең болмағанда ЖБЖ бар пациенттерде нәтижелерді болжау кезінде, тіпті ауыр паренхиматозды бүйрек зақымдалуы жағдайларында ШФЖ төмендеуі үнемі байқалмайды, бірақ ШФЖ төмендеуі айқын бүйрек патологиясы болмаған кезде кездесуі мүмкіндігін анықтады [93, 94]. Сондай-ақ, жедел бүйрек зақымдалуының бірінші сатысына ерекше назар аудару керек жағдай, ол кезде - бүйрек зақымдалуының өткінші маркерлерінің болуы байқалады. Өте маңызды, бүйрек түтікшелері зақымдалуы жеткілікті түбекше перфузиясы кезінде де бүйрек қызметінің төмендеуіне ықпал етеді, олардың бір бөлігі беткей фильтрациялық қабілетті сақтайды немесе жұмыс істейтін қалдық нефрондар гипертрофиясы ШФЖ редукциясын компенсирлейлі [95-97].

Қазіргі уақытта клиникалық химия мамандары бүйрек дисфункциясын және бүйрек ауруының жетіспеушілігінің асқынуын бағалау үшін зәр және қан сарысуындағы 65 биомаркерлерін оқшаулаған. Осы биомаркерлердің көбісі

түріне немесе бүйрек паренхимасының зақымдалуына байланысты топтастырылады (мысалы, қабыну үрдісіне қатысушылар, тотығулық стресс, түтікшелік зақымдалу, тубулоинтерстициалды фиброз және т.б.) [98, 99].

Заманауи тәжірибеде бүйректің функционалды күйін бағалаудың ең жиі қолданылатын тәсілі шумақтық фильтрацияның жылдамдығын көрсетуші қан сарысуында креатининнің концентрациясын өлшеу [100-102]. ШФЖ – ын бағалау әдістері сақталған мәліметтерді кезендік талдауды, олардың артықшылықтары мен кемшіліктерін және тәжірибеде ескі және салыстырмалы жаңа әдістердің болашақта қолдануы туралы талдауды талап етеді.

Осылайша, тәжірибелік медицина ұзақ уақыт бұрын ШФЖ-ғын бағалаудың қарапайым, арзан және тиімді әдісін табу мәселесіне тап болды. Осыған байланысты осы параметрдің «өлшемдік» әдісі ұсынылды. Экзогенді гломерулотропты маркерлерді (инулин, полифруктозан, этилендиаминтетрасірке қышқылы, диэтилентриаминпентасірке қышқылы, рентген контрасты) қолдану арқылы ШФЖ бағалау үшін неғұрлым сенімді әдісін қолдану мүмкіндігі күрделілігі себебіне, еңбек көлеміне, ұзақтығы және жоғары құнына байланысты ерте жастағы науқастарда қолдану екіталай [103, 104].

Осындай әдістердің ішінде балалар тәжірибесінде ШФЖ есептеуге арналған 1976 жылы ұсынылған Schwartz G.J. формуласы кең тарады [105]. Бұл формула салмағы қалыпты, бүйрек қызметі қалыпты немесе аздап төмендеген (ШФЖ 50 мл/мин/1,73 м²-ден астам) балаларда экзогенді маркер арқылы анықталған есептік мәндерімен жақсы сәйкестік береді. Шварцтың жетілдірілген формуласы энзиматикалық тәсіл [106] арқылы креатининді анықтау үшін арнайы әзірленген иоталамат клиренсімен салыстырғанда ренальді функциясы қалыпты балалармен жақсы нақтылықты көрсетті [107]. United States National Kidney Disease Education Program (NKDEP) ұсынысы бойынша Шварцтың жетілдірілген формуласы педиатрияда креатининді анықтаудың ең үздік формуласы болып табылады [108].

Шварцтың формуласы: ШФЖ (мл/мин/1,73 м²) = к * бойы (см) / Scr [109]. Scr – креатининнің қан сарысуындағы концентрациясы, мг/100мл; к - коэффициент (шала туылған балаларда - 0,33, бір жасқа дейін - 0,45; 1 жастан жоғары - 0,55; жас жеткіншікер – ұл балалар - 0,7) [110]. Түрлі авторлардың пікірінше, осы формула бойынша есептелген ШФЖ, экзогендік инулин клиренсін немесе радиоизотопты агенттерді өлшеу кезінде анықталатын ШФЖ-мен тең болады [111, 112].

Қан сарысуындағы креатининнің концентрациясы – 40 жылдан астам уақыт бойы бүйрек функциясының ең жиі зерттелетін маркері болып табылады, ол өте қарапайым, аз қаражатты талап етеді, қиын емес, ШФЖ бағалау үшін науқасты алдын – ала дайындауды қажет етпейді. ШФЖ мен Scr өлшемдерінің арасында өте тығыз байланыс бар: Scr-дың жоғарлауы кезінде ШФЖ - ның төмендеуі нәтижесінде, бірақ бұл байланыс сызықтық емес. ШФЖ-ның шамалы төмендеуі кезінде Scr өте баяу жоғарылайды және шумақтық фильтрация 30 мл/мин төмендеген кезде өсе бастайды. Тек Scr –ды қолдану арқылы ШФЖ –ны

анықтау жеткіліксіз. Ол қанға бұлшық ет тінінен келеді, сондықтан қанға түсу жылдамдығы және жеке бастық плазмалық креатининнің концентрациясы салыстырмалы тұрақты және бұлшық ет массасына, сонымен қатар жынысқа, жасқа тәуелді (ересектерге қарағанда балаларда оның деңгейі төмен болады, өйткені бұлшық ет тінінің көлемі аз). Креатинин плазма ақуыздарымен байланысты емес, ол еркін түрде шумақта сүзіледі және проксимальді түтікшелерінде реабсорбцияланбайды, бірақ олар зәрде шағын мөлшерде секрецияланады. Плазмада креатинин концентрациясын арттырғанда оның түтікшелік секрециясы жоғарылайды, шумақтық фильтрациясының жылдамдығы шамалы немесе айқын төмендеген науқастарда (<50 мл/мин) Реберг сынамысында жалған жоғарылаған нәтижелерге алып келеді. Креатининнің плазмадағы концентрациясы мен ШФЖ – ның мағынасының арасындағы сызықтық емес байланыстың нәтижесінде шумақтық фильтрациялық процесстердің шамалы төмендеуін көруге мүмкіндік бермейді, ШФЖ – ның диапазоны 120 дан 50-60 мл/мин дейін креатининге «соқыр» болып табылады. Бүйректің жедел зақымдалуы кезінде 24 сағ ішінде креатининнің концентрациясы жоғарылауы байқалмауы мүмкін, бұл көрсеткіштің «инерциялығына» байланысты [113].

Сонымен қатар, бұл әдіс шумақтық фильтрацияның тұрақты бұзылысын диагностикалауда тиімді әдістердің бірі болып саналады. Креатининнің шектелген аналитикалық мүмкіндіктері салдарынан, зақымдалуға жауап ретінде экспрессияланатын, ЖБЗ -ын диагностикалауға сезімтал және арнайы ерте бүйректік маркерлерді – ақуыздарды, үнемі іздеу және зерттеудің басты себептері болып табылады.

Қазіргі уақытта әдебиеттерде ЖБЗ-ның дамуы мен нәтижесін болжау үшін кейбір биомаркерліктерді қолдану мүмкіндіктері қарастырылады. Клиникаға қатысын бағалау үшін ЖБЗ –ның биомаркерлері келесідей болуы керек: инвазивті емес немесе аз инвазиялық шаралар арқылы алынған биоматериалды (қан, зәр) оңай қол жетімді үлгілерде анықталуы керек; стандартталған аналитикалық платформаларды қолдану арқылы жедел талданатын; ЖБЗ-ды ерте анықтау үшін - сезімтал; пререналды азотемиялар мен созылмалы бүйрек ауруларынан ЖБЗ–ын дифференциациялау үшін спецификалы болуы; клиникалық нәтижелерді болжау үшін маңызы бар – ЖБЗ-ның ұзақтығы мен ауырлығы, диализге қажеттілігі, ауруханада болу ұзақтығы, өлім және т.б.; емдеуге жауапты бақылауға жарамды; бүйрек тінінің жарақаттануының басты алаңын анықтайтын - проксимальді түтікшелерді, дистальді түтікшелерді, интрестиция, тамырларды; ЖБЗ–ның этиологиясын анықтайтын - ишемиялар, токсиндер, сепсис немесе олардың комбинациясы [114].

Биомаркерлер бүйректің түтікшелік эпителиінде ЖБЗ жағдайы кезінде өнімделетін және көп мөлшерде зәрге бөлінетін байланыстардың көрсеткіштері [115]. Қазіргі таңда ЖБЗ-ның диагностикасындағы ең перспективті болып табылады: цистатин С, нейтрофил-желатиноза-ассоциирленген липокалин (NGAL), интерлейкин-18 (И-18), бүйрек зақымдалуы молекуласы - 1 (КІМ -1

(Kidney Injury Molecule)), бауырдың май қышқылдарымен байланысатын ақуыз (L-FABP - Liver-type fatty acid binding protein).

Қан сарысулық цистатин С – бұл төмен молекулалы салмақты цистеинді протеиназаның эндогенді ингибиторы. Сарысулық цистатин С концентрациясы креатининге қарағанда жасына, жынысына, дене салмағына, тәуелсіз. Сондықтан бүйрек қызметінің эндогенді биомаркері ретінде ол мінсіз және сарысулық креатининмен салыстырғанда жақсырақ нәтиже көрсетеді.

Зәрдегі цистатин С қазіргі уақытта өзекше бұзылуының ауырлығын сандық бағалау индикаторы болып табылады. Зерттеу қорытындысы зәрде цистатин С басқа маркерлерге қарағанда жоғары сенімділікпен орынбасшылық терапияға қажеттілігін болжай алады [116-119].

NGAL ақуызы ЖБЗ маркері ретінде нефрологтардың мойындауымен 1993 жылы ашылған. Осы ақуызға қызығушылықтың жоғарылау себебі жедел зақымдалу кезінде бүйректе өндірілетін және қан айналым жүйесіне түспейтін, NGAL зәрде «ренальды» пул болады. Проксимальді түтікше жасушасында NGAL синтезінің жоғарылауы бүйрек паренхимасының ишемиясымен және оның нефротоксикалық қосындылармен зақымдалуына байланысты. Ренальды өзекшелердің зақымдалуына жауап ретінде NGAL деңгейі қан плазмасында 7-16 рет (қан сарысуындағы NGAL (s-NGAL) деңгейі) және зәрде 25-100 рет (зәрде NGAL (u-NGAL) деңгейі) жоғарылайды. 24-48 сағатта NGAL зәрмен экскрециясы қан сарысуында креатинин концентрациясының жоғарылауына алып келеді. Зәрде NGAL концентрациясының жоғарылауы ЖБЗ, жедел тубулярлы некроз немесе тубулоинтерстициалды нефропатия кезінде бақыланады [120].

Бүйректің зақымдалуы молекуласы-1 (KIM-1) – трансмембранды гликопротеиннің -1 типі, қалыпты жағдайда бүйрек тіндерінде минимальды мөлшерде болады. Нефротикалық немесе ишемиялық ЖБЗ-да проксимальді бүйрек өзекше жасушаларында оның айқын ұлғаюы болады. KIM-1 ЖБЗ-да бүйректің проксимальды өзекшелерінің зақымдалуымен байланысты ерте инвазивті емес биомаркер болып табылады [118, p. 1659].

Интерлейкин-18 (IL-18) ишемиялық ЖБЗ бар науқастардың зәрінде анықталатын және проксимальды өзекшелерде өндірілетін қабынуға қарсы цитокин болып табылады. Сонымен қатар зәрде IL-18дің ерте операциядан кейінгі 24 сағатта айқын жоғарылауы 73% болжамдықпен ЖБЗ дамуын көрсетеді. IL-18 қан сарысуындағы креатинин концентрациясы жоғарлауынан 48-72 сағатқа ерте жүреді [121].

Бауырдың май қышқылдарымен байланысатын (L-FABP) ақуыз қалыпты жағдайда бүйректің тікелей өзекшесі және проксимальды иілімдерінде көрінетін протеин болып табылады. ЖБЗ жағдайында L-FABP жоғарлауы алғашқы 24 сағатта анықталады, сол уақытта креатинин жоғарылауы тек 72 сағаттан кейін анықталады [117, p. 127].

Көптеген потенциалды ЖБЗ-ның маркерлерінің клиникалық маңызы нақтылануы керек. ЖБЗ-мен ауыратын науқастарда биомаркерлер деңгейін анықтау/өлшеу негізінде емдеу тактикасын өзгерту өлім-жітімнің азаюына

және бүйрек қызметінң жылдам қалпына келуіне алып келеді [122]. Зерттеу әдістерін түсіндіру, биомаркерлердің физиологиялық және патофизиологиялық рөлін жақсы түсіну, ЖБЗ кезінде нефронның әртүрлі бөліктерінің зақымдалуындағы клиникалық сезімталдығы мен спецификалығын, сондай-ақ қайта қалпына келуін, бүйректерде қайталанған және созылмалы зақымдалуын айқындау және оларды түрлі бүйрек патологиясында қолдана білу қажет [123].

1.3 Биомаркерлер – бүйрек зақымдалуы диагностикасында

Цистатин С- негізгі пептид, 122 аминқышқылдарынан тұрады және оның молекулярлық массасы 13 кДа (13343-13359 Да). Ол цистеинді протеиназдың маңызды жасушадан тыс ингибиторы, цистатиндердің супержанұясының екінші типіне жатады [124, 125]. Бұл белок алғашқы рет 1961 жылы жұлын-ми сұйықтығында анықталған, сосын тубулярлы протеинуриясы бар науқас зәрінде, 1962 жылы өзге биологиялық сұйықтық плазмасында анықталған. 1982 жылы осы ақуыз бастапқыда у-trace protein деп анықталған. 1984 жылы адамның цистатин С деген атау алды. 1985 жылы цистатин С ШФЖ индикаторы бола алатындығы көрсетілді.

Цистатин С – ағзадағы барлық сұйықтықтарда кездесетін мономер, оның көптеген мөлшері жұлын-ми сұйықтығында, шәуетте және сүтте болады. Цистатин С концентрациясы қанға қарағанда жұлын-ми сұйықтығында 5,5 есе көп. Пептидтің анықтауға болатын мөлшері зәрде және сілекейде анықталады [126-129]. Цистатин С-нің үнемі бөлінуі өзге де ұқсас ингибиторлар тәрізді ағзаны протелиздің бақылана алмайтын белсенуінен сақтайды. Осы күшіне байланысты цистатин С жасқа, жынысқа, қабынуға, ісіктік өсіндіге, балаларда маңызды болып табылатын, әсіресе нәрестелердегі бұлшық ет массасына аз тәуелді [130-134]. Цистатин С тубулярлы кеңістікке түскенде және шумақтың проксимальді иілімінде реабсорбция үрдісі кезінде түгелімен метаболизмге ұшырайды. Сондықтан сарысудағы цистатин С концентрациясы ШФЖ мөлшерімен тікелей теріс байланыста болуы керек. Осыған орай, цистатин С-нің сарысудағы деңгейі соңғы параметрдің басқа қол жетімді шаралары бойынша белгілі бір артықшылығы бар өте қолайлы ШФЖ көрсеткіші ретінде кеңінен танылады [135-138].

Жүрек-тамыр патологиясының даму қаупін болжаушы ретінде, сондай-ақ бүйрек функциясының жоғары сезімтал маркері ретінде осы көрсеткіштің мәнін дәлелдеген зерттеулер үлкен қызығушылық тудырады [139, 140]. Цистатин С фильтрацияны бағалауға қойылатын негізгі талаптарға жауап береді: шумақшада еркін сүзіледі, каналшада реабсорбцияланбайды және бөлініп шығарылмайды. Көптеген зерттеулер кратинин мен цистатиннің ШФЖ анықтауда эквиваленттілігі көрсетілген, бірқатар зерттеулер цистатиннің бүйрек қызметін, әсіресе бүйрек жеткіліксіздігінің алғашқы кезеңінде маңыздылығы көрсетілген [141, 142]. Зерттеушілер цистатин С деңгейін анықтау сарысудағы креатининге қарағанда қант диабеті бірінші типі бар науқастарда бүйрек функциясының төмендегенін көрсететін негізгі көсеткіш екендігін анықтады [143]. Соңғы жылдарда жүргізілген зерттеулер

көрсеткендей, цистатин С деңгейі сарысудағы креатининге қарағанда ШФЖ-мен жақсы корреляцияланады [144-149]. Алайда ол жасқа, жынысқа, дене салмағына, бойға, темекі шегуге, С-реактивті ақуыздың жоғарғы көрсеткішіне, глюкокортикоид, ісікке қарсы заттардың [148, р. 1932; 150; 151] әсеріне ұшырауы мүмкін деген көзқарас бар.

Балаларда экзогенді маркер арқылы анықталатын гломерулярлы қызмет жетілуі шамамен екі жылға созылады, содан соң ренальдық қызметі (клиринс ретінде анықталатын 1,73 м²) ересектерге сай көрініске ие болады [152, 153]. Цистатин С ең жоғарғы көрсеткіші (жетілмеген ренальдық функцияны және ШФЖ төмендеуін көрсетуші) өмірінің алғашқы күндері байқалады, сосын бірнеше айлар көлемінде жылдам төмендейді [154]. Балаларда туылған соң цистатин С деңгейі анасына қарағанда әлдеқайда жоғары, осыған қарап оның неонатальді шығу тегінен екенін білуге болады. Планцентарлы барьер арқылы цистатин С өтпейді. Алғашқы екі аптада цистатин С бірден төмендеуі ШФЖ жоғарылауын көрсетеді. Бір айдан соң ШФЖ ересектермен бірдей деңгейге жетеді. Сосын келесі үш айда цистатин С ақырындап төмендеуі болады, ол бүйректің дамуын көрсетеді. Бір жылдан соң цистатин С концентрациясы үлкендерге сай тұрақтанады. Сонымен, оның деңгейі анасының деңгейіне тәуелді емес, оның динамикасы нәрестелерде бүйрек дамуымен корреляциялық байланыста болады [154, р. 108; 155].

Жедел бүйрек қызметі бұзылыстары мен оның қосалқы факторларының науқастардың өліміне әсер ететінін анықтауға бағытталған көптеген клиникалық зерттеулер науқастардың өліміне байланысты басқа факторларға қарамастан, бүйрек қызметі бұзылысы аурудың соңына әсер ететінін анықтады. Бүйрек функциясы көрінісінің неғұрлым айқын емес сипатына қарағанда, айқын көрінісінде нәтиже нашар болады [156].

ЖБЗ кезінде ерте диагностика және өз мезгілінде басталған ем негізгі міндет болып табылады. Бүйрек функциясының төмендеуі кезінде сарысудағы креатининнің концентрациясының пропорциональді жоғарылауы және көптеген жылдар мен қазірге дейін диурезді қатаң қадағалау өте маңызды көрсеткіш болып табылады. Бірақ соңғы жылдары ЖБЗ барысында зәрде және қанда пайда болуы мен өзгеруі маңызды болып табылатын заттар тобы анықталды. ЖБЗ тұжырымдамасы патологиялық үрдістің «жеделдігін» дәлдікпен анықтауға мүмкіндік беретін анық көріністерді көрсетеді. Қазіргі уақытта жедел бүйрек зақымдалуы биомаркерлерінің тобы жеткілікті деңгейде анықталған. Дегенмен ЖБЗ диагностикасында цистатин С анықтау үлкен маңызға ие. Германияның бір топ авторларының зерттеу тобы ЖБЗ қаупі бар 84 науқастарға зерттеу жүргізген. ЖБЗ ауруы бар науқастар тобында сарысудағы цистатин С креатининге қарағанда 1-2 күнге ерте анықталып, ЖБЗ бар екенін көрсеткен [157]. Ересек пациенттер енген проспективті зерттеуде интенсивті терапия бөлімшелеріндегі науқастарда басқа биомаркерлермен қатар, цистатин С келесі 7 күн ішінде өлімнің болуы мен бүйрек алмастыру терапиясын жүргізуге сенімді көрсеткіш екенін дәлелдеді [158]. Цистатин С ең жақын ғана емес, сондай-ақ ұзақ мерзімді ЖБЗ-ның болжаушысы бола алады. M.Bell және

соавторлар үлкен Стокгольм университет госпиталінде 2003-2007 жылдар аралығында жүргізілген зерттеуге 845 қарқынды терапия бөлімінде жатқан науқастардағы қан сарысунда кездесетін цистатин С төмен болуы бар науқастармен салыстырғанда жоғары көрсеткіші бар науқастарда кумулятивтік өмір сүруі әлдейқайда төмен. Сарысулық креатинин мұндай көрсеткіштерді көрсете алмайды [159].

Осындай деректер М.У.Chung және соавторлардан алынды. Зерттеу барысында бауыр циррозы бар 53 науқас зерттелді. Бүйрек функциясы қан сарысуындағы креатининнің, қан сарысуындағы цистатиннің және 24 сағаттық креатинин клиренсінің анықталуымен бағаланды. Циррозы бар 53 науқастың 9-да (17%) 3 ай ішінде жедел бүйректің зақымдалуы дамыды. Сарысудағы цистатин С деңгейінің 1,23 мг/л-ден жоғары болса сезімталдығы мен арнайылығы, тиісінше 66% және 86% құрады. Жедел бүйрек зақымдалуын болжаудың дәлдігі, сондай-ақ қысқа мерзімді өлім көрсеткіші циррозы бар науқастарда сарысудағы креатининге қарағанда қан сарысуындағы цистатин С 1,23 мг/л кезінде жоғары болды [160]. Сепсисі бар 112 ересек жастағы науқасты зерттеу барысында бүйректің зақымдалуын анықтау үшін бірнеше биомаркерлермен қатар, оның ішінде цистатин С-нің деңгейлері де анықталды. Бүйрек зақымдалуы бар науқастарда бүйректің зақымдалуы жоқ науқастармен салыстырғанда бұл биомаркерлердің жоғарылауы анықталды. Нәтижесінде олар цистатин С сепсиспен ауыратын науқастардағы бүйрек зақымдалуы бар науқастарда диагностикалық және болжамдық биомаркер ретінде қолданыла алады деген қорытындыға келді [161].

Көптеген авторлар бүйрек зақымдалуының ауырсынуын анықтау үшін үлкен аумағы зақымданған күйіктері бар ересектерді зерттеді. Зерттеуге 97 науқас енді. Жедел бүйрек зақымдалуы күйік алған соң бір күннен соң 40 адамда (41,2%) анықталған. Пациенттерде цистатин С және микроальбуминурия бірнеше рет динамикада анықталды. Үлкен аумақты күйік шалған бүйректің жедел зақымдалуы бар науқастарда микроальбуминурия салыстырмалы түрде аз ақпаратты маркер болып табылады, бұл жағдайда цистатин С - құнды диагностикалық маркер болып табылды [162].

Үш орталықты проспективті зерттеуде кардиохирургиялық орталықтың қарқынды терапия бөлімшелерінде жүрекке ота жасалынған ота алдылық бүйрек зақымдалуы жоқ немесе бүйрек ауруының терминальді кезеңі жоқ 18 жастан жоғары 287 пациенттер зерттелінді. Креатинин мен цистатин С салыстыру барысында, соңғысы жедел бүйрек зақымдалуының диагностикасында сенімді болды [163].

Herget-Rosenthal және соавторлар проспективті зерттеулерінде жедел бүйрек зақымдалуы бар ауыр науқастарды қарау барысында зәрдегі цистатин С басқа зәрдегі бүйректік биомаркерлерге қарағанда кейінгі орынбасушы бүйректік терапияға қажеттілікті көрсетуде басым болды [164].

Цистатин С-нің жүрек-қан тамырларының ауруларының даму қауіпінің предикторы ретіндегі рөлі зерттелді. Бүйрек патологиясының және жүрек тамыр жүйесінің тығыз байланысы барлығына белгілі. Бүйрек дисфункциясы

мен жүрек-тамыр жүйесінің өзгерістерінің ара қатынасы көп жақты сипатқа ие және қайтымды байланыс бойынша түзіледі. Жүрек-қан тамыр жүйесіндегі және бүйректегі патологиялық үрдістердің бірегей байланысы, қауіп факторларының екі бағыттылығы, мұндай байланыстың соңғы нәтижелерінің клиникалық болжамдылығы, бір жағынан берілген байланысты кардиоренальды континуумды құрайтын үздіксіз тізбек ретінде қарастыруға болады [165]. Осы позицияларда әдебиеттерде жиі айтылатын кардиоренальды синдромды [166, 167] кардиоренальды континуумның жеке жағдайы ретінде қарастыруға болады. Кардиоренальды континуум аясында ШФЖ төмендеуі жүрек-қан тамыр патологиясының даму қауіпі мен үдеуінің және кардиоваскулярлы өлім дамуының маңызды тәуелсіз факторы болып табылады [168]. Ірі популяциянды зерттеулерде ересек науқастарда тіпті бүйректің қызметінің бастапқы төмендеуі кезінде креатининнің сарысудағы деңгейі қалыпты деңгейде сақталғанымен немесе аздап жоғарылауында, жүрек-қан тамыр ауруларының аурушаңдығы мен өлім көрсеткішінің жоғарылауы күрт дамиды [169, 170]. Мындаған жағдайлар кірген бірқатар метаанализдерде жалпы, сонымен қатар кардиоваскулярлы аурулардан болған өлім көрсеткіштерінің жоғарылауы ШФЖ критикалық деңгейі шамамен 75 мл/мин болғанда құрайтындығы айтылған [171]. Белгілі жағдай, мұндай ШФЖ-ның потенциалды маркерінің маңыздылығын кардиоваскулярлы асқыныстардың дамуының предикторы ретінде бағаламауы мүмкін болмады [172]. Көптеген бірқатар зерттеулерде цистатин С деңгейінің жоғарылауы немесе ол арқылы есептелген ШФЖ жоғарылауы арасындағы және кардиоваскулярлы жағдайлардың (жедел миокард инфарктісі, инсульт, жедел және созылмалы жүрек жеткіліксіздігі) жиілігі арасындағы ассоциациялар табылған [173-177]. Екінші жағынан, J.Veilby және басқа авторлар 10 жыл бойы 60 жастан асқан 1410 науқасты бақылағанда, қарт адамдарда сарысулық цистатин С, сарысулық креатинин және есептелген креатинин клиренсі жүрек-қан тамыр ауруларынан өлім көрсеткішін болжауда жоғары және бірдей маңыздылыққа ие екені анықталды [178].

Қант диабеті (ҚД) кезінде бүйрек патологиясын анықтауда цистатин С-ның рөлі анықталды. ҚД бар науқастар бүйректің созылмалы ауруының дамуында ғана емес, сонымен қатар ЖБЗ дамуында жоғарғы қауіп тобына жатады, ол ҚД бар науқастарада бүйрек жағдайын адекватты бағалауда диabetологтар мен нефрологтардың бүйректің функционалды жағдайын бағалауда жоғары қызығушылығын түсіндіреді. Сондықтан цистатин С диагностикалық және болжамдық мүмкіндіктерін зерттеуге көп назар аударады. ҚД 1 типі бар 11-18 жас аралығындағы 83 науқас балалардың түтікшелік қызметінің жағдайын бағалау үшін 1 типті қант диабеті бар балаларда цистатин С экскрециясы деңгейін бүйрек тінінің зақымдалуының ерте маркері ретінде анықтауға болатындығын карауға; түтікшелік дисфункцияны цистатин С экскрециясы $21,9 \pm 1,4$ нг/мл-ден жоғары болған кезде диагностикалау қажет болады деген шешімге келді (сезімталдылық 70%, арнайылық 60%) [179]. ҚД 2-ші типімен ауыратын ересек науқастарға жүргізілген зерттеулер сериясы

көрсеткендей, ҚД-мен науқастардың цистатин С және оның негізінде зерттелген ШФЖ нәтижелері бұл параметрдің мөлшері үшін адекватты баға болып табылады [180-184]. ҚД ауыратын науқастарда цистатин С негізіндегі ШФЖ көрсеткіштерін бағалау әдістері креатининемия мөлшерінің негізіндегі зерттеу әдістеріне қарағанда әдетте айтарлықтай артықшылықтар көрсетеді. Бұл жағдай тек бірнеше хабарламаларда дәлелін таппады: Oddoze C et al. диабеті бар 49 науқасты зерттегенде сарысулық креатинин мен сарысулық цистатин С үшін сезімталдылық, арнайылық және оң мен теріс болжамалы мәні бүйректік патологияны анықтауда жақын екені анықталды; Li НХ және авторластар созылмалы бүйрек ауруымен ауыратын 166 науқасты және кант диабетінің 2 типі бар 91 науқасты зерттей келе цистатин С негізіндегі тендеулер MDRD формулаларына қарағанда кант диабеті бар науқастар үшін дәлділігі төмен көрсеткіштер береді деген шешімге келді [185]. Цистатин С негізіндегі ШФЖ зерттеу әдістері нефропатияның микроальбуминемия сияқты мінсіз белгісіне қарағанда ертерек жауап қайтарады деген ақпарат бар [186, 187]. Қант диабеті кезінде цистатин С-нің бұндай диагностикалық мүмкіндігі шешуші мән береді, өйткені ол рено- және кардиопротективті терапияны уақытылы бастауға мүмкіндік береді. Мұндай емнің жетістігі бірінғай диабеттік нефропатияның ерте сатыларында басталуымен анықталады.

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) – нейтрофил-желатиноза-ассоциирленген липокалин, немесе липокалин 2. Алғаш рет белсендірілеген адам нейтрофилдерінің супернатантынан бөлініп алынған. Жедел патологиялық жағдайларда түрлі мүшелерде синтезделеді және қан айналымына түседі. Ол бірінші рет 1993 жылы сипатталған. Оның басқа атаулары көп. Ол нейтрофил липокалині (neutrophil lipocalin – NL), адам нейтрофилдерінің липокалині (human neutrophil lipocalin – HNL), липокалин 2 (lipocalin 2) ретінде, және онкогенді ақуыз 24p33 (oncogene protein 24p33), сонымен бірге тышқан утерокалині (uterocalin), атжалман neu-related lipocalin және $\alpha 2$ -microglobulin-related protein ретінде танымал [188]. NGAL липокалиндер отбасының ақуызына жатады.

NGAL қызметтері: зақымдалған жасушалар пролиферациясын белсендіру, әсіресе эпителиалды; бактериалды инфекцияларға қарсы тұру (бактериостатик болып табылады). Қалыпты жағдайда NGAL реналды эпителиалды жасушалардың дифференцировкасы мен құрылымдық реорганизациясын белсендіреді. Бүйректік аурулар дамыған жағдайда NGAL деңгейі жоғарылайды және патология ауырлығымен корреляцияланады [189, 190]. ЖБЗ дамыған кезде NGAL синтезі бауырда, өкпеде, нейтрофилдерде, макрофагтарда және басқа да иммунды жүйе жасушаларында жоғарылайды; сарысуда s-NGAL (s - serum) деңгейі жоғарылайды; жоғарылаған NGAL деңгейі бүйрекке түседі және проксималды түтікшелерде реабсорбцияланады. ЖБЗ кезінде жоғарылаған сарысулық NGAL қызметі – проксималды түтікшелерде зақымдалулардың ауырлығын төмендету және/немесе шектеу; параллельді түрде бүйректе, нефронның дисталды бөліктерінде, олардың зақымдалуынан кейін бірнеше сағат ішінде жергілікті жалпы зәрлік NGAL синтезі және оның

зәрге бөлініп шығуы жүреді. ЖБЗ кезінде синтездеген зәрлік NGAL қызметтері: дисталды сегментте жасушалардың өмір сүруін және пролиферациясын белсендіру, әдетте ЖБЗ кезінде апоптозға шалдығатын; дисталды урогениталды жолға антиинфекциялық бактериостатикалық әсер көрсетеді [191, 192].

NGAL-дың зәрмен экскрециясы қан сарысуындағы креатинин концентрациясының жоғарылауынан 24-48 сағатқа ерте жүреді. Жалпы алғанда NGAL зәрдегі және сарысудағы концентрациясы кез-келген этиологиялы ЖБЗ даму маркерлері болып саналады. Нақты және көп рет реналды түтікшелердің зақымдалуы кезінде сарысулық NGAL деңгейі 7-15 есе, зәрлік NGAL 25-1000 есе жоғарылайтыны көрсетілген. Оларды кешенді зерттеу бағалы, арнайы және бастысы ЖБЗ-ның дамуы жөнінде уақытылы болжамдық ақпарат береді [193]. Зәрдегі және сарысудағы NGAL деңгейі мен креатинин деңгейі анықталған, басым бөлігі кардиореналды синдроммен болған 2322 критикалық жағдайдағы пациенттерді бақылаған 10 проспективті зерттеулердің метаанализі ауру соңдарының ауырлығына қатысты ұқсас көрініс көрсетті [194]. Жоғары деңгейдегі NGAL реналды функцияның төмендеуінің алдында бірнеше күнге бұрын жүретін тубулярлы зақымдалуларды анықтайды деген болжам бар, ал жоғарылаған креатинин деңгейі экскреторлы функцияның жоғалуының басталғанын білдіреді. Сондай ақ сарысулық креатининнің диагностикалық жоғарылауының болмауы кезінде, NGAL қолайсыз соңдардың (өлім, қарқынды терапия бөлімшелерінде болу ұзақтығы, орын басушы терапияға көрсеткіш) дамуының жоғары мүмкін болатын субклиникалық ЖБЗ бар пациенттерді анықтайды. ЖБЗ концепциясы мен диагностикалық сипаттамасы қайта қарауды талап етуі мүмкін. Халықаралық журналдарда басылымға шығарылған мақалаларда креатинин деңгейі бойынша ЖБЗ жоқ реналды пациенттердің 15-20 % жедел тубулярлы зақымдалудың болуы және олардың ЖБЗ алып келетіндігі, содан соң қолайсыз соңдарға ұласатыны туралы айтылады [188, p. 738; 195]. Соның ішінде ерекше айта кететіні, критикалық жағдайдағы науқастарды емдеу барысында оның жағдайының тұрақтылығы немесе жақын уақытта гломерулярлы экскреторлы функцияның жоғалуының дамуы болатындығын бағалау мақсатында тексеру күніне бірнеше рет жүргізілуі қажет. Осының барлығы авторлардың ойы бойынша тубулярлы зақымдалу маркерлерін зерттеуді диагностикаға қосу арқылы ЖБЗ диагностикалық критерийлерін және концепцияларын қайта қарау сұрақтарының қажеттілігін нақтылайды [188, p. 739; 189, p. 93; 195, p. 313].

Wasilewska A. және авторлар зәрдегі және қан плазмасындағы NGAL деңгейін анықтаған стероид тәуелді нефротикалық синдроммен циклоспорин тағайындалған 19 баланы бақылады. Циклоспорин тағайындау алдында айтылған маркерлердің деңгейі бақылау тобындағылармен бірдей болды, алайда осы препаратты қабылдау барысында олардың деңгейі жоғарылады. Науқастардың қан сарысуындағы циклоспорин концентрациясы мен NGAL-дың зәрдегі және қан сарысуындағы деңгейі арасында тура байланыс анықталды [196]. Бірқатар зерттеулер көрсеткендей NGAL рентгенконтрастты

нефропатия (РКН) предикторы болуы мүмкін. Көп орталықты зерттеуде Malyszko J. және авторлар бастапқыда сарысулық креатинин мөлшері қалыпты деңгейдегі, тері арқылы коронарлы араласулары бар науқастарды бақылау барысында РКН 11% пациенттерде анықталды, сарысулық NGAL деңгейі 2 сағаттан соң айтарлықтай жоғарылады, ал зәрдегі NGAL деңгейі 4 сағаттан соң жоғарылады [197]. Басқа зерттеуде сарысулық NGAL деңгейі тері арқылы коронарлы араласудан алдын және 2,4,12,24 және 48 сағаттан соң өлшенді. Сарысулық NGAL жоғарылауы 2 сағаттан соң сарысулық креатинин концентрациясымен, араласу ұзақтығымен, енгізілеген рентгеноконтрастты препаратпен корреляцияланды [198]. Бірқатар клиникалық жұмыстарда ЖБЗ пациенттер тобында NGAL-дың бүйрек орын басушы терапия бастауына көрсеткіш немесе летальді жағдай қауіпі жоғарылауының индикаторы ретіндегі маңызы көрсетілді [199, 200]. Осы ауыр науқастар тобында расталған ЖБЗ мен бүйрек орын басушы терапияға көрсеткіш ретінде NGAL-дың плазмадағы деңгейі 360 нг/мл болуы 14 күндік летальділіктің тәуелсіз предикторы болып табылды [201].

Педиатриялық тәжірибеде Bennett M. және авторлардың 196 пациенттерді бақылауында 51% -да аорта коронарлық шунттаудан соң ЖБЗ дамыды. Бұл жағдайда зәрлік NGAL деңгейі креатининнің сарысудағы концентрациясының жоғарылауынан бұрын отадан соң 2 сағаттан кейін 15 есеге жоғарылады, ал 4-6 сағаттан соң 25 есе жоғарылады. Тесттің сезімталдығы 82%, арнайылығы 90% болды. Зәрдегі NGAL концентрациясының жоғарылау дәрежесі ЖБЗ ауырлығы мен ұзақтығымен, жедел гемодиализге қажеттілік пен науқастардың летальділігімен байланысты болды [202]. Көп орталықты зерттеуде, гемолитикалық уремиялық синдроммен 34 баланы 5 тәулік бойынды, госпитализациядан соң зәрдегі NGAL деңгейі өлшенді. 58% науқастарда NGAL-дың жоғары көрсеткіштері анықталды, ал 29% пациенттерде NGAL-дың ең жоғары көрсеткіштері кезінде жедел гемодиализ өткізуді қажет еткен жедел бүйрек жеткіліксіздігі дамыды [203].

NGAL-ды зәрде анықтау қолжетімді әдіс болып табылады және қосымша инвазивті араласуларды қажет етпейді. Бүйрек функциясының бұзылысын жаңа биомаркерлердің көмегімен бағалау, жедел бүйрек дисфункциясының айқын сатысы дамығанда ғана пайда болатын сандық көрсеткіштерді анықтауға негізделген дәстүрлік әдістермен салыстырғанда үлкен болжамдық маңыздылыққа ие болуы мүмкін. Бүйректің жедел құрылымдық зақымдалуының ерте кезеңдері туралы ақпараттарды ерте алу мүмкіндігі, тәжірибелік дәрігерге аурудың клиникалық көріністерінің дамуының және оның қайтымсыз түрге ауысуының алдын алуын уақытылы жүргізуге көмектеседі.

Осылайша, отандық және шетелдік әдебиеттердің талдауы бүйректің өзінің зақымдалуымен байланыссыз көптеген патологиялық жағдайларда жедел бүйрек зақымдалуының мәселесі өзекті және толық зерттелмегеніне куәлік етеді. Бұл біз жүргізген зерттеудің маңыздылығын айқындатады.

2 МАТЕРИАЛДАР МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттелген балалардың жалпы сипаттамасы

Бұл диссертациялық жұмыс Қарағанды Мемлекеттік медицина университетінің педиатрия және перинатология кафедрасында (кафедра меңгерушісі – медицина ғылымдарының докторы, профессор Б.А. Абеуова), балалар жұқпалы аурулары кафедрасында (кафедра меңгерушісі – медицина ғылымдарының докторы, профессор Р.Х. Бегайдарова), "Қарағанды облыстық балалар жұқпалы аурулар ауруханасы" базасында орындалды.

Зерттеуге 2015-2018 жылдар аралығында "Қарағанды облыстық балалар жұқпалы аурулар ауруханасында" жедел ішек инфекциясы диагнозымен ерте жастағы балалар бөлімшесінде стационарлы ем алып жатқан 6 ай мен 3 жас аралығындағы 94 пациент алынды. Зерттеу басталғанға дейін барлық пациенттер және олардың заңды өкілдері (анасы, әкесі, асырап алушысы, қамқоршысы) оның мақсаты мен міндеттерімен ақпараттандырылды және олардың зерттеуге қатысуға жазбаша ерікті келісімдері алынды.

Зерттеуге Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің жергілікті этика комитетінен келісім алынды.

Зерттеуге қосылу критерилері: зерттеуге қатысуға келісімі, жасы 3 жастан кіші болуы, сусызданудың түрлі дәрежесімен жедел ішек инфекциясының болуы.

Зерттеуге қатысудан шеттету критерилері: зерттеуге қатысудан бас тарту, пациенттердің 3 жастан жоғары болуы, зәр шығару мүшелерінің және басқа жүйелер жағынан қосалқы созылмалы патологиясының болуы.

Барлық қатысушыларға кешенді зерттеу жүргізілді, соның ішінде толық анамнез жинау, объективті қарау, арнайы құрастырылған ауру тарихына нәтижелерді енгізу арқылы зертаналық және визуализация зерттеу әдістері.

Анамнез жинау барысында көңіл аударған жайттар: аурудың бастапқы белгілері (аурудың басталуы сұйық нәжістен немесе құсудан басталуы); аурудың ұзақтығы және диареяның госпитализацияға дейінгі неше тәулікке жалғасуы; сұйық нәжістің ұзақтығы, құсудың ұзақтығы; нәжістегі қанның болуы; жоғары қызбаның болуы (дене температурасының 39°C жоғары болуы); ұжымдық немесе отбасылық ЖІИ мүмкіндігі; баланың ұйымдасқан мекемеге баруы.

Жалпы қарауды жүргізуде бағаланған және тіркелген белгілер: сұйық нәжіс пен құсудың жиілігі, қызбаның болуы, гемоколит белгілері, қарау кезінде анықталған нәжістегі қанның болуы; сусыздану белгілерінің болуы мен олардың айқындылығы және жалпы милық және гемодинамикалық бұзылыстардың болуы.

Барлық науқастарға стандартты параклиникалық диагностика жүргізілді: жалпы қан талдауы; жалпы зәр талдауы; копроцитология; нәжісті құрттар мен қарапайымдарға микроскопиялық зерттеу. Қойылған мақсат пен тапсырмаларға байланысты пациенттердің бірқатарында электролиттер кеңгейін анықтаумен қатар қанның қышқыл-сілтілік ортасын, қанның биохимиялық көрсеткіштерін:

бауырдың функционалды сынамалырын, глюкоза, мочеви́на, креатинин, С реактивті ақуызды және т.б.

ЖИИ этиологиялық құрылымын анықтау үшін госпитализацияның бірінші тәулігінде патогенді ішек микрофлорасына (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., диареягенді *E.coli*) және шартты-патогенді флораға нәжістің бактериологиялық зерттеуі жүргізілді.

Қажет болғанда, қосымша патологияны жоққа шығару үшін инструменталды зерттеу әдістері пайдаланылды: құрсақ қуысы мүшелерінің ультра дыбыстық зерттеуі, кеуде торының мүшелерінің рентгенографиясы, электрокардиографиялық тексеріс.

Қолданылған диагностикалық кешен жоғары дәрежелі объективтілікпен пациенттердің жағдайын бағалауға мүмкіндік берді. Науқастар ауруханаға негізінен аурудың басталуынан 2-3 күнінде түсті. Науқастардың түскен кездегі негізгі шағымдары келесідей болды: диарея, құсу, лоқсу, әлсіздік, дене қызуының көтерілу эпизодтары, ауырсыну синдромы, тәбеттің төмендеуі.

Жедел ішек инфекциясымен түскен науқастардың стационарға түскендегі шағымдарының жиілігі бала жасына тәуелділігі 3 кестеде көрсетілген.

Кесте 3 – Жедел ішек инфекциясымен стационарға түскен науқастардың бала жасына байланысты түскендегі шағымдары

Шағымдары	6 айдан 1 жасқа дейін		1 жастан 3 жасқа дейін	
	абс.	%	абс.	%
Дене қызуының жоғарылауы	51	96	38	93
37–37,9 °С	6	11	4	10
38–38,9 °С	29	55	30	73
> 39 °С	16	30	4	10
Құсу	47	89	35	85
Тәулігіне 5 ретке дейін	28	53	27	66
5 реттен жоғары	19	36	8	19
Әлсіздік	53	100	41	100
Тәбетінің төмендеуі	53	100	41	100
Дәретінің жиілеуі	53	100	41	100
Тәулігіне 5 ретке дейін	16	30,2	15	36,5
5 реттен жоғары	37	69,8	26	63,5
Ауырсыну синдромы	42	79,2	35	85,3

Диареялық синдром жиілігі бақылауға алынған науқастарда 6-10 ретке дейін, ұзақтығы орташа шамамен 5-7 тәулік, оның үстіне науқастардың 90% метеоризм белгілері байқалды. 88% науқастарда көп ретті құсу белгілері, 3 күнге дейінгі ұзақтыққа сақталған құсу 85% науқастарда, іш ауырсыну көріністері 82% науқастарда анықталды. Ішек инфекциясының гастроэнтериттік түрі жиі кездесті - 51% балаларда, сирегірек гастроэнтерит синдромы - 33% және энтероколит синдромы - 16% пациенттерде байқалды.

Түскен науқастардың көбісін (53) - 1 жасқа толмаған балалар құрады, қалған бөлігін бір жастан үш жасқа дейінгі балалар құрады. Аналардың анамнездерін талдай келе бұрын болған түсіктер, өлі туылулар, дамудың туа біткен ақаулары бар балалардың туылуы анамнезде анықталмады, жүктіліктің гестозы 45 әйелде болғандығы анықталды.

82 науқаста сырқат аурылған преморбидты фонда өтті. Ең жиі кездескені теміртапшылықты анемияның жеңіл және орташа дәрежесі 51 балада, орталық жүйке жүйесінің перинатальды зақымдалуы 34 науқаста анықталды, 23 науқаста тамақтанудың созылмалы бұзылыстары (ақуыздық-энергетикалық жеткіліксіздік, паратрофия) белгілері анықталды, 12 науқаста ауырланған аллергологиялық анамнез (экссудативті катаральді диатез, атопиялық дерматит).

Өмір анамнезіндегі басынан өткен аурулар: тыныс жолдарының вирусты инфекциялары 85 пациентте, бронхит және пневмониямен асқынған жағдай 19 балада, баспалар 13 науқастарда, нәрестелік кезеңдегі созылмалы сарғаю 12, жедел ішек инфекциялары 12 балада, желшешек 8, лактазалық жетіспеушілік 6, атопиялық дерматит 9 балада орын алған. Госпитализацияланған 32 бала жиі ауыратындардың тобынан болды (жылына 4 реттен жиі).

Есепте тұрған балалар: орталық жүйке жүйесінің перинатальды зақымдалуына байланысты невропатолог бақылауында 34 тұрды.

Тамақтану анамнезін талдай келе, аурудың барлық түрлерінде 6 айға дейін табиғи тамақтанған балалар - 66. Қолайсыз жағдайдың бірі 28 баланың туыла салысымен жасанды тамақтану қабылдағаны болды.

Бақыланған балалар базисті терапия қабылдады - диета: лактозсыз және төмен лактозды қоспалар, сусызданудың дәрежесіне байланысты науқастар балалар жасындағы ауруларды ықпалдастырып жүргізу бағдарламасы бойынша оральды регидратациялық терапия мен парентеральді регидратациялық терапия жүргізілді, энтеросорбенттер, ферменттер тағайындалды. Емнің тиімділігі интоксикация синдромын басу мен нәжістің консистенциясы мен жиілігін қалпына келтірумен, метеоризм және құсудың басылуымен бағаланды.

Пероральді регидратацияға қажетті сұйықтық көлемі ДДҰ соңғы ұсынысы бойынша бала жасы мен дене салмағына байланысты (Diarrhea Treatment Guildenes) жүргізілді. Ана сүтімен тамақтанатын балалар алғашқы 4-6 сағатта дене салмағына есептегенде 50-100 мл/кг тең сұйықтық қабылдады, содан соң әр сұйық нәжістен кейін 10 мл/кг сұйықтық алды. 1 жастан 3 жасқа дейінгі балалар –50 мл/кг дене салмағына сәйкес көлем, кейін 10 мл/кг әр сұйық нәжістен кейін қабылдады. Регидратациялық терапия көлемін есептеу кезінде

сонымен қатар баланың дене салмағына байланысты сұйықтықтың физиологиялық қажеттілігі ескерілді. Сұйықтықтың негізгі қажеттілігі дене салмағы 10 кг дейін болғанда 100 мл/кг құрайды; 10-20 кг – 1500 мл + 20 мл әрбір артық 10 кг-ға; 20 кг артық болғанда – 1500 мл + 20 мл/кг артық 20 кг дене салмағына есептелді. Оральді регидратациялық терапияны жүргізу (дене салмағының тапшылығын жоюға арналған) әдістемелік нұсқаулықтарға сәйкес 6 сағатта жүргізіледі. Қажетті сұйықтық көлемін есептеу үшін 1 кезеңге ұсынылған формула осы аралықта жалғасқан патологиялық жоғалтуларды есепке алмайды. ДДҰ бірінші кезеңді 4 сағатқа қысқартуды ұсынады және формулаға мүмкін болатын патологиялық жоғалтуларға қосымша коэффициентті қосуды ұсынады.

Зерттелген балалардың демографиялық көрсеткіштері 4 кестеде берілген.

Кесте 4 – Науқастардың негізгі демографиялық көрсеткіштері

Көрсеткіштер	Маңызы	Бақылау тобы
n=94 Жыныс		n=30
Қыздар	n= 43	n=13
Ұлдар	n = 51	n=17
Жасы, жыл	Me (min; max)	
	0,9 (0,6; 3,00)	0,11 (0,6; 2,09)

Жыныстық ерекшелігіне байланысты барлық науқастар екі топқа бөлінген: қыз балалар (n =43), орташа жасы 1,75 (0,7; 2,9) [Me (min; max)], және ұл балалар (n =51) 1,63 (0,6; 3) [Me (min; max)].

Зерттеу жүргізу барысында қан сарысуындағы биомаркерлерге байланысты барлық зерттелушілер екі топқа бөлінді. Бірінші топқа 1 жасқа дейінгі балалар (n =53), орташа жасы $0,9 \pm 0,3$. Бұл топтағы 1 жасқа дейінгі балалар n =53, қыздар мен ұлдар саны сәйкесінше 24 және 29 болды. Екінші топқа 1-3 жас аралығындағы балалар жатқызылды (n =41), орташа жасы $1,86 \pm 1,07$ (кесте 5).

Кесте 5 – Жасына байланысты науқастардың негізгі демографиялық көрсеткіштері

Көрсеткіштер	Жасы	
	0-1 жас (n =53)	1-3 жас (n =41)
Жынысы		
Қыз балалар	n =29 (31%)*	n =5 (19%)*
Ұл балалар	n =24 (26%)*	n =23 (24%)*
Жасы, жыл (M±o)	$0,9 \pm 0,3$	$1,86 \pm 1,07$
* жалпы науқастар санынан алғанда		

Қойылған мақсатқа жету жолында зерттеу барысында пациенттерді келесі топтарға бөлу туралы шешім қабылданды, балалардағы ЖІИ эксикоз дәрежесіне байланысты:

- эксикоздың I дәрежесімен пациенттер;
- эксикоздың II дәрежесімен пациенттер;
- эксикоздың III дәрежесімен пациенттер.

Кесте 6 – Балалардағы ЖІИ эксикоз дәрежесіне байланысты науқастар тобы

Топтар	Науқастар саны	
	абс	%
Эксикоз I	37	39,4%
Эксикоз II	32	34,1%
Эксикоз III	25	26,5%
Бақылау	30	

ЖІИ этиологиялық құрылымына байланысты науқастар келесі топтарға бөлінді:

- вирусты этиология;
- анықталмаған этиологиялы;
- бактериялық этиологиялы.

Кесте 7 – Этиологиялық құрылымына байланысты науқастар тобы

Топтар	Науқастар саны	
	абс	%
Вирусты этиология	11	12
Анықталмаған этиологиялы	32	34
Бактериялық этиологиялы	51	54
Бақылау	30	

ЖІИ топикалық диагнозына байланысты науқастар келесі топтарға бөлінді:

- гастроэнтерит;
- гастроэнтероколит;
- энтероколит.

Кесте 8 – ЖІИ топикалық диагнозына байланысты науқастар тобы

Топтар	Науқастар саны	
	абс	%
Гастроэнтерит	31	33
Гастроэнтероколит	48	51
Энтероколит	15	16
Бақылау	30	

2.2 Бүйректің зақымдалуын зертханалық тексеру әдістері

Біз цистатин С мен NGAL зәрдегі концентрациясын анықтауды инвазивті емес әдіс ретінде таңдадық, оны динамикада түрлі жастағы балаларда зерттеуге болады.

Цистатин С-ның зәрдегі концентрациясын түскен кезде және регидратациялық терапия басталғаннан 12, 24 сағаттан кейін «сэндвич» иммуноферментті зерттеуге негізделген Bio Vendor Human Cystatin C ELISA коммерциялық жиынтығымен жүргізілді, бұл әдіс цистатин С адамның сарысуында, плазмада (этилендиаминтетрасірке қышқылы, цитратты, гепаринделген), зәрде және жұлын-ми сұйықтығындағы сандық құрамын анықтау үшін жүргізіледі. Нәтижелерін цистатин С-ның нг/мг концентрациясы ретінде көрсетілді.

Тест жүргізудің принциптері. Микропланшет ұяшықтары поликлональді арнайыланған адамдық цистатин С-ға қарсы антиденелермен жабылған. Араластырылған үлгілер, бақылаулар және стандарттарды микропланшет ұяшықтарына қояды. Сынамадағы цистатин С иммобилизацияланған антиденелермен байланысады. Байланыспаған ақуыздар тиянақты жуу кезінде алынып тасталады. Содан соң иммобилизацияланған антидене-цистатин С кешендерімен ұяшықтарға адамның пероксидаза ферментімен таңбаланған (HRP- enzyme horseradish peroxidase) цистатин С антиденесі қосылады. Екінші инкубациядан кейін және жуудан соң ұяшықтарға HRP антиденелермен конъюгирленген байланысқан субстрат сұйықтығын қосады, реакцияға түсіп көгілдір түске боялады. Реакция қышқыл сұйықтығын қосу арқылы тоқтатылады және алынған сары сұйықтығының абсорбциясы спектрофотометриялық әдіспен толқынның 450 нм ұзақтығымен аықталды. Абсорбция бірінші этапта байланысқан цистатин С концентрациясына тура пропорционалды.

Талдау жүргізу процедурасы. Әрбір ұяшыққа 100 мкл араластырылған стандарт, бақылау, үлгі және буфер сәйкес ұяшыққа араластыру үшін қосылады. Содан кейін бөлме температурасында 30 минут орбитальді шейкерде 300 айн/мин жылдамдықта инкубациялайды. Микропланшет ұяшықтары 3 рет жууға арналған буфермен жуылады. Жуылғаннан кейін стриптерді таза фильтрленген қағазға орналастырады. Әрбір ұяшыққа 100 мкл субстрат сұйықтығын қосады. Микропланшетті алюминийден жасалған фольгамен жабады. Бөлме температурасында 10 минут инкубациялайды. Содан соң әрбір ұяшыққа 100 мкл «стоп» сұйықтығын қосады.

Сарысудағы цистатин С референтті деңгейі (мг/л): ер адамдарда -0,56-0,96; әйелдерде -0,57 -0,96; 1 айға дейінгі балаларда — 1,37—1,89; 1 айдан 12 айға дейінгі балаларда — 0,73—1,17; 1 жастан асқан балаларда— 0,51—0,95 [204].

Зәрдегі цистатин С референтті деңгейі (мг/л): қалыптыда — 0,096±0,044; тубулярлы аурулар кезінде— 4,31±3,85; гломерулярлық аурулар кезінде— 0,106±0,133; цистатин С-нің жоғары референтті деңгейі жасқа және жынысқа байланысты емес [204, р. 364; 205; 206].

NGAL зәрдегі концентрациясын липокалин-2/NGAL (Human Lipocalin-2/NGAL ELISA) «сэндвич» әдіске негізделген иммуноферментті анализ және липокалин-2/NGAL сандық мөлшерде плазмада, зәрде, сарысуда анықтауға арналған жиынтығын қолдану арқылы стационарға түскен кезде және регидратациялық терапиядан соң 12, 24 сағаттан кейін анықталды. Нәтижесін нг/мл деп көрсетілді.

Әдіс принципі. Иммуноферментті анализ адам NGAL-на қарсы антиденелермен жабылған микроұяшықтарда жүргізіледі. Антиденелермен байланысқан NGAL пероксидазамен конъюгирленген тышқан моноклональді антиденелер көмегімен детектирленеді. Бояуы инкубация үрдісі кезінде түстүзуші субстратпен жетіледі.

Талдау жылдам екі қадамды шара болып табылады.

1 қадам. калибраторлар аликуоттарын, араласқан үлгілерді және зертхана ішілік бақылауларды антиденелермен жабылған микроұяшықтарда HRP-антиденелермен детектирлеуші конъюгатпен инкубирлейді. Бұл кезде тек NGAL микроұяшқтарды жабатын антиденелермен де, сонымен қатар детектирлеуші де байланысады, ал байланыспаған материал микроұяшықтарды жуу кезінде алынып тасталынады.

2 қадам. Әрбір микроұяшықтарға құрамында тетраметилбензидин (TMB - tetramethylbenzidine) бар пероксидазаның хромогенді субстратын қосады. Ол кезде микроұяшықтарды жабатын иммунды кешен түзіледі: пероксидазамен конъюгат NGAL-антидене / NGAL / NGAL-антидене. Антиденелерге тігілген пероксидаза, субстратпен реакцияға түседі және боялған өнім түзеді. Ферментативті реакция химиялық жолмен қышқылды қосу арқылы тоқтатылады. Бояудың қанықтығы кез келген иммуноферментті ридерде, микропланшетте толқынның 450 нм ұзындығында анықталады. Бояудың қанықтылығы (оптикалық сіндіру) әрбір ұяшыққа салынған NGAL концентрациясына байланысты. Калибраторлардың нәтижелері зерттелген үлгілерде NGAL концентрациясы саналатын калибрлік қисықты құрастыруға қолданылады.

Талдауды жүргізу. Реагенттер бөлме температурасына дейін жеткізіледі. Үлгілерді 50 мкл NGAL-антидене HRP-конъюгатпен 50 мкл араластырылған үлгіде араластырады. 30 минут бөлме температурасында инкубацияланады. Үш рет қайталана жуылады, 100 мкл TMB субстрат қосылады. 15 минут бөлме температурасында инкубацияланады. 100 мкл «стоп» - сұйықтық қосылады. Нәтижелерді 450 нм өлшейді.

Түрлі этиологиялы ЖБЗ бар науқастарға жүргізілген түрлі зерттеулерде анықталған ЖБЗ оптимальді сезімталдылық пен арнайылықпен болжайтын NGAL шекаралық деңгейлері 100 – 270 нг/мл диапазонында орналасқан, NGAL-дың ересектер үшін шекаралық деңгейі - 170 нг/мл, балалар үшін - 100-135 нг/мл, ЖБЗ диагностикалау мен болжау мақсатында есептеуге арналған NGAL ұсынылған шекаралық деңгей 150 нг/мл құрайды [207].

NGAL зәрдегі референтті деңгейі ересектерде 107 нг/мл, балаларда 117 нг/мл [208, 209].

Креатинин концентрациясы кинетикалық колориметриялық тест, қан сарысуындағы сандық мөлшерін OLYMPUS анализаторында, BECKMAN COULTER реактивті жиынтығының көмегі арқылы анықталды.

ШФЖ –ы Шварц G.J. ұсынған « $GFR (мл/мин/1.73m^2) = k \times \text{бой ұзындығы (см)} / Scg$ » формула бойынша есептелді.

ондағы Scg - сарысулық креатининнің концентрациясы, мг/100 мл; k – коэффициент (шала туылған балаларға - 0,33, бір жасқа дейін - 0,45, бір жастан жоғары балаларға - 0,55; жасөспірімдер - ұлдар - 0,7).

Нәжісті зерттеу бактериологиялық (мәдени) әдіспен 0,1% пептонды суда байытылған ортада, кейіннен Эндо ортасына егу арқылы Голд бойынша азайту әдісімен, сонымен қатар Плоскирев пен Висмут-сульфит агар ажыратпалы-диагностикалық орталарға егіледі. Алынған мәдениеттерді Грам бойынша бояу арқылы және жарықтық микроскопия арқылы анықтайды.

2.3 Этикалық мақұлдау

Диссертациялық жұмыс Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің Биоэтика комитетімен (25.06.2015 жылы №51 хаттамасымен) мақұлданды. Барлық зерттеуге қатысқан тұрғындар жұмыстың мақсаты мен тапсырмаларымен таныстырылып, олардан жазбаша түрде ақпараттық келісім алынды.

2.4 Зерттеу нәтижелерін статистикалық талдау әдісі

Деректерді статистикалық талдауды «STATISTICA version 7» (StatSoft Inc.) және BIOSSTAT 2009 Professional бағдарламалық пакеттерінің түрлерін пайдаланып өткізілді. Белгілерді қалыпты бөлудегі сандық үлгілер мына түрде: $M \pm a$, ондағы M- таңдау ортасы, ст - стандартты ауытқу. Бөлу кезінде қалыптыдан ауытқыған болса, үлгілері былай беріледі: Me (медиана), айналдыру (max, min) және интерквартильді процентильдеу (25%; 75%). Қалыпты тарату үшін сандық параметрлерін салыстыру Стюденттік t -критерий бойынша, қалыптан тыс болғанда Mann-Whitney U-сынағы және Wilcoxon критерийлері пайдаланылды. Салыстыру мақсатында қалыпты бөлінген жағдайда дисперсионды зерттеу әдісі, ал дұрыс емес бөлінген жағдайда Kruskal-Wallis критерийі қолданылды. Корреляция зерттеуі мақсатында параметрлік Pearson коэффициенті және параметрлік емес - Spearman қабылданды.

Статистикалық тұрғыдан елеулі айырмашылықтар мына жағдайда бар деп есептелінді: $p < 0,05$.

Қалыптан тыс бөлу мен референтті интервал аралығы 2,5-97,5% процентиль бойынша есептелген.

3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

3.1 Жедел ішек инфекциясы бар балалардағы цистатин С және NGAL биомаркерлері концентрациясының жасқа тәуелділігі

Қан сарысуындағы креатинин мен мочеви́на концентрациясын анықтау бүйрек ауруларын диагностикалауда ересектер мен балаларда да кеңінен қолданылады. Мочевинаның 40-50% бүйректің түтікшелік эпителий арқылы кері сіңіріліп, түтікшелі жасушалары арқылы белсенді бөлінуі жүретін болғандықтан, бүйректің функциональды жағдайына баға беру үшін креатининге және цистатин С мен NGAL – ға аса мән беріп отырмыз.

Зәрдегі цистатин С концентрациясының қалыпты көрсеткішін анықтау үшін, біз дені сау балаларды бақылау тобына алдық. Бақылау тобындағы балалардағы цистатин С концентрациясы 96,00 [86,00; 109,00] нг/мл, құрады (кесте 9).

Кесте 9 – Бақылау тобындағы балалар зәріндегі цистатин С концентрациясының мәні

Топ	Me	Lq	Uq
Бақылау n=30	96,00	86,00	109,00
Me – медиана; Lq – төменгі кватиль; Uq – жоғарғы кватиль			

Біздің зерттеуімізде цистатин С зәрдегі концентрациясы дені сау балалардағы көрсеткіштері әлемдік қалыпты көрсеткіштерге жақын болды [210-212].

Біз цистатин С концентрациясының жас пен жынысқа байланысын сараптадық.

Біз цистатин С концентрациясының жасқа тәуелді сараптамасын жүргіздік. Барлық науқастар екі топқа бөлінді. Бірінші топ құрамында 1 жасқа дейінгі балалар (n=53), зәрдегі цистатин С концентрациясы 216,10 (173,01; 340,17) нг/мл [Me (Lq; Uq)] шамасында. Екінші топ құрамына 1 жастан 3 жасқа дейінгі балалар (n=41), цистатин С концентрациясы 257,92 (165,20;341,03) нг/мл [Me (Lq; Uq)] құрды.

Кесте 10 – Балалар зәріндегі цистатин С концентрациясының (нг/мл) жасқа тәуелділігі

Жасы	Me	Lq	Uq	P-деңгей
1	2	3	4	5
Негізгі топ 1 жасқа дейін n=53	216,10	170,00	310,06	P ₁₋₂ =0,103 P ₁₋₃ =0,000 P ₁₋₄ =0,000

10 кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
1 – 3 жас n=41	257,92	195,20	341,03	P ₁₋₂ =0,103 P ₂₋₃ =0,000 P ₂₋₄ =0,000
Бақылау тобы 1 жасқа дейін n=12	85,10	60,05	105,03	P ₁₋₃ =0,000 P ₂₋₃ =0,000 P ₃₋₄ =0,150
1 – 3 жас n=18	90,05	76,50	100,15	P ₁₋₄ =0,000 P ₂₋₄ =0,000 P ₃₋₄ =0,150
Me – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль.				

Негізгі топта 1 жасқа дейінгі және 1-3 жас аралығындағы балалардағы цистатин С бойынша көрсеткіштер арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар (Kruskal – Wallis критеріі, $p > 0,005$) анықталмады. Статистикалық маңызды айырмашылықтар барлық жас аралығындағы негізгі топтың көрсеткіштері мен бақылау тобындағы балалардың цистатин С көрсеткіштері арасында байқалды (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$). Сонымен қатар бақылау тобындағы 1 жасқа дейінгі және 1-3 жас аралығындағы балалардағы зәрдегі цистатин С концентрациясы арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалмады (Kruskal – Wallis критеріі, $p > 0,005$).

Жыныстық белгілері бойынша барлық науқастар екі топқа бөлінді: ұл балалар (n=51), орташа жасы 1,63 (0,6; 3) [Me (min, max) жас, және қыз балалар (n=43) 1,75 (0,7; 2,9) [Me (min, max) жас. Бірінші топта цистатин С-ның орташа көрсеткіші 231,30 (173,01;340,17) нг/мл [Me (Lq; Uq)]. Екінші топта 250,23 (187,00;314,20) нг/мл [Me (Lq; Uq)] болды.

Кесте 11 – Балалардың жыныстық белгілеріне тәуелді зәрдегі цистатин С концентрациясы (нг/мл)

Жынысы	Me	Lq	Uq	P-деңгей
1	2	3	4	5
Негізгі топ ұл балалар n=51	231,30	173,01	340,17	P ₁₋₂ =0,185 P ₁₋₃ =0,000 P ₁₋₄ =0,000
Қыз балалар n=43	250,23	187,00	314,20	P ₁₋₂ =0,185 P ₂₋₃ =0,000 P ₂₋₄ =0,000
Бақылау тобы Ұл балалар n=16	95,00	78,05	106,50	P ₁₋₃ =0,000 P ₂₋₃ =0,000 P ₃₋₄ =0,235

11 кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
Қыз балалар n=14	83,01	72,50	102,15	P ₁₋₄ =0,000 P ₂₋₄ =0,000 P ₃₋₄ =0,235
Me – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль				

Негізгі топ балаларында цистатин С көрсеткіштеріне байланысты жыныстық белгілері бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар (Kruskal – Wallis критеріі, $p > 0,005$) анықталмады. Маңызды айырмашылықтар негізгі топтың балалары мен бақылау тобының балаларындағы цистатин С көрсеткіштері (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$) арасында анықталды. Бақылау тобындағы балалардағы жыныстық белгілері бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар болмады (Kruskal – Wallis критеріі, $p > 0,005$).

Цистатин С концентрациясының жасқа және жынысқа тәуелділігі туралы әдебиеттерде нақты мәліметтер көрсетілмеген. Авторлар нәрестенің алғашқы күнінен 17 жасқа дейінгі балалардың қан сарысуындағы цистатин С мен креатинин деңгейін өлшеп, бір жасқа келегенде балалар көрсеткішінің ересек адамдардың көрсеткіштеріне сәйкес келетінін анықтады, бұл көрсеткішті осы жастан (1жас) бастап ШФЖ анықтауда қолдануға болатындығын көрсетеді [213]. Осыған қарсы, Novo A.C. және авторлар дені сау жаңа туылған балалардың қан сарысуындағы цистатин С концентрациясының туылған күннен бастап алғашқы 3 күнге дейін төмендеп, өмірінің бірінші айына дейін тұрақтанатынын дәлелдеді. Осыған сәйкес балалардағы берілген пептидтің концентрациясы анасының концентрациясына аз тәуелді [214]. Harmomen A. және соавторларының зерттеу нәтижелері бойынша шала туылған балаларда цистатин С деңгейінің орташа мөлшері $1,88 \pm 0,36$ мг/л, ал күні жетіліп туылған балаларда – $1,70 \pm 0,26$ мг/л және бұл көрсеткіш жынысқа тәуелсіз болды. Референтті интервалдар шала туылған балалар үшін 1,34-2,57 мг/л, ал күні жетіліп туылған балаларда 1,36-2,23 мг/л құрайды. Нәресте туылғаннан кейін цистатин С деңгейі күрт төмендейді, 3 жастан кейін бала жасына тәуелді болмайды [154, p. 108].

Зәрдегі NGAL концентрациясының қалыпты көрсеткішін анықтау үшін, біз дені сау балаларды бақылау тобына алдық. Бақылау тобындағы балалардағы NGAL концентрациясы 32,00 [15,01; 56,00] нг/мл, құрады (кесте 12).

Кесте 12 – Бақылау тобындағы балалар зәріндегі NGAL концентрациясының мәні

Топ	Me	Lq	Uq
Бақылау n=30	32,00	15,01	56,00
Me – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль			

Цистатин С қатар біздің зерттеуімізде біз зәрдегі NGAL концентрациясының жас пен жынысқа байланысын сараптадық.

NGAL концентрациясының жасқа тәуелді сараптамасын жүргіздік. Барлық науқастар екі топқа бөлінді. Бірінші топ құрамында 1 жасқа дейінгі балалар (n=53), зәрдегі NGAL концентрациясы 115,05 (87,00; 140,15) нг/мл [Me (Lq; Uq)] шамасында. Екінші топ құрамына 1 жастан 3 жасқа дейінгі балалар (n=41), NGAL концентрациясы 120,08 (98,00;146,00) нг/мл [Me (Lq; Uq)] құрды.

Кесте 13 – Балалар зәріндегі NGAL концентрациясының (нг/мл) жасқа тәуелділігі

Жыныс	Me	Lq	Uq	P-деңгей
Негізгі топ 1 жасқа дейін n=53	115,05	87,00	140,15	P ₁₋₂ =0,243 P ₁₋₃ =0,000 P ₁₋₄ =0,000
1-3 жас n=41	120,08	98,00	146,00	P ₁₋₂ =0,243 P ₂₋₃ =0,001 P ₂₋₄ =0,000
Бақылау тобы 1 жасқа дейін n=12	35,00	18,50	55,31	P ₁₋₃ =0,000 P ₂₋₃ =0,001 P ₃₋₄ =0,210
1-3 жас n=18	31,30	15,01	52,10	P ₁₋₄ =0,000 P ₂₋₄ =0,000 P ₃₋₄ =0,210
Me – медиана; Lq – төменгі квантиль; Uq – жоғарғы квантиль				

Негізгі топта 1 жасқа дейінгі және 1-3 жас аралығындағы балалардағы NGAL бойынша көрсеткіштер арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар (Kruskal – Wallis критеріі, p>0,005) анықталмады. Статистикалық маңызды айырмашылықтар барлық жас аралығындағы негізгі топтың көрсеткіштері мен бақылау тобындағы балалардың NGAL көрсеткіштері арасында байқалды (Kruskal – Wallis критеріі, p<0,005). Сонымен қатар бақылау тобындағы 1 жасқа дейінгі және 1-3 жас аралығындағы балалардағы зәрдегі NGAL концентрациясы арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалмады (Kruskal – Wallis критеріі, p>0,005).

Жыныстық белгілері бойынша барлық науқастар екі топқа бөлінді: ұл балалар (n=51) және қыз балалар (n=43). Бірінші топта NGAL орташа көрсеткіші 100,05 (81,00; 138,05) нг/мл [Me (Lq; Uq)]. Екінші топта 130,92 (101,00; 152,05) нг/мл [Me (Lq; Uq)].

Кесте 14 – Балалардың жыныстық белгілеріне тәуелді зәрдегі NGAL концентрациясының мәні (нг/мл)

Жынысы	Me	Lq	Uq	P-деңгей
Негізгі топ ұл балалар n=51	100,05	81,00	138,05	P ₁₋₂ =0,185 P ₁₋₃ =0,000 P ₁₋₄ =0,000
Қыз балалар n=43	130,92	101,00	152,05	P ₁₋₂ =0,185 P ₂₋₃ =0,000 P ₂₋₄ =0,000
Бақылау тобы ұл балалар n=16	27,00	18,12	50,00	P ₁₋₃ =0,000 P ₂₋₃ =0,000 P ₃₋₄ =0,235
Қыз балалар n=14	32,00	16,50	56,00	P ₁₋₄ =0,000 P ₂₋₄ =0,000 P ₃₋₄ =0,235
Me – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль				

Негізгі топ балаларында NGAL көрсеткіштеріне байланысты жыныстық белгілері бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар (Kruskal – Wallis критеріі, $p > 0,005$) анықталмады. Маңызды айырмашылықтар негізгі топтың балалары мен бақылау тобының балаларындағы NGAL көрсеткіштері (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$) арасында анықталды. Бақылау тобындағы балалардағы жыныстық белгілері бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар болмады (Kruskal – Wallis критеріі, $p > 0,005$).

Әдебиеттерді талдау жүргізу барысында ЖИИ бар балалардағы зәрдегі NGAL деңгейін анықтау туралы мәліметтерді кездестірмедік. Авторлардың жүргізген зерттеулерінің нәтижелері бойынша NGAL-дың зәрдегі концентрациясы бүйрек қызметінің бұзылысының ерте клиникаға дейінгі маркері болуы мүмкіндігі, креатинин мен ШФЖ көрсеткіштерімен тура корреляциялық байланыс анықталды. NGAL зәрдегі деңгейінің ауыр жағдайдағы нәрестелердегі концентрациясы алғашқы күндері ≥ 150 нг/мл болуы нашар бүйрек зақымдалуының болжамдық критерийі болып табылады [215]. Әдебиеттерде бүйрек аурулары кезінде балаларда NGAL-дың зәрдегі деңгейі туралы мәліметтер беріледі. Зәр шығару жолдарының инфекциясымен 60 баланы зерттеу нәтижесінде бұл көрсеткіш 91,02 нг/мл құрады, ал бақылау тобында 14,29 нг/мл болды [216].

Сонымен, зерттеу нәтижесінде алынған мәліметтерді ескеріп, цистатин С мен NGAL концентрациялары жасқа және жынысқа тәуелді емес деген қорытынды шығаруға болады. Ал креатининнің сарысулық концентрациясы бұлшық ет массасының ұлғаюына байланысты артады, жыныстық жетілуден кейін ересек адамның көрсеткіштерімен теңеседі. Яғни, балаларда цистатин С мен NGAL тұрақты концентрациясының педиатриялық нефрологияда ШФЖ

анықтауда креатининді зерттеуге қарағанда артықшылықтар бар деген қорытынды жасауға болады.

3.2 Жедел ішек инфекциясы бар балалардағы цистатин С және NGAL биомаркерлері концентрациясының сусыздану дәрежесіне тәуелділігі

Сусызданудың дамуы балалардағы негізгі аурудың ағымын ауырлатушы фактор ретінде, әсіресе ерте жастағы балаларда кең таралған мәселеге жатады. Бала ағзасында сұйықтықтың тапшылығына алып келетін себептер әртүрлі. Сусызданудың дамуының негізгі патогенетикалық механизмдерін білу, бұл патологиялық жағдайды жылдам әрі тиімді түзетуге септігін тигізеді. Күнделікті тағаммен бірге дені сау бала жасына, тағамдық әдеттеріне, қоршаған ортаның ерекшеліктері байланысты 110 ден 140 мл/кг-ға дейін қабылдайды. Оған қосымша ішек саңылауына көп мөлшерде асқорыту секреттерінің құрамына кіретін эндогенді сұйықтықтар: сілекей, өт, асқазан, ұйқы безі және ішектердің сөлдері түседі. Оның көлемі орташа есеппен 70-75 мл/кг құрайды. Сұйықтықтың жалпы көлемінен тек шамамен 1-2% нәжіспен бөлінеді, қалған су ішек саңылауында сіңіріледі. Оның басым бөлігі (шамамен 90%) - аш ішекте. Қалған көлемнен тағы 90% тоқ ішекте сіңіріледі, оның ішінде 20-50 мл нәжіспен бөлінеді.

Адам ағзасындағы судың жалпы көлемі орта есеппен дене салмағының 60-80% құрайды және жасқа, жынысқа, физиологиялық ерекшеліктерге байланысты. Судың максималды көлемі нәрестелерде. Есейе келе ол 60% дейін төмендейді. Адам ағзасының су-электролиттік тепе-теңдігі жеткілікті түрде тұрақты. Ол бірнеше механизмдермен реттеледі, бұл ағзаның су мен электролиттер дисбалансына алып келетін өзгерістерге жылдам әрі тиімді жауап беруіне ықпал етеді. Қалыпты жағдайда бұл көрсеткіштерді бақылау негізгі екі құрамдас бөліктермен жүреді: шөлдеу белгілері және вазопрессин немесе антидиуретикалық гормонның бөлінуінің жоғарылауы. Сонымен бірге, су-электролиттік алмасуды реттеуге ренин-ангиотензин-альдостерон және симпатикалық жүйке жүйесі, натрийуретикалық пептидтер әсер етеді. Адам ағзасындағы жалпы су негізгі екі секторлар арасында бөлінген: жасуша сыртылық (30-40%) және жасуша ішілік. Негізгі жасуша сыртылық иондар болып натрий, кальций, хлор, бикарбонаттар табылады. Жасуша ішілік су көп мөлшерде калий, фосфат және магний иондарынан тұрады. Жасушалық мембраналар бұл тепе-теңдікті бір деңгейде ұстап тұрады, себебі, суды өткізгіш бола тұрып, олар электролиттердің трансмембранды қозғалысына кедергі жасайды. Осындай жолмен адам ағзасының сұйықтық құрамы ғана емес көлемі де сақталып тұрады.

Су-электролиттік алмасудың бұзылысы сұйықтық жоғалтудың ішкі және сыртқы себептерінен болуы мүмкін. Сұйықтықтың ішкі орын ауыстыруы оның құрсақ қуысы, плевра кеңістігінде, ісінулер, ішкі қан кетуде және т.б. жағдайларда орын алады. Бұл кеңістікке ішкі секвестрация деп аталады. Еске ұстайтын жайт, сұйықтықтың мұндай орын ауыстыруы және сәйкесінше су-электролиттік бұзылыстар кезінде дене салмағының төмендеуі болмайды. Балаларда су-тұз алмасуының негізгі себебіне сұйықтықты сыртқа жоғалтуды

жатқызуға болады. Олар көбінесе диарея, құсу, жоғары қызбамен байланысты. Яғни, сусызданудың дамуы жасуша сыртылық сұйықтықты жоғалтудың жылдамдығы оның қайта толуынан жоғары болғанда дамиды. Балаларда гиповолемияның даму қауіпі, тамыр ішілік сұйықтықтың азаюы ересектермен салыстырғанда жоғары. Бұл балалардың анатомо-физиологиялық ерекшеліктеріне (дене беткейінің үлкендігі) байланысты, жиі диареялы аурулар мен жағдайлар, құсумен байланысты. Одан басқа, кішкентай балалар өз бетінше суға қол жеткізуге барлық уақытта мүмкіндігі бола бермейді, шөлдеу сезімін дұрыс ажырата алмайды.

Осылайша, балалардағы сусызданудың даму себептері түрлі болып келеді. Алайда сусызданудың негізгі этиологиялық себебіне, оның ішінде көбінесе ерте жастағы балаларда сөзсіз ЖИИ болып табылады. Баланы қарау кезінде дәрігердің алғашқы міндеті негізгі мәселелерді шешу: жоғалтулардың айқындығы мен оның сапалық сипатын анықтау. Нақты дәлелденген жайт, құсу қазіргі кездегі балалардағы ЖИИ-ның сусызданудың дамуының және ауырлығын айқындайтын критерийі. Құсудың бес реттен көп болуы және оның екі тәуліктен ұзақ сақталуы сусызданудың маңызды болжамдық факторы болып табылады.

Қолжетімді әдебиеттерде ЖИИ-сы бар балаларда цистатин С деңгейін анықтау жайлы мәлімет табылған жоқ.

ЖИИ бар 94 бала зерттеуге алынды. Науқастар жасы байдан 3 жасқа дейін. Клиникалық көріністері бойынша науқастар 3 топқа бөліп қарастырылды. Бірінші топты 1 дәрежелі эксикозы бар 37 бала (39,4%), екінші топты 2 дәрежелі эксикозы бар 32 (34,1%), үшінші топты 3 дәрежелі эксикозы бар 25 (26,5%) бала құрды. Төртінші бақылау тобында 30 дені сау бала болды. Дегидратация деңгейі мен диагноз ДДҰ-ң [217] ішектік инфекцияларды диагностикалау мен емдеу ұсынысының негізінде құрылған ҚР-ң ұлттық клиникалық протоколы бойынша қойылды [52, с. 5-6].

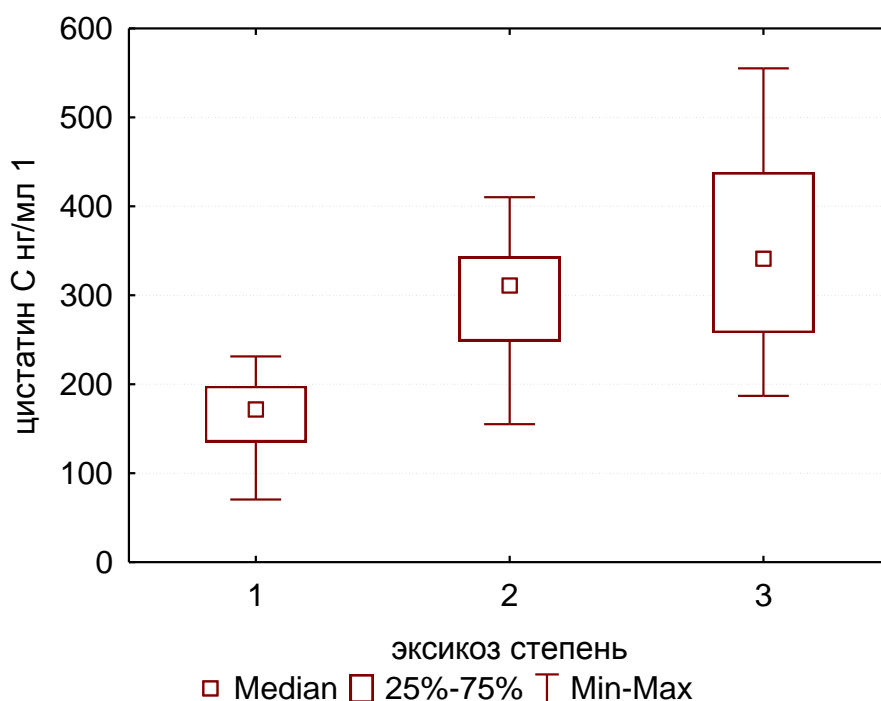
Кесте 15 – ЖИИ бар балалардағы цистатин С көрсеткішінің эксикоз дәрежесіне байланысты мәні

Топтар	N	Me	Lq	Uq	P-деңгей
Эксикоз I	37	171,94	135,03	198,12	P ₁₋₂ =0,000 P ₁₋₃ =0,000 P ₁₋₆ =0,000
Эксикоз II	32	311,04	248,61	343,27	P ₁₋₂ =0,000 P ₂₋₃ =1,000 P ₂₋₆ =0,000
Эксикоз III	25	341,03	257,92	438,08	P ₁₋₃ =0,000 P ₂₋₃ =1,000 P ₃₋₆ =0,000
Бақылау	30	96,00	86,00	109,00	P ₁₋₆ =0,000 P ₂₋₆ =0,000 P ₃₋₆ =0,000
Me – медиана; Lq – төменгі кватиль; Uq – жоғарғы кватиль					

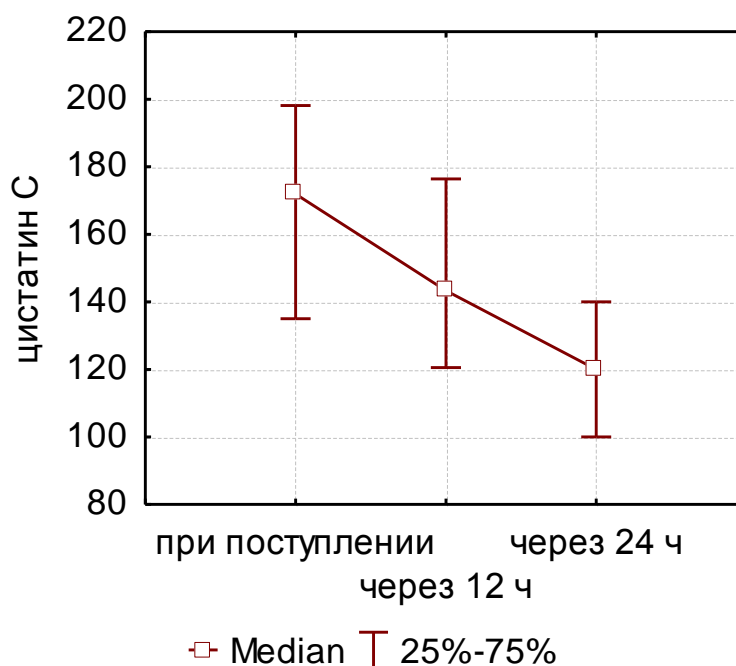
Бірінші топта эксикоздың бірінші дәрежесінде балалардағы цистатин С деңгейі 171,94 [135,03; 198,12] нг/мл Me [Lq; Uq], эксикоздың екінші дәрежесімен екінші топтағы науқастарда цистатин С-нің зәрдегі мөлшері 311,27 [248,61; 343,27] нг/мл Me [Lq; Uq] шамасында болды, науқастардың үшінші тобында цистатин С көрсеткіштері 341,03 [257,92; 438,08] нг/мл Me [Lq; Uq] аралығында болды.

Анықталған жайт, балалардағы ЖИИ кезіндегі эксикоз дәрежелері неғұрлым жоғары болғанда, цистатин С-ның зәрдегі деңгейі де соғұрлым жоғары болады. Статистикалық маңызды айырмашылықтар ауруханаға түскен кездегі алынған цистатин С көрсеткіштерін эксикоз дәрежесі бойынша өзара салыстыру кезінде бірінші және екінші топтар арасында (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$) және бірінші және үшінші топтардың (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$) арасында анықталды. Сонымен бірге зерттеуге алынған балалардағы эксикоздың барлық дәрежелері мен бақылау тобының балаларындағы цистатин С көрсеткіштерінің арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалды (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$).

Клинико-зертханалық көрсеткіштердің динамикасын бағалау үшін біз цистатин С-ны регидратациялық терапиядан алдын және 12, 24 сағаттан кейін бақыладық.



Сурет 1 – Регидратациялық терапияға дейін эксикоз дәрежесіне байланысты цистатин С концентрациясының мәндері



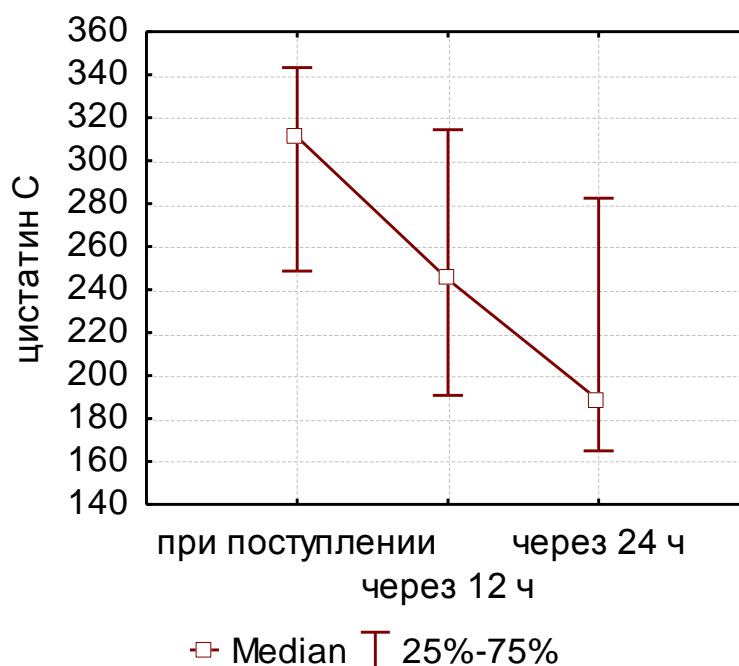
Сурет 2 – I дәрежелі эксикоз кезіндегі регидратациялық терапияға дейін және регидратациялық терапия басталғаннан кейін 12, 24 сағаттан кейін цистатин С зәрдегі концентрациясы

Эксикоздың I дәрежесі бар науқастардағы цистатин С-ның зәрдегі концентрациясы ауруханаға түскен кезде 171,94 [135,03; 198,12] нг/мл Me [Lq; Uq] болды, регидратациялық терапияның басталуынан 12 сағаттан соң цистатин С зәрдегі концентрациясы 143,30 [120,54;176,43] нг/мл Me [Lq; Uq] дейін төмендеді, ал терапиядан 24 сағаттан кейін цистатин С деңгейі 120,00 [100,00;140,00] нг/мл Me [Lq; Uq] құрады. Бұл емнің тиімділігін көрсетеді, емнен кейін цистатин С көрсеткіштері қалыпты деңгейге дейін төмендеді.

Кесте 16 – I дәрежелі эксикоз кезіндегі цистатин С-ның динамикадағы көрсеткіштерін салыстыру

Көрсеткіш	N	P-деңгей
Цистатин С ауруханаға түскен кезде & цистатин С 12 сағаттан кейін	37	$P_{1-2}=0,002$ $P_{1-3}=0,000$
Цистатин С ауруханаға түскен кезде & цистатин С 24 сағаттан кейін	37	$P_{1-2}=0,002$ $P_{2-3}=0,000$
Цистатин С 12 сағаттан кейін & цистатин С 24 сағаттан кейін	37	$P_{1-3}=0,000$ $P_{2-3}=0,000$

Ем алғаннан кейінгі көрсеткіштердің жақсарғандығын көрсететін, регидратациялық терапияға дейін және регидратациялық терапияның басталуынан 12, 24 сағаттан кейінгі цистатин С бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды (Kruskal – Wallis критеріі, $p<0,005$).



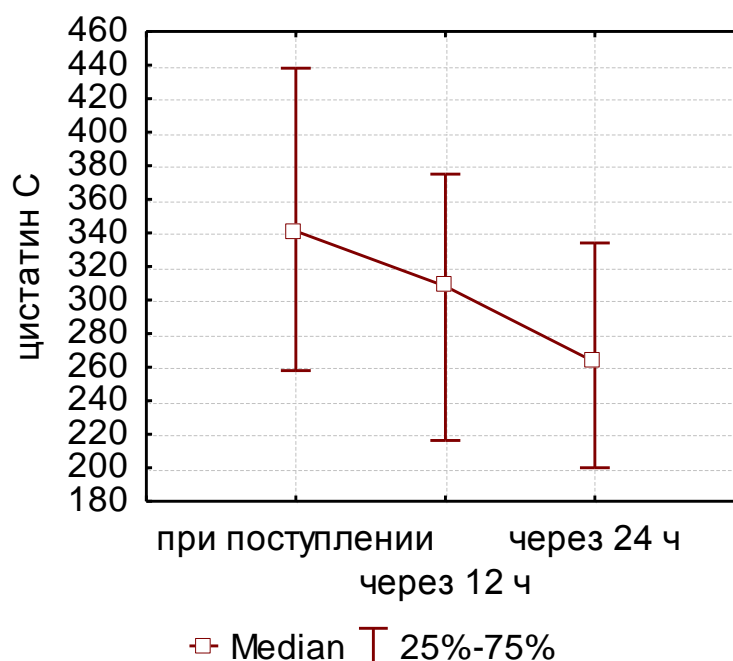
Сурет 3 – II дәрежелі эксикоз кезіндегі регидратациялық терапия жүргізгенге дейін және регидратациялық терапиядан соң 12, 24 сағаттан кейінгі цистатин С концентрациясы

Эксикоздың II дәрежесі бар науқастардағы цистатин С-ның зәрдегі концентрациясы ауруханаға түскен кезде 311,05 [248,62; 343,27] нг/мл Me [Lq; Uq] болды, регидратациялық терапияның басталуынан 12 сағаттан соң цистатин С зәрдегі концентрациясы 244,73 [190,75; 341,43] нг/мл Me [Lq; Uq] дейін төмендеді, ал терапиядан 24 сағаттан кейін цистатин С деңгейі 188,50 [165,00;282,50] нг/мл Me [Lq; Uq] құрады. Бұл цистатин С көрсеткіштерінің ем жүргізгеннен кейін жақсарғандығын көрсетеді.

Кесте 17 – II дәрежелі эксикоз кезіндегі цистатин С-ның динамикадағы көрсеткіштерін салыстыру

Көрсеткіш	N	P-деңгей
Цистатин С ауруханаға түскен кезде & цистатин С 12 сағаттан кейін	32	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,000$
Цистатин С ауруханаға түскен кезде & цистатин С 24 сағаттан кейін	32	$P_{1-2}=0,001$ $P_{2-3}=0,000$
Цистатин С 12 сағаттан кейін & цистатин С 24 сағаттан кейін	32	$P_{1-3}=0,000$ $P_{2-3}=0,000$

Ем алғаннан кейінгі көрсеткіштердің жақсарғандығын көрсететін, регидратациялық терапияға дейін және 12, 24 сағаттан кейінгі цистатин С бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$).



Сурет 4 – III дәрежелі эксикоз кезіндегі регидратациялық терапияға дейін және регидратациялық терапиядан соң 12, 24 сағаттан кейінгі цистатин С концентрациясы

III дәрежелі эксикозбен науқастардағы түскен кездегі цистатин С концентрациясы 341,03 [257,92; 438,08] нг/мл Me [Lq; Uq] болды, 12 сағаттан соң регидратациялы терапияны бастаған сәттен бастап зәрдегі цистатин С концентрациясы 308,15 [216,25; 375,02] нг/мл Me [Lq; Uq] дейін төмендеді және терапиядан соң 24 сағаттан кейін цистатин С деңгейі 263,00 [200,00; 334,00] нг/мл Me [Lq; Uq] болды. Бұл арқылы біз цистатин С көрсеткішінің динамикада жақсарғандығын байқай аламыз.

Кесте 18 – III дәрежелі эксикоз кезіндегі цистатин С-ның динамикадағы көрсеткіштерін салыстыру

Көрсеткіш	N	P-деңгей
Цистатин С ауруханаға түскен кезде & цистатин С 12 сағаттан кейін	25	$P_{1-2}=0,000$ $P_{1-3}=0,000$
Цистатин С ауруханаға түскен кезде & цистатин С 24 сағаттан кейін	25	$P_{1-2}=0,000$ $P_{2-3}=0,000$
Цистатин С 12 сағаттан кейін & цистатин С 24 сағаттан кейін	25	$P_{1-3}=0,000$ $P_{2-3}=0,000$

Ем алғаннан кейінгі көрсеткіштердің жақсарғандығын көрсететін, регидратациялық терапияға дейінгі және 12, 24 сағаттан кейінгі пациенттердің зәріндегі цистатин С бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$).

Зерттеуге алынған көрсеткіштердің байланыс деңгейлерін бағалау үшін параметрлік емес Спирмен талдауы, детерминация коэффициентін ($R^2=r^2*100\%$) есептеумен, көрсеткіштердің бір айнымалының екінші айнымалының әсерінен ауытқуларын анықтау үшін жүргізілді. Барлық анықталған корреляциялық коэффициенттер статистикалық маңызы бар ($p<0,05$). Корреляциялық талдау нәтижесінде цистатин С мен эксикоз дәрежесі арасында статистикалық маңызды деңгейі бар тура, түрлі дәрежелі тығыздықты байланыс анықталды. I дәрежелі эксикозы бар науқастарда тура байланыс болды, корреляция коэффициенті $r = 0,518$ ($p=0,050$) құрады, II және III дәрежелі эксикоз кезінде бұл көрсеткіш шамалы жоғары болды, сәйкесінше $r = 0,739$ ($p=0,025$) және $r = 0,743$ ($p=0,015$) құрады.

Сонымен қатар біз зерттелген балалардағы цистатин С мен сарысулық креатинин және цистатин С мен ШФЖ деңгейлерінің корреляциялық талдауын жүргізу үшін Спирменнің параметрлік емес корреляциялық коэффициентін қолдандық. Цистатин С мен сарысулық креатинин деңгейлерінің арасындағы корреляциялық талдаудың нәтижесінде тура, статистикалық маңызды байланыс $r = 0,503$ ($p=0,003$) деңгейі анықталды. Цистатин С мен ШФЖ деңгейлерінің корреляциялық талдауы нәтижесінде кері статистикалық маңызды байланыс $r = -0,694$ ($p=0,000$) байқалды.

Тексеруден өткен барлық балалардағы креатинин мен ШФЖ мәндері қалыпты көрсеткіштер шамасында болды.

Кесте 19 – Тексеруден өткен барлық балалардағы сарысулық креатинин концентрациясы мен ШФЖ көрсеткіштері

Көрсеткіш	Ме [min; max]
Сарысулық креатинин мкмоль/л	32 [27;37]
ШФЖ (Шварц бойынша) мл/мин/1,73 м ²	99 [82;117]
Ме – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль	

Зерттеу нәтижелері қан сарысуындағы креатининмен анықталған ШФЖ қарағанда цистатин С бүйрек функциясы жайлы айқын ақпарат беретіндігін көрсетті. Регидратациялық терапияны бастағаннан 12 сағат өткен соң цистатин С көрсеткішінің динамикалық жақсарғандығы көрінеді.

Осылайша, цистатин С концентрациясын анықтау эксикоздың әртүрлі дәрежесімен ЖИИ кезінде балалардағы бүйрек функциясының ерте бұзылысын анықтауға мүмкіндік беретін зертханалық диагностиканың заманауи зерттеу әдісі болып табылады. Цистатин С деңгейінің көрсеткіші қан сарысуының креатинині бойынша анықталған ШФЖ-на қарағанда жоғарырақ тұрақтылық пен статистикалық маңыздылыққа ие.

Сонымен қатар біздің зерттеуімізде зәрдегі NGAL деңгейінің эксикозбен байланысына талдау жүргіздік.

20 кестеде NGAL эксикоз дәрежесіне байланысты салыстырмалы талдауы көрсетілген

Кесте 20 – ЖИИ бар балалардағы NGAL көрсеткішінің эксикоз дәрежесіне байланысты мәні

Топтар	N	Me	Lq	Uq	P-деңгей
Эксикоз I	37	84,00	57,01	108,15	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,003$ $P_{1-6}=0,000$
Эксикоз II	32	105,04	95,50	130,00	$P_{1-2}=0,001$ $P_{2-3}=0,004$ $P_{2-6}=0,000$
Эксикоз III	25	140,00	102,05	156,00	$P_{1-3}=0,003$ $P_{2-3}=0,004$ $P_{3-6}=0,000$
Бақылау	30	32,00	15,01	56,00	$P_{1-6}=0,000$ $P_{2-6}=0,000$ $P_{3-6}=0,000$
Me – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль					

Бірінші топта эксикоздың I дәрежесінде балалардағы NGAL деңгейі 84,00 [57,01; 108,15] нг/мл Me [Lq; Uq], эксикоздың II дәрежесімен екінші топтағы науқастарда NGAL зәрдегі мөлшері 105,04 [95,50; 130,00] нг/мл Me [Lq; Uq] шамасында, науқастардың үшінші тобында NGAL көрсеткіштері 140,00 [102,05; 156,00] нг/мл Me [Lq; Uq] аралығында болды. Бақылау тобындағы балалардағы NGAL көрсеткіші 32,00 [15,01; 56,00] нг/мл Me [Lq; Uq] құрады.

Балалардағы ЖИИ кезіндегі эксикоз дәрежелері неғұрлым жоғары болғанда, NGAL зәрдегі деңгейі де соғұрлым жоғары болды. Статистикалық маңызды айырмашылықтар ауруханаға түскен кездегі алынған NGAL көрсеткіштерін эксикоз дәрежесі бойынша өзара салыстыру кезінде бірінші және екінші топтар арасында (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$) және бірінші және үшінші топтардың (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$) және екінші және үшінші топтардың арасында анықталды (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$). Сонымен бірге зерттеуге алынған балалардағы эксикоздың барлық дәрежелері мен бақылау тобының балаларындағы NGAL көрсеткіштерінің арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалды (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$).

Эксикоз аурудың ауырлығымен ассоциирленген. Оның жиілігіне асқазан ішек жолдарының деңгейінің зақымдалуы әсер етеді ($p < 0,001$). Сусыздану жиі жоғарғы бөлімдер зақымдалған кезде дамиды (гастриттер, гастроэнтериттер) – 82,6% (95% ДИ 84,3-88,7). Эксикозбен жүретін жедел диареялардың негізгі симптомдары құсу болып табылады. Құсудың болуы сусызданудың даму

қауіпін шамамен 3 есеге дейін артады (PR 3,1 (95% СИ 2,4-4,2)). Зертханалық мәліметтердің талдауы 95,2% (95% СИ 92,3-97,5) жағдайда жедел инфекциялық диареямен сырқат балаларда сусыздану изотоникалық тип бойынша жүреді.

Зерттеуге алынған көрсеткіштердің байланыс деңгейлерін бағалау үшін параметрлік емес Спирмен талдауы және детерминация коэффициентін ($R^2=r^2*100\%$) есептеу көрсеткіштердің бір айнымалының екінші айнымалының әсерінен ауытқуларын анықтау үшін жүргізілді. Барлық анықталған корреляциялық коэффициенттер статистикалық маңызы бар ($p<0,05$). Корреляциялық талдау нәтижесінде NGAL мен эксикоз дәрежесі арасында статистикалық маңызды деңгейі бар тура, түрлі дәрежелі тығыздықты байланыс анықталды. I дәрежелі эксикозы бар науқастарда тура байланыс болды, корреляция коэффициенті $r = 0,625$ ($p=0,050$) құрады, II және III дәрежелі эксикоз кезінде бұл көрсеткіш шамалы жоғары болды, сәйкесінше $r = 0,756$ ($p=0,025$) және $r = 0,774$ ($p=0,015$) құрады.

Клинико-зертханалық көрсеткіштердің динамикасын бағалау үшін біз ЖИИ эксикоз дәрежесіне байланысты NGAL деңгейін регидратациялық терапиядан алдын және одан соң 12, 24 сағаттан кейін бақыладық.

Кесте 21 – I дәрежелі эксикоз кезіндегі регидратациялық терапияға дейін және регидратациялық терапия басталғаннан соң 12, 24 сағаттан кейінгі цистатин С концентрациясы.

Көрсеткіш	N	Me	Lq	Uq	P-деңгей
Ауруханаға түскен кездегі NGAL	37	84,00	57,01	108,15	$P_{1-2}=0,004$ $P_{1-3}=0,000$
12 сағаттан кейін NGAL	37	72,50	45,05	101,00	$P_{1-2}=0,004$ $P_{2-3}=0,001$
24 сағаттан кейін NGAL	37	65,00	40,00	94,00	$P_{1-3}=0,000$ $P_{2-3}=0,001$
Me – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль					

I дәрежелі эксикозбен науқастардағы стационарға түскен кездегі NGAL зәрдегі концентрациясы 84,00 [57,01; 108,15] нг/мл Me [Lq; Uq] болды, 12 сағаттан соң регидратациялық терапияны бастаған сәттен бастап зәрдегі NGAL концентрациясы 72,50 [45,05; 101,00] нг/мл Me [Lq; Uq] дейін төмендеді және терапиядан соң 24 сағаттан кейін NGAL деңгейі 65,00 [40,00; 94,00] нг/мл Me [Lq; Uq] болды. Бұл арқылы біз NGAL көрсеткішінің динамикада жақсарғандығын байқай аламыз. Ем алғаннан кейінгі көрсеткіштердің жақсарғандығын көрсететін, регидратациялық терапияға дейінгі және 12, 24 сағаттан кейінгі NGAL бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды (Kruskal – Wallis критеріі, $p<0,005$).

Кесте 22 – II дәрежелі эксикоз кезіндегі регидратациялық терапияға дейін және регидратациялық терапиядан соң 12, 24 сағаттан кейінгі NGAL концентрациясы

Көрсеткіш	N	Me	Lq	Uq	p-деңгей
Ауруханаға түскен кездегі NGAL	32	105,04	95,50	130,00	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,000$
12 сағаттан кейінгі NGAL	32	93,00	83,05	117,10	$P_{1-2}=0,001$ $P_{2-3}=0,001$
24 сағаттан кейінгі NGAL	32	78,50	67,00	102,00	$P_{1-3}=0,000$ $P_{2-3}=0,001$
Me – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль					

II дәрежелі эксикозбен науқастардағы ауруханаға түскен кездегі NGAL концентрациясы 105,04 [95,50; 130,00] нг/мл Me [Lq; Uq] болды, 12 сағаттан соң регидратациялы терапияны бастаған сәттен бастап зәрдегі NGAL концентрациясы 93,00 [83,05; 117,10] нг/мл Me [Lq; Uq] дейін төмендеді және терапиядан соң 24 сағаттан кейін NGAL деңгейі 78,50 [67,00; 102,00] нг/мл Me [Lq; Uq] болды. Бұл арқылы біз NGAL көрсеткішінің динамикада жақсарғандығын байқай аламыз. Ем алғаннан кейінгі көрсеткіштердің жақсарғандығын көрсететін, регидратациялық терапияға дейінгі және 12, 24 сағаттан кейінгі NGAL бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$).

Кесте 23 – III дәрежелі эксикоз кезіндегі регидратациялық терапияға дейін және регидратациялы терапиядан соң 12, 24 сағаттан кейінгі NGAL концентрациясы

Көрсеткіш	N	Me	Lq	Uq	p-деңгей
Ауруханаға түскен кездегі NGAL	25	140,00	102,05	156,00	$P_{1-2}=0,003$ $P_{1-3}=0,000$
12 сағаттан кейінгі NGAL	25	132,10	94,50	145,00	$P_{1-2}=0,003$ $P_{2-3}=0,001$
24 сағаттан кейінгі NGAL	25	118,01	79,00	127,00	$P_{1-3}=0,000$ $P_{2-3}=0,001$
Me – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль					

III дәрежелі эксикозбен пациенттердегі стационарға тускен кездегі ем басталғанға дейінгі NGAL концентрациясы 140,00 [102,05; 156,00] нг/мл Me [Lq; Uq] болды, регидратациялық терапияны бастаған сәттен бастап 12 сағаттан соң зәрдегі NGAL концентрациясы 132,10 [94,50; 145,00] нг/мл Me [Lq; Uq] дейін төмендеді және гиповолемияға қарсы терапиядан соң 24 сағаттан кейін NGAL зәрдегі деңгейі 118,01 [79,00; 127,00] нг/мл Me [Lq; Uq] болды. Бұл арқылы біз NGAL көрсеткішінің динамикада жақсарғандығын байқай аламыз. Ем алғаннан кейінгі көрсеткіштердің жақсарғандығын көрсететін, регидратациялық терапияға дейінгі және регидратациялық терапияны бастаған уақыттан бастап 12, 24 сағаттан кейінгі NGAL бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды (Kruskal – Wallis критеріі, $p < 0,005$).

Сонымен қатар біз зерттеуге алынған балалардағы NGAL зәрдегі концентрациясы мен сарысулық креатинин және NGAL мен ШФЖ деңгейлерінің корреляциялық талдауын жүргіздік. Ол үшін Спирменнің параметрлік емес корреляциялық коэффициентін қолдандық. Зәрдегі NGAL мен сарысулық креатинин деңгейлерінің арасындағы корреляциялық талдаудың нәтижесінде тура, статистикалық маңызды орта күштегі байланыс $r = 0,605$ ($p = 0,001$) деңгейі анықталды. NGAL мен ШФЖ деңгейлерінің корреляциялық талдауы нәтижесінде кері статистикалық маңызды байланыс $r = -0,710$ ($p = 0,001$) байқалды.

Науқастарды регидратациялауға бағытталған терапия басым жағдайларда бүйрек зақымдалуының алдын алуға, ал бүйрек зақымдалуы бар науқастарда оның үдеуін болдырмауға мүмкіндік беруі мүмкін [218]. Біздің зерттеуімізде сусыздану белгілеріне қарсы жүргізілген ем басталғаннан кейін NGAL көрсеткіштерінің жақсарғандығын байқадық.

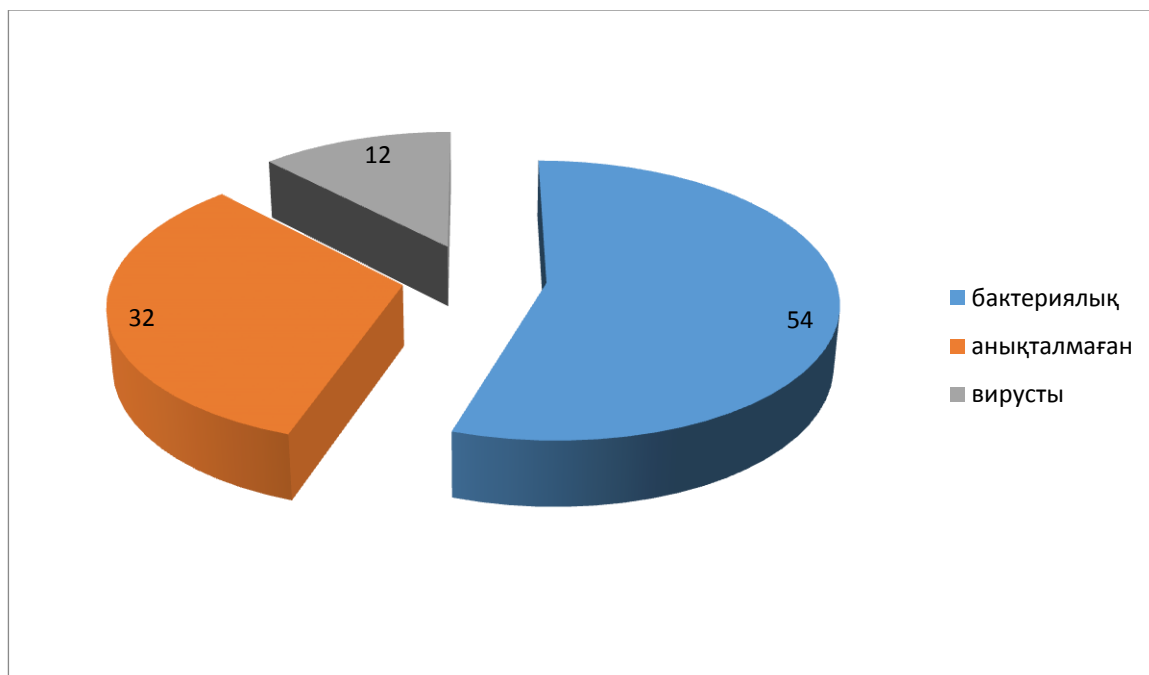
NGAL–ды зәрде анықтау қарапайым және қолжетімді әдіс екенін ескере отырып, біз оны бүйрек зақымдалуы қауіпі бар науқастарда диагностика әдістерінің қатарына қосуды ұсынуды дұрыс деп санаймыз.

3.3 Балалардағы цистатин С және NGAL биомаркерлері концентрациясының жедел ішек инфекциясының этиологиялық құрылымы мен топикалық диагнозына тәуелділігі

Қазіргі кезде ЖИИ-ның уақытылы зертханалық диагностикасы госпитализацияның кеш жүруімен, асқазан-ішек жолдарының созылмалы патологияларының кең таралуымен байланысты қиынға соғады, ал ЖИИ кезіндегі емді дұрыс таңдау осы инфекцияны шақырған агентті нақты және уақытылы анықтауға тура байланысты. Бұл асқынулардың даму мүмкіндігі есебінен өте өзекті болып табылады. Аталған зерттеулердің жылдамдығы мен ақпараттылығы асқынулардың алдын-алуға бағытталған емдік кешен шараларының тиімділігін және дұрыстығын анықтайды.

Біздің зерттеуімізде балалардағы зәрдегі цистатин С деңгейін ЖИИ этиологиясы мен ЖИИ-ның бактериялық қоздырғыштарының құрылымына тәуелділігі бойынша анақтадық.

Ішек инфекциясының этиологиялық құрылымы бойынша: вирусты этиологиялы $n=11$ (12%), анықталмаған этиологиялы $n=32$ (34%) және бактериялық этиологиялы инфекциялар $n=51$ (54%) болды.



Сурет 5 – Балалардағы ЖІИ этиологиялық құрылымы

Кесте 24 – ЖІИ этиологиясына байланысты цистатин С концентрациясы

Этиологиясы	Цистатин С нг/мл Ме [Lq; Uq]	p-деңгей
1) Вирусты этиологиялы $n=11$	180,76 [98,36; 210,65]	$P_{1-2}=0,083$ $P_{1-3}=0,003$ $P_{1-4}=0,004$
2) Анықталмаған этиологиялы $n=32$	238,27 [182,68;312,04]	$P_{1-2}=0,083$ $P_{2-3}=0,424$ $P_{2-4}=0,000$
3) Бактериялық этиологиялы $n=51$	265,13 [187,03;360,05]	$P_{1-3}=0,003$ $P_{2-3}=0,424$ $P_{3-4}=0,000$
4) Бақылау $n=30$	32,00 [15,01; 56,00]	$P_{1-4}=0,004$ $P_{2-4}=0,000$ $P_{3-4}=0,000$
Ме – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль		

Бірінші топта вирусты этиологиялы ЖІИ бар балаларда цистатин С деңгейі 180,76 [98,360; 210,65] нг/мл Ме [Lq; Uq] болды, этиологиясы анықталмаған ЖІИ бар екінші топта зәрдегі цистатин С концентрациясы 238,27 [182,68; 312,04] нг/мл Ме [Lq; Uq] шамасында болды, үшінші топтағы

бактериялық этиологиялы науқастардығы цистатин С көрсеткіші 265,13 [187,03;360,05] нг/мл Me [Lq; Uq] құрады. Бақылау тобында бұл көрсеткіш 32,00 [15,01; 56,00] нг/мл Me [Lq; Uq] болды. Цистатин С көрсеткіші бойынша ең жоғарғы деңгейі бактериялық этиологиялы ЖИИ-мен балаларда анықталды. Статистикалық маңызды айырмашылықтар цистатин С бойынша вирусты этиологиялы ЖИИ мен бактериялық ЖИИ топтарының арасында байқалды (Kruskal-Wallis критеріі, $p < 0,005$). Анықталмаған этиологиялы ЖИИ мен бактериялық этиологиялы ЖИИ арасында маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ. Сонымен бірге негізгі топ балаларындағы этиологиялық құрылымына байланысты цистатин С көрсеткіші мен бақылау тобының арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар (Kruskal-Wallis критеріі, $p < 0,005$) анықталды.

Бүгінгі кезде ең жиі тіркелетін бактериялық ЖИИ сальмонеллез, шигеллез, эшерихиоз кампилобактериоз, сондай-ақ шартты-патогенді флораға негізделген ЖИИ жатады [219].

Ең жиі кездесетін ЖИИ бактериялық қоздырғыштардың бірі қазіргі таңда сальмонелла болып табылады [220]. Сальмонеллезбен аурушандық дамуының жағымсыз жоғарылаған тенденциялары әлемде көптеген экономикалық дамыған мемлекеттер үшін ерте жастағы балалар арасында сальмонеллезбен аурушандылық жоғарғы деңгейде болуы сипаты алған кез 70-жылдардың басында-ақ қалыптасқан. Біздің мемлекетімізде де қазіргі кезде сальмонеллез бойынша аурушандық өсуге тұрақты тенденциясымен жағымсыз эпидемиялық жағдай байқалады.

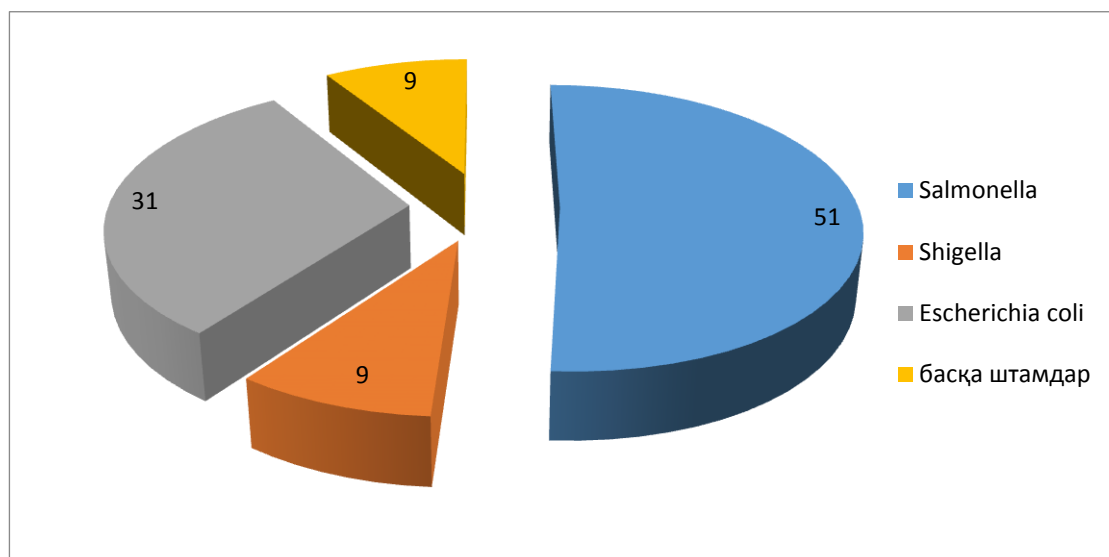
Шигеллездер бактериялық этиологиялы ЖИИ арасында сондай-ақ басым орын алады [221]. Бірақ соңғы уақытта қалыптасқан шигеллездің эпидемиялық үрдісі дамуының жағымды төмендеу тенденциясына қарамастан, шигеллез ЖИИ құрылымында басым үлеске ие [222].

Аз емес маңызды бактериялық ЖИИ ең алдымен аурушандылықтың таралуы жоғарылауы есебінен аурушандық динамикасында өсу тенденциясының пайда болуымен сипатталатын эшерихиоздар жатады [223]. Эшерихиоздар шақыратын аурудың жайылуы әлемде жиі кездесіп, жаппай сипатта және өте ауыр салдарларға, тіпті соның ішінде жиі ерте жастағы балаларда летальді нәтижеге дейін жетіп жатыр. Бұндай көріністе эшерихиоз көбінесе аурушандылығының топтық болу мүмкіндігі жоғары болуына байланысты заманауи жағдайда өзекті болып қалады.

Шартты патогенді бактерияның ЖИИ дамуындағы рөлі де көптеген әдебиет көздерінде сипатталған, сонымен бірге оның ЖИИ бактериялық құрылымда басымдық рөлін теріске шығармайды. Соның арасында ЖИИ дамуының этиологиялық агенті рөлінде, жиірек ерте жастағы балаларда жиі кездесетін шартты-патогенді бактерия ретінде клебсиелла, стафилококк, сирек протей мен көкіріңді таяқшаны айтуға болады [224, 225]. Белгілісі ішектің айтылған қалыпты флора өкілдері ерте жастағы балаларда ересектерге қарағанда патогенді қасиетін көрсету үлкен мүмкіндікке ие, сондықтан осы

топтағы жастағыларда пайда болған ЖІИ жағдайларды диагностикада ескеру керек [226, 227].

Біздің пациенттерде ЖІИ құрылымында бактериялық ішек инфекциялары басым болды, олардың үлес салмағы 54% құрады. Инвазивті диареясы бар жұқпалы науқастарда көбінесе этиологиясы сальмонеллез болды. Инвазивті диареяның этиологиялық факторы 51% жағдайда *Salmonella* штамдары болды; 9% *Shigella*; ал 31% жағдайда олар *Escherichia coli* патогенді штамдары болған, қалған 9% басқа бактериялар штамдары (*Yersinia*, *Citrobacter*, *Klebsiella* және т.б.) болды.



Сурет 6 – Бактериялық этиологиялық ішек инфекциясының қоздығыштарының құрылымы

Балалардағы ЖІИ бар науқастарда *Enterobacteriaceae* отбасының шартты – патогенді микроорганизмдерінің санының басым болуы бактериялық транслокация феноменімен және аш ішектің эпителиалдық жасушаларының, Пейер бляшкалары зақымдалуын шақыратын энтеробактериялар тобында көптеген патогенді факторлардың болуымен түсіндірілуі мүмкін.

Кесте 25 – Ішек инфекциясының қоздырғышына байланысты цистатин С концентрациясы

Қоздырғыштар	Me [Lq; Uq]	p-денгей
1	2	3
<i>Salmonella</i>	278,09 [187,03;400,04]	$P_{1-2}=0,050$ $P_{1-3}=0,120$ $P_{1-4}=0,045$
<i>Shigella</i>	250,60 [171,94;341,03]	$P_{1-2}=0,050$ $P_{2-3}=0,080$ $P_{2-4}=0,010$

25 кестенің жалғасы

1	2	3
Escherichia coli	216,10 [210,00;315,38]	$P_{1-3}=0,120$ $P_{2-3}=0,080$ $P_{3-4}=0,185$
Басқалары	240,17 [206,24;360,05]	$P_{1-4}=0,045$ $P_{2-4}=0,010$ $P_{3-4}=0,185$
Me – медиана; Lq – төменгі кватиль; Uq – жоғарғы кватиль		

Ішек инфекцияларының штамдарына байланысты топтар арасында цистатин С бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар (Kruskal-Wallis критеріі, $p>0,005$) анықталған жоқ.

ЖИИ кезінде асқазан ішек жолдары (АІЖ) зақымдалу деңгейіне байланысты балалар үш топқа бөлінді: гастроэнтерит синдромы бар науқастар бірінші топта $n=31$ (33%), гастроэнтероколит синдромы бар балалар екінші топта $n=48$ (51%), үшінші топқа энтероколит синдромы $n=15$ (16%) бар балалар кірді.

ЖИИ сусызданумен өтетін арнайы клиникалық сипаттамалары бар. Эксикозды жиі жедел диареяның ауыр формаларында анықталады. АІЖ зақымдалу деңгейі сусызданудың даму жиілігі мен айқындылығына әсер етеді: эксикозды жиі АІЖ жоғарғы бөлігі (гастрит, гастроэнтерит, гастроэнтероколит) зақымдалуында анықтайды. Сусызданумен өтетін жедел диареяның жетекші симптомы құсу болып табылады. Оның айқындылығы эксикоздың дәрежесімен айқындалады. Бұл синдромның бар болуы сусызданудың даму қауіптілігін жоғарылатады, сонымен қатар құсу, көлемді сұйық нәжіс, метеоризм белгілері және абдоминальді ауырсынудың қосылуы сусызданудың даму қауіптілігін бірнеше есеге жоғарылата түседі [228].

Бақылау барысында сұйық нәжістің ең жоғарғы жиіліктегі эпизодтары ЖИИ-ның бактериялық түрімен ауыратын науқастарда байқалды, $p<0,05$. Бұл көбіне ауырудың бірінші күндерінде айқын көрінеді. Вирусты диареяның басталуы сұйық нәжістің орташа дәрежелі жиілікте болуымен сипатталады. Барлық топтарда сұйық нәжіс эпизодтарының жиілігі стационарлық емнің бесінші күніне қарай төмендегені байқалды, ал ішек инфекциясының бактериялық түрі диареялық синдромның ұзақ ағымды болуымен сипатталды, $p<0,05$. Абдоминальді ауырсыну синдромының даму жиілігі ЖИИ этиологиясына тәуелді емес. Ол вирусты және бактериялық ішек инфекциясымен ауыратын науқастарда көбірек тіркелді. Метеоризм көбіне вирусты диареяға тән, бірақ бактериялық және вирустық ЖИИ бұл белгі бойыншы статистикалық маңыздылығы анықталмады. ЖИИ қызбалық синдромның айқындылығы қоздырғыштың түріне байланысты емес: бактериялық диареяда түскен кездегі дене қызуы (Me $38,5^{\circ}\text{C}$, IQR 37,6-39), және вирустық диарея кезінде (Me $38,2^{\circ}\text{C}$, IQR 37,6-39), науқастардың 90%

дене қызуының көтерілуіне шағымданды, $p < 0,05$. Бактериялық диарея кезінде температуралық реакция вирустық диарея кезіндегіне (Me 3, IQR 3-5) қарағанда тұрақты болады (Me 4, IQR 3-6), $p = 0,015$. Бактериялық ЖИИ кезінде дене температурасы жоғарылаған науқастардың үлесі (16,4% (95% CI 10,2-21,5)), вирусты ЖИИ кезіндегіге (6,1% (95% CI 4,5-9,3)) қарағанда жоғары болды, $p < 0,05$.

Кесте 26 – Жедел ішек инфекциясының топикалық диагнозына байланысты цистатин С зәрдегі концентрациясы

Топикалық диагноз	Me [Lq; Uq]	p-деңгей
Гастроэнтерит n=31	230,83 [190,34; 346,38]	$P_{1-2}=0,225$ $P_{1-3}=0,103$ $P_{1-4}=0,000$
Гастроэнтероколит n=48	250,23 [185,10; 320,13]	$P_{1-2}=0,225$ $P_{2-3}=0,115$ $P_{2-4}=0,000$
Энтероколит n=15	247,00 [175,35; 326,13]	$P_{1-3}=0,103$ $P_{2-3}=0,115$ $P_{3-4}=0,000$
Бақылау n=30	32,00 [15,01; 56,00]	$P_{1-4}=0,000$ $P_{2-4}=0,000$ $P_{3-4}=0,000$
Me – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль		

Ішек инфекцияларының топикалық диагнозына байланысты негізгі топтар арасында цистатин С бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ (Kruskal-Wallis критеріі, $p > 0,005$). Негізгі топтың көрсеткіштері мен бақылау тобының көрсеткіштері арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар болды (Kruskal-Wallis критеріі, $p < 0,005$).

Асқорыту жолдарының зақымдану дәрежесі аурудың этиологиясымен анықталады. Балалардағы гастроэнтериттің дамуы көп жағдайда ішек инфекциясының вирусты түрімен байланысты. Дегенмен, барлық ішек инфекцияларының бесінші бөлігі гастроэнтериттің клиникасымен өршуі мүмкін екенін білу қажет (19% (95% CI 14,5-23,4)). Инвазивті диарея (колитті нұсқалары) көп жағдайда патогенді бактериялық ішек флорасымен қосарланады. Дегенмен де біз бақылаған колиттердің шамамен жартысының этиологиясын анықтау мүмкін болмады. Статистикалық талдау жүргізе келе, біз гастроэнтериттің клиникасының болуы ЖИИ вирусты түрінің диагностикалық болжамын 2есеге жоғарылатады (PR 2 (95% CI 1,7-2,2)), ал колит\гемоколит (PR 0,4 (95% CI 0,3-0,5)) керісінше 2есеге төмендететінін анықтадық. Колиттік синдромның болуы бактериялық этиологиялы ЖИИ диагностикалық болжамын 7 есеге жоғарылатады (PR 7 (95% CI 5,7-10,1)), ал

ЖИИ гастроэнтериттік нұсқасында диагностикалық болжамы максималды түрде төмендейді (PR 0,05 (95% CI 0,03-0,4)).

Зерттеу барысында жүргізілген регидратациялық терапия түріне байланысты науқастардағы цистатин С көрсеткішінің өзгерісін анықтадық. Алынған регидратациялық терапияға байланысты науқастар екі топқа бөлінді. Бірінші топта эксикоздың I дәрежесімен энтералды регидратациялық терапия қабылдайтын балалар n=40 (43%), ал екінші топта эксикоздың II және III дәрежелерімен регидратациялық терапияның парентералды түрін қабылдайтын балалар n=54 (57%) болды.

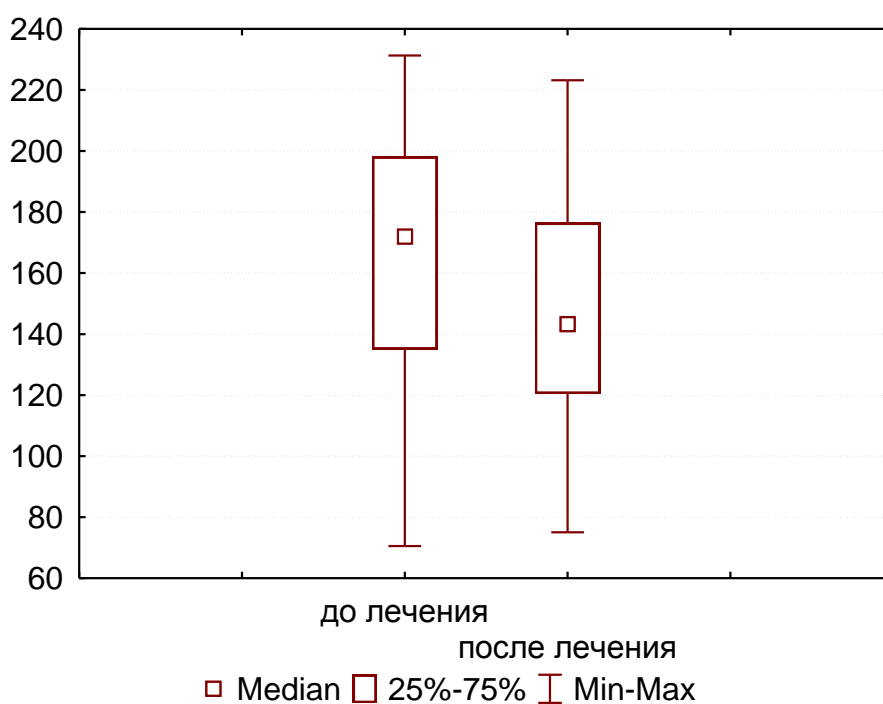
Су-электролиттік тепе-теңдікті қалпына келтіру бірінші кезекте сусыздыну дәрежесіне байланысты. ДДҰ сарапшыларының ұсынысына сәйкес, эксикоз кезінде емнің бірінші қадамы гемодинамиканы тұрақтандыруға бағытталуы тиіс. Бұл жағдайда сусызданудың типіне тәуелсіз таңдау препараты физиологиялық ерітінді болуы тиіс. Регидратациялық терапияның жалпы негізгі қағидасы баланың жағдайына қатаң бақылау жасай отырып емдік шаралардың реттілігін сақтау болып табылады. Бірінші кезеңде сұйықтық мөлшерін толықтыру қажет. Егер пероралды регидратацияға мүмкіндік болмаған жағдайда, сұйықтықты парентералды енгізу қажет. Екінші кезеңнің негізгі мақсаты - ағымдағы патологиялық жоғалған сұйықтықтардың көлемін орнына келтіру (регидратациялық сұйықтар сусыздану түріне сәйкес болу керек). Екінші кезеңде сұйықтықты енгізуге жылдамдығы қалыпты гидратация режиміне сай келуі қажет. Регидратациялық сұйықтықтардың қажет көлемін есептеудің нұсқалары көп. Оларға мүмкін болатын барлық кестелік мәліметтер, 1 гр жоғалған затқа 1 мл сұйықтық, қолданылған және құрғақ жөргектердің салмақтарының айырмашылығы, және әр сұйық нәжістен кейін 10 мл/кг-ға, немесе 2-10 мл/кг-ға әр құсу эпизодынан кейін деген секілді шартты бағдарлар жатады. Бірақ, барлық кезде негізгі ереже қатаң сақталу керек: 10 кг салмақтағы бала тәулігіне 60-120 мл/кг кем емес сұйықтық қабылдау қажет, ал 10 кг-нан жоғары балалар, сәйкесінше, 120-240 мл/кг кем емес сұйықтық қабылдауы керек.

Сұйықтықты парентералды тағайындау қатаң түрде негізделуі қажет. Ауыр сусыздану мен айқын гемодинамикалық бұзылыстар жағдайын қоспағанда барлық жағдайда, мейлінше ауыз арқылы регидратациялық терапияға басымдық берген дұрыс. Жеңіл немесе орташа сусызданудың симптомдарымен жүретін жедел диарея кезінде пероралды регидратациялық терапия Америка педиатрлар академиясымен, педиатриялық гастроэнтерология, гепатология, нутрициологияның Еуропалық қоғамдастығымен, балалар инфекциялық ауруларының Еуропалық қоғамдастығымен, ДДҰ-мен негізгі терапия ретінде (дәлелділік деңгейі A1) ұсынылған. Оны жасына, диареялық аурудың этиологиясына, қандағы натрийдің бастапқы көлеміне қарамастан тағайындау керек.

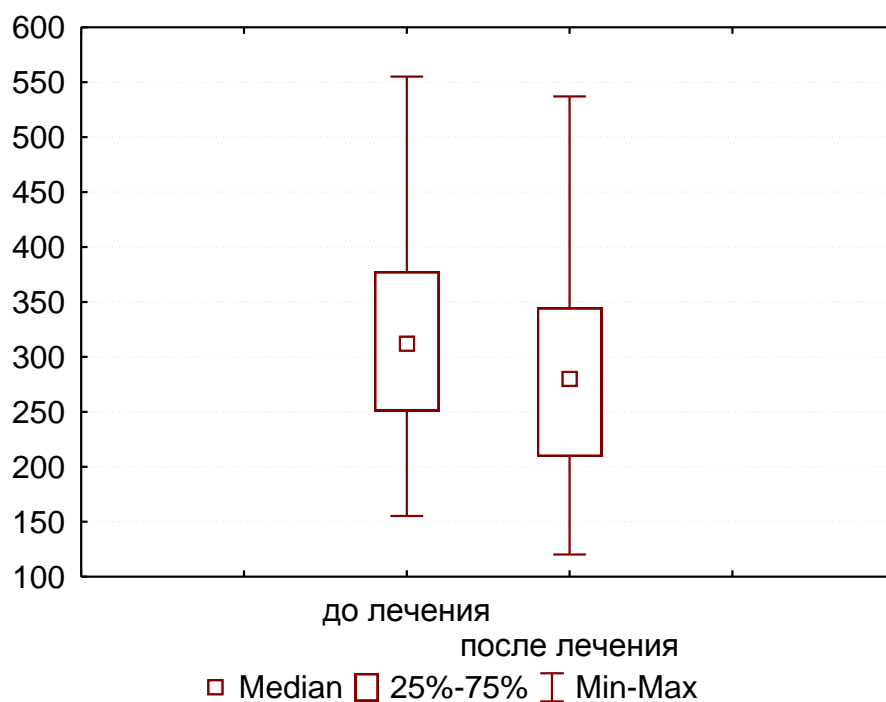
Кесте 27 – Регидратациялық терапия түріне байланысты цистатин С зәрдегі концентрациясы

Көрсеткіш	Терапия түрі						P-деңгей
	Энтералды терапия n=40			Парентералды терапия n=54			
Цистатин С нг/мл	Me	Lq	Uq	Me	Lq	Uq	
Терапияға дейін	171,94	135,03	198,12	312,03	250,60	377,76	0,000
12 сағаттан кейін	143,30	120,54	176,43	280,00	209,18	345,03	0,000
24 сағаттан кейін	112,05	104,20	132,00	231,00	174,15	307,00	0,000

Me – медиана; Lq – төменгі кватиль; Uq – жоғарғы кватиль



Сурет 7 – Энтералды регидратациялық терапия кезіндегі цистатин С көрсеткіші



Сурет 8 – Парентералды регидратациялық терапия кезіндегі цистатин С көрсеткіші

Жүргізілген терапиялардың тиімділігі жағынан айырмашылығы болған жоқ, екі жағдайда да регидратациялық терапияның оң динамикасы байқалды, ол зәрдегі цистатин С деңгейінің динамикада жақсы жаққа қарай өзгеруімен байқалады.

Сонымен қатар біздің зерттеуімізде балалардың зәрдегі NGAL деңгейін ЖИИ этиологиясы мен ЖИИ-ның бактериялық қоздырғыштарының құрылымына тәуелділігін анақтадық.

Кесте 28 – ЖИИ этиологиясына байланысты NGAL концентрациясы

Этиологиясы	NGAL нг/мл Me [Lq; Uq]	p-деңгей
Вирусты этиологиялы n=11	85,05 [76,10; 107,00]	$P_{1-2} < 0,050$ $P_{1-3} < 0,000$ $P_{1-4} < 0,003$
Анықталмаған этиологиялы n=32	92,00 [79,21; 115,08]	$P_{1-2} < 0,050$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,000$
Бактериялық этиологиялы n=51	146,25 [126,00; 156,05]	$P_{1-3} < 0,000$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,000$
Бақылау тобы n=30	32,00 [15,01; 56,00]	$P_{1-4} < 0,003$ $P_{2-4} < 0,000$ $P_{3-4} < 0,000$
Me – медиана; Lq – төменгі кватиль; Uq – жоғарғы кватиль		

Вирусты этиологиялы ЖИИ бар бірінші топтағы балаларда зәрдегі NGAL деңгейі 85,05 [76,10; 107,00] нг/мл Me [Lq; Uq] болды, этиологиясы анықталмаған екінші топтағы пациенттерде зәрдегі NGAL концентрациясы 92,00 [79,21;115,08] нг/мл Me [Lq; Uq] шамасында болды, бактериялық этиологиялы үшінші топтағы балалардың зәріндегі NGAL көрсеткіші 146,25 [126,00;156,05] нг/мл Me [Lq; Uq] құрады. Бақылау тобында бұл көрсеткіш 32,00 [15,01; 56,00] нг/мл Me [Lq; Uq] болды. NGAL көрсеткіші бойынша ең жоғарғы деңгей бактериялық этиологиялы ЖИИ балаларда анықталды. Статистикалық маңызды айырмашылықтар NGAL бойынша вирусты этиологиялы ЖИИ мен бактериялық ЖИИ топтарының арасында байқалды және анықталмаған этиологиялы ЖИИ мен бактериялы этиологиялы ЖИИ арасында маңызды айырмашылықтар анықталды (Kruskal-Wallis критеріі, $p < 0,005$). Сонымен бірге негізгі топ балаларындағы этиологиялық құрылымына байланысты NGAL көрсеткіші мен бақылау тобының арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар (Kruskal-Wallis критеріі, $p < 0,005$) анықталды.

Кесте 29 – Ішек инфекциясының қоздырғышына байланысты NGAL концентрациясы

Қоздырғыш	Me [Lq; Uq]	p-деңгей
Salmonella	120,35 [90,08;142,00]	$P_{1-2}=0,210$ $P_{1-3}=0,075$ $P_{1-4}=0,115$
Shigella	116,50 [85,15;150,10]	$P_{1-2}=0,210$ $P_{2-3}=0,080$ $P_{2-4}=0,095$
Escherichia coli	111,02 [97,00;156,18]	$P_{1-3}=0,075$ $P_{2-3}=0,080$ $P_{3-4}=0,305$
Басқалары	108,12 [102,30;139,05]	$P_{1-4}=0,115$ $P_{2-4}=0,095$ $P_{3-4}=0,305$
Me – медиана; Lq – төменгі квартиль; Uq – жоғарғы квартиль		

Жедел ішек инфекцияларының штамдарына байланысты бөлінген топтар арасында NGAL зәрдегі көрсеткіштері бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар (Kruskal-Wallis критеріі, $p > 0,005$) анықталған жоқ.

Сонымен бірге, ЖИИ-ның топикалық диагнозына байланысты зерттелген балалардың зәріндегі NGAL концентрациясының мәндері анықталды.

Кесте 30 – Жедел ішек инфекциясының топикалық диагнозына байланысты NGAL концентрациясы

Топикалық диагноз	Me [Lq; Uq]	p-деңгей
Гастроэнтерит n=31	118,00 [106,24; 139,41]	P ₁₋₂ <0,210 P ₁₋₃ <0,008 P ₁₋₄ <0,000
Гастроэнтероколит n=48	134,13 [125,10; 156,10]	P ₁₋₂ <0,210 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,000
Энтероколит n=15	84,00 [74,15; 102,10]	P ₁₋₃ <0,008 P ₂₋₃ <0,001 P ₃₋₄ <0,000
Бақылау тобы n=30	32,00 [15,01; 56,00]	P ₁₋₄ <0,000 P ₂₋₄ <0,000 P ₃₋₄ <0,000
Me – медиана; Lq – төменгі кватиль; Uq – жоғарғы кватиль		

Жедел ішек инфекциясының топикалық диагнозына байланысты NGAL концентрациясы бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтары екінші (гастроэнтероколит) және үшінші (энтероколит) топтардың арасында анықталды (p<0,005). Маңызды айырмашылықтар негізгі топтың көрсеткіштері мен бақылау тобының көрсеткіштері арасында байқалды (p<0,005). NGAL концентрациясының жоғарғы көрсеткіштері ЖИИ-ның гастроэнтероколитті 134,13 [125,10; 156,10] Me [Lq; Uq] түрінде байқалды. Жүргізілген регидратациялық терапияның түріне байланысты NGAL деңгейінің динамикадағы өзгерісін анықтауды жүргіздік

Кесте 31 - Регидратациялық терапия түріне байланысты NGAL концентрациясы

Көрсеткіш	Терапия түрі						P-level
	Энтералды терапия n=40			Парентералды терапия n=54			
NGAL нг/мл	Me	Lq	Uq	Me	Lq	Uq	
Терапияға дейін	84,00	57,01	108,15	112,15	95,60	156,00	P ₁₋₂ <0,000 P ₁₋₃ <0,001
12 сағаттан кейін	77,50	53,00	101,31	104,00	90,15	145,50	P ₁₋₂ <0,000 P ₂₋₃ <0,001
24 сағаттан кейін	61,01	42,00	84,25	82,31	76,24	122,08	P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001
Me – медиана; Lq – төменгі кватиль; Uq – жоғарғы кватиль							

Жүргізілген терапиялар әсеріне байланысты бір-бірінен ерекшеленбеген, екі жағдайда да, NGAL деңгейінің зәрде оң нәтижеге қарай өзгергенінен көрініп тұрғандай, регидратациялық терапиядан оң динамика байқалады. ЖИИ–мен ауырған балаларды уақытылы әрі адекватты емдеу жедел диареялардың ауыр асқаныстарының алдын алып, госпитализацияның қажеттілігін, әрі ұзақтығын азайтады, әрі өлім қауіпін едәуір төмендетеді.

Сонымен, отандық әрі шетел әдебиеттерінде цистатин С мен NGAL-ды балалардағы жедел диареяда анықтаған жағдайлар кездеспеді. Сол себепті, цистатин С мен NGAL-ң жедел ішек инфекциясы кезінде зәрдегі мөлшерін зерттеу, біздің жұмысымыздың ерекшелігі болды. Зерттеу барысында, эксикоздың жоғары деңгейі кездескен балаларда цистатин С мен NGAL-ң мөлшері эксикоздың I, II дәрежелеріндегі ($p < 0,05$) аталған маркердің мөлшерінен әлдеқайда көп болғаны нақты анықталды және бұл кезде сарысулық креатининнің мөлшерінде еш айырмашылық табылмады. Бұл дегеніміз, аталған биомаркерлерді бүйрек тінінің зақымдалуын анықтауда қолдануға негіз береді.

ЖИИ кезінде баланың жағдайын цистатин С мен NGAL көрсеткіштерімен толықтырылған кешенді бағалау ЖИИ-н ерте диагностикалау мен ағымын бағалауда маңызды болып табылады. ЖИИ-мен науқастарда ШФЖ-ын сарысудағы креатинин мөлшерінің негізінде анықтау биомаркерлермен салыстырғанда аз ақпаратты болып табылады.

Осылайша, біздің зерттеуіміз эксикоздың дәрежесі неғұрлым жоғары болса соғұрлым зәрдегі цистатин С мен NGAL концентрациялары жоғарырақ екенін дәлелдейді. ЖИИ-ның бактериялық этиологиясы бар балаларда вирусты және анықталмаған ішек инфекциясы бар балалармен салыстырғанда цистатин С мен NGAL концентрацияларының жоғары екені анықталды, бұл оларды бүйрек паренхимасының зақымдалуының биомаркерлері ретінде пайдалану мүмкіндігін көрсетеді. Цистатин С мен NGAL зәрдегі концентрациясын анықтау балалардың жедел ішек инфекциясы кезінде бүйректің зақымдалу қаупін анықтауға және уақытылы емдеуді бастауды қамтамасыз етуге мүмкіндік беруіне, осылайша ол арқылы аурудың болжамын жақсартуға әсер етуге септігін тигізеді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Осылайша, қазіргі уақытта бүйрек зақымдалуы түрлі жастағы балалардағы бүйрек қызметінің бұзылуын дамытуда жетекші рөл атқарады. Балалардағы бүйрек зақымдалуының дамуына алып келетін себептердің бірі - жедел ішектік инфекция кезіндегі жалпы қан айналым бұзылысы. Ерте диагностиканың жеткіліксіз дамуы себебінен ЖБЗ-ның болуы және ауырлығы жеткіліксіз бағаланған, және балалар уақытында қажетті емді алмайды. Бұрын ЖБЗ–нан кейін қалпына келетін науқастардың бүйрек қызметіне қатысты ешқандай салдары жоқ деп есептеліп келді, бірақ жақында жүргізілген зерттеулер бұл мүлдем олай емес екенін көрсетеді. ЖБЗ-мен зардап шегетін науқастарда созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінің даму қауіпі жоғары екендігі анықталды. Осындай пациенттерді анықтау маңызды медициналық міндет болып табылады, себебі олар үшін нақты көмек көрсету және қолайсыз медициналық зардаптардың жиілігін азайту мүмкіндігі бар. Дегенмен, стандартты бүйрек маркерлері көп жағдайда сезімталдығы төмен және ЖБЗ ерте сатыларын анықтауға арнайыланбаған, ол диагностикалау мен емдеу мүмкіндіктерін шектеп аурудың болжамын ауырлатуы мүмкін.

Бүйректің айтарлықтай функционалды қоры болғандықтан, бүйрек тінінің көп бөлігі жұмыс атқармайтын жағдайларда сарысулық креатинин концентрациясы өзгермеуі мүмкін. Балалардағы бүйрек функциясын зерттеу несептің сандық жинау қажеттілігіне байланысты жиі күрделене түседі, бұл жас пациенттерге, олардың ата-аналарына, медицина қызметкерлеріне бірқатар қиындықтарды тудырады. Сондықтан қазіргі кезде педиатриялық нефрологияда бүйректің зақымдалуының жаңа биомаркерлері белсенді түрде іздестірілуде, олардың арасында жетекші рөлді цистатин С мен NGAL алады.

Зерттеуге 2015-2018 жылдар аралығында "Қарағанды облыстық балалар жұқпалы аурулар ауруханасында" жедел ішек инфекциясы диагнозымен ерте жастағы балалар бөлімшесінде стационарлы ем алып жатқан 6 ай мен 3 жас аралығындағы 94 пациенттер алынды.

Жасқа байланысты барлық зерттеушілер екі топқа бөлінді. Бірінші топты 1 жасқа дейінгі $n = 53$ балалар құрады, орташа жасы $0,9 \pm 0,3$ жас. Екінші топқа 1-3 жас аралығындағы балалар жатқызылды $n = 41$, орташа жас $1,86 \pm 1,07$. Жынысына байланысты пациенттер екі топқа бөлінді: қыз балалар $n=43$, орташа жасы $1,75 (0,7; 2,9)$ [Me (min; max)] жас және ұл балалар $n=51$, орташа жасы $1,63 (0,6; 3)$ [Me (min; max)].

Біз цистатин С мен NGAL зәрдегі концентрациясын анықтауды инвазивті емес әдіс ретінде таңдадық, оларды динамикада ерте жастағы балаларда анықтауға болады. Клинико-зертханалық көрсеткіштердің динамикасын бағалау үшін биомаркерлер концентрациясын ауруханаға түскен кезде және регидратациялық терапиядан соң 12, 24 сағаттан кейін иммуноферментті анализ арқылы анықтадық.

Клиникалық көріністері бойынша науқастар 3 топқа бөліп қарастырылды. Бірінші топты I дәрежелі эксикозы бар 37 бала (39,4%), екінші топты II

дәрежелі эксикозы бар 32 (34,1%), үшінші топты III дәрежелі эксикозы бар 25 (26,5%) бала құрады. Биомаркерлердің қалыпты көреткіштерін анықтау мақсатында бақылау тобына 30 дені сау бала алынды. Дегидратация деңгейі мен диагноз ДДҰ-н [224] ішектік инфекцияларды диагностикалау мен емдеу ұсынысының негізінде құрылған ҚР-н ұлттық клиникалық хаттамасы бойынша қойылды [54, б. 1-15].

Біздің зерттеуіміздің нәтижелерін ЖИИ бар балаларда цистатин С мен NGAL зәрдегі концентрациясын анықтау бойынша басқа ұқсас жұмыстармен салыстыру мүмкін болмады, себебі әдебиеттік шолу жасау барысында біз мұндай жұмыстарды кездестірмедік.

Корреляциялық талдау нәтижесінде цистатин С мен эксикоз дәрежесі арасында статистикалық маңызды деңгейі бар тура, түрлі дәрежелі тығыздықты байланыс анықталды. I дәрежелі эксикозы бар науқастарда тура байланыс болды, корреляция коэффициенті $r=0,518$ ($p=0,050$) құрады, II және III дәрежелі эксикоз кезінде бұл көрсеткіш шамалы жоғары болды, сәйкесінше $r=0,739$ ($p=0,025$) және $r=0,743$ ($p=0,015$) құрады.

Сонымен қатар біз зерттелген балалардағы цистатин С мен сарысулық креатинин және цистатин С мен ШФЖ деңгейлерінің корреляциялық талдауын жүргіздік. Спирменнің параметрлік емес корреляциялық коэффициенті қолданылды. Цистатин С мен сарысулық креатинин деңгейлерінің арасындағы корреляциялық талдаудың нәтижесінде тура, статистикалық маңызды байланыс $r=0,503$ ($p=0,003$) деңгейі анықталды. Цистатин С мен ШФЖ деңгейлерінің корреляциялық талдауы нәтижесінде кері статистикалық маңызды байланыс $r = -0,694$ ($p=0,000$) байқалды.

Корреляциялық талдау нәтижесінде NGAL мен эксикоз дәрежесі арасында статистикалық маңызды деңгейі бар тура, түрлі дәрежелі тығыздықты байланыс анықталды. I дәрежелі эксикозы бар науқастарда тура байланыс болды, корреляция коэффициенті $r=0,625$ ($p=0,050$) құрады, II және III дәрежелі эксикоз кезінде бұл көрсеткіш шамалы жоғары болды, сәйкесінше $r=0,756$ ($p=0,025$) және $r=0,774$ ($p=0,015$) құрады.

Сондай ақ, біз зерттелген балалардағы NGAL мен сарысулық креатинин және NGAL мен ШФЖ деңгейлерінің корреляциялық талдауын жүргіздік. NGAL мен сарысулық креатинин деңгейлерінің арасындағы корреляциялық талдаудың нәтижесінде тура, статистикалық маңызды байланыс $r=0,605$ ($p=0,001$) деңгейі анықталды. NGAL мен ШФЖ деңгейлерінің корреляциялық талдауы нәтижесінде кері статистикалық маңызды байланыс $r = -0,710$ ($p=0,001$) байқалды.

Көрсеткіштердің динамикасын бағалау үшін біз биомаркерлерді терапиядан алдын және 12, 24 сағаттан кейін бақыладық. Ем алғаннан кейінгі көрсеткіштердің жақсарғандығын көрсететін, регидратациялы терапияға дейін және 12, 24 сағаттан кейінгі биомаркерлер бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды (Kruskal–Wallis критеріі, $p<0,005$).

Тексеруден өткен барлық балалардағы креатинин мен ШФЖ қалыпты көрсеткіштері шамасында болды. Зерттеу нәтижелері кан сарысуындағы

креатининмен анықталған ШФЖ қарағанда биомаркерлер бүйрек қызметі жайлы айқын ақпарат беретіндігін көрсетті. Науқастарды регидратациялауға бағытталған терапия басым жағдайларда бүйрек зақымдалуының алдын алуға, ал бүйрек зақымдалуы бар науқастарда оның үдеуін болдырмауға мүмкіндік беруі мүмкін. Біздің зерттеуімізде регидратациялық терапия басталғаннан кейін 12 сағатан соң биомаркерлердің көрсеткіштерінің жақсарғандығын байқадық.

Осылайша, цистатин С мен NGAL концентрациясын анықтау эксикоздың әртүлі дәрежесімен ЖИИ кезінде балалардағы бүйрек функциясының ерте бұзылысын анықтауға мүмкіндік беретін зертханалық диагностиканың заманауи зерттеу әдісі болып табылады. Олардың көрсеткіштері қан сарысулық креатинин бойынша анықталған ШФЖ-на қарағанда жоғарырақ тұрақтылық пен маңыздылыққа ие.

Біздің зерттеуімізде балалардағы зәрдегі биомаркерлер деңгейін ЖИИ этиологиясы мен ЖИИ-ның бактериялық қоздырғыштарының құрылымына тәуелділігін анақтадық. Ішек инфекциясының этиологиялық құрылымы бойынша: вирусты этиологиялы $n=11$ (12%), анықталмаған этиологиялы $n=32$ (34%) және бактериялық этиологиялы инфекциялар $n=51$ (54%) болды. Біздің пациенттерде ЖИИ құрылымында бактериялық ішек инфекциялары басым болды, олардың үлес салмағы 54% құрады. Инвазивті диареясы бар жұқпалы науқастарда көбінесе этиологиясы сальмонеллез болды. Инвазивті диареяның этиологиялық факторы 51% жағдайда *Salmonella* штамдары болды; 9% *Shigella*; ал 11% жағдайда олар *Escherichia coli* патогенді штамдары болған, қалған 9% басқа бактериялар штамдары (*Yersinia*, *Citrobacter*, *Klebsiella* және т.б.) болды. Биомаркерлердің жоғарырақ концентрациясы ЖИИ-ның бактериялық этиологиялы түрінде анықталды.

Біз зерттеуімізде, ЖИИ топикалық диагнозына байланысты зерттеуге алынған балалардың зәріндегі биомаркерлер концентрациясының мәндері анықталды. ЖИИ кезінде АІЖ зақымдалу деңгейіне байланысты балалар үш топқа бөлінді: гастроэнтерит синдромы бар науқастар бірінші топқа $n=31$ (33%), гастроэнтероколит синдромы бар балалар екінші топқа $n=48$ (51%), үшінші топқа энтероколит синдромы $n=15$ (16%) бар балалар кірді. Жедел ішек инфекциясының топикалық диагнозына байланысты NGAL концентрациясы бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтары екінші (гастроэнтероколит) және үшінші (энтероколит) топтардың арасында анықталды ($p<0,005$). NGAL концентрациясының жоғарғы көрсеткіштері ЖИИ-ның гастроэнтероколитті түрінде байқалды, ал цистатин С көрсеткіші бойынша маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ.

Жүргізілген регидратациялық терапия түріне байланысты биомаркерлер деңгейінің динамикадағы өзгерісін анықтадық. Алынған регидратациялық терапияға байланысты науқастар екі топқа бөлінді. Бірінші топта эксикоздың I дәрежесіндегі энтералды регидратациялық терапия қабылдайтын балалар $n=40$ (43%), ал екінші топта эксикоздың II және III тобындағы регидратациялық терапияның парентералды түрін қабылдайтын балалар $n=54$ (57%) болды. Жүргізілген терапиялардың тиімділігі жағынан айырмашылығы болған жоқ, екі

жағдайда да регидратациялық терапияның оң динамикасы байқалды, ол зәрдегі биомаркерлер деңгейінің динамикада жақсы жаққа қарай өзгеруімен байқалады.

Биомаркерлерді зәрде анықтау қарапайым және инвазивті емес әдіс екендігін ескере отырып оны бүйрек зақымдалуының даму қауіпі бар науқастардың диагностикасына қолдануды ұсынуды дұрыс деп санаймыз.

Осылайша, біздің зерттеуіміз, эксикоз дәрежесі неғұрлым жоғары болса, биомаркерлер концентрациясы соғұрлым жоғары екендігін көрсетті. Балаларда бактериялық этиологиялы ЖИИ-да цистатин С мен NGAL концентрацияларының вирусты және анықталмаған этиологиялы ішек инфекциялары кезіндегі аталған диагностикалық тесттің концентрациясымен салыстырғанда жоғары болуы, оларды бүйрек паренхимасының зақымдалуының биомаркерлері ретінде қолдануға болатындығына куәлік етуі мүмкін. Цистатин С мен NGAL концентрацияларын анықтау ЖИИ кезінде балалардағы бүйрек зақымдалуының даму қауіпін анықтауға мүмкіндік берді және сол арқылы уақытылы ем көрсетіп ауру болжамын жақсартуға әсерін тигізеді.

ТҰЖЫРЫМ

1 Зерттеу барысында балалардағы цистатин С мен NGAL көрсеткіштерінің жоғарылауы креатининнің сарысудағы мөлшерінің өзгерісінен бұрын жүретіндігі анықталды, ол бүйрек зақымдалуының алдын алу үшін және ерте диагностикалауға көмектеседі. Бүйрек қызметі бұзылуының диагностикасының зерттеу панеліне зәрдегі цистатин С мен NGAL -ды қосу креатининмен салыстырғанда неғұрлым қолайлырақ, себебі оның концентрациясы баланың жынысы мен жасына байланысты емес.

2 Цистатин С мен NGAL -дың жоғары деңгейлері I дәрежелі эксикозы бар балаларға қарағанда II және III дәрежелі эксикозы бар балаларда айтарлықтай жоғары деңгейі анықталады. I дәрежелі эксикозы бар балаларда цистатин С деңгейі 171,94 [135,03; 198,12] нг/мл, II дәрежелі эксикоз кезінде цистатин С зәрдегі концентрациясы 311,27 [248,61; 343,27] нг/мл аралығында болды, III дәрежелі эксикоз кезінде пациенттерде цистатин С 341,03 [257,92; 438,08] нг/мл құрады. NGAL концентрациясы эксикоздың I дәрежесінде 84,00 [57,01; 108,15] нг/мл, II дәрежелі эксикоз кезінде NGAL зәрдегі деңгейі 105,04 [95,50; 130,00] нг/мл және III дәрежелі эксикоз бар балаларда NGAL-дің зәрдегі мөлшері 104,00 [102,05; 156,00] нг/мл болды.

3 Балаларда вирустық және анықталмаған этиологиялы жедел ішектік инфекцияларға қарағанда бактериялық этиологиялы жедел ішектік инфекцияда цистатин С мен NGAL жоғары концентрациясы анықталған. Вирусты этиологиялы ЖИИ цистатин С деңгейі 180,76 [98,360; 210,65] нг/мл, анықталмаған этиология кезінде цистатин С 238,27 [182,68;312,04] нг/мл, бактериялы этиологиялы ЖИИ кезінде цистатин С деңгейі 265,13 [187,03;360,05] нг/мл болды. NGAL-дың зәрдегі деңгейі вирусты этиологиялы ЖИИ-да 85,05 [76,10; 107,00] нг/мл, анықталмаған этиологиялы ЖИИ бар балаларда NGAL мөлшері 92,00 [79,21;115,08] нг/мл және бактериялық ЖИИ кезінде зәрдегі NGAL деңгейі 146,25 [126,00;156,05] нг/мл шамасында болды.

ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР

1 Жедел ішек инфекцияларымен сырқат балаларда бүйрек қызметін кешенді бағалау үшін зерттеу панеліне зәрдегі цистатин С мен NGAL концентрациясын анықтауды қосу қажет, әсіресе ерте жастағы балаларға, себебі, мұндай диагностика үшін жас науқасқа, ата-аналар мен медициналық қызметкерлерге қиынға соғатын зәрдің сандық көлемінің жинақталуы қажет емес.

2 Клиникалық тәжірибеде ерте жастағы балалардың зәріндегі цистатин С мен NGAL концентрацияларының жоғары артуы бүйрек зақымдалуының даму қауіпінің ерте диагностикалық белгісі болып табылады және уақытылы және тиімді алдын алу шараларын бастауға, адекватты емдеуді жүргізуге, емдеу шығындарын төмендетуге және науқастардың өмір сүру сапасын арттыруға ықпал етеді.

ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 WGO practice guideline: acute diarrhea // Evidence-based care guideline for prevention and management of acute gastroenteritis (AGE) in children aged 2 months to 18 years, 2012.
- 2 Acute diarrhea in adults and children: a global perspective // World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2012.
- 3 Возианова Ж.И. Диареогенные кишечные палочки // Сучасні інфекції. – 2008. – №3. – С. 4–9.
- 4 Онищенко Г.Г. Актуальные проблемы современной эпидемиологии // Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций. Гигиена и санитария: мат. к докладу на всеросс. науч. конф. – 2011. – № 4. – С. 4-13.
- 5 Савилов Е.Д., Ильина С.А. Особенности инфекционной патологии детского населения в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 1. – С. 58-63.
- 6 Сергеев В.И. Эпидемиология острых кишечных инфекций. – Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава. – 2008. – 280 с.
- 7 Cheng A.C., McDonald J.R., Thielman N.M. Infectious diarrhea in developed and developing countries // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39, № 9. – P. 757-773.
- 8 Siew E.D., Basu R.K., Wunsch H. et al. Optimizing administrative datasets to examine acute kidney injury in the era of big data: workgroup statement from the 15 (th) ADQI Consensus Conference // Can. J. Kidney. Dis. – 2016. – № 3. – 12 p.
- 9 Schaffzin J.K., Dodd C.N., Nguyen H. et al. Administrative data misclassifies and fails to identify nephrotoxin-associated acute kidney injury in hospitalized children // Hosp Pediatr. – 2014. – № 4. – P. 159–166.
- 10 Martensson J., Martling C.R, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability // Br. J. Anaesth. – 2012. – Vol. 109, № 6. – P. 843-50.
- 11 Slocum J.L., Heung M., Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? // Transl. Res. – 2012. – Vol. 159, № 4. – P. 277-89.
- 12 Joyce E.L., Kane-Gill S.L., Fuhrman D.Y., Kellum J. A. Drug-induced acute kidney injury: who's at risk? // Pediatric Nephrology. – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 58–67.
- 13 Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89-115.
- 14 Чемоданова М.А., Савенкова Н.Д. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей // Нефрология. – 2012. – Т.16, №1. – С. 66-73.
- 15 Аксан-Арикан А., Zappitelli M., Loftis L.L. et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with Acute Kidney Injury // Kidney. Int. – 2007. – Vol. 71. – P. 1028–1035.

- 16 Argyri I., Xanthos T., Varsami M. et al. The role of novel biomarkers in early diagnosis and prognosis of acute kidney injury in newborns // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30. – P. 347-352.
- 17 Filler G., Bokenkamp A., Hofmann W., Le Bricon T., Martinez-Bru C., Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research // *Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 38, № 1. – P. 1-8.
- 18 Zaffanello M., Franchini M., Fanos V. Is serum Cystatin-C a suitable marker of renal function in children? // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2007. – Vol. 37, № 3. – P. 233-40.
- 19 Новикова М.С., Кутырина И.М., Шилова Е.М. Современные методы определения скорости клубочковой фильтрации у лиц с нормальной и избыточной массой тела // *Терапевтический архив.* – 2010. – № 3. – С. 67-71.
- 20 Аниконова Л.И., Радченко В.Г., Ряснянский В.Ю. и др. Цистатин С как ранний биомаркер контраст-индуцированного острого почечного повреждения // *Нефрология.* – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 84-89.
- 21 Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин в современной медицине // *Нефрология.* – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 22-39.
- 22 Vacchetta J., Cochat P., Rognant N., Ranchin B., Hadj-Aissa A., Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 552-60.
- 23 Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор цистатин С // *Нефрология.* – 2005. – Т. 9, №3. – С. 16-27.
- 24 Andersen T.B., Erlandsen E.J., Frokiaer J., Eskild-Jensen A., Brochner-Mortensen J.B. Comparison of within- and between-subject variation of serum cystatin C and serum creatinine in children aged 2-13 years // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2010. – Vol. 70, №1. – P. 54-59.
- 25 Herget-Rosenthal S., Feldkamp T., Volbracht L., Kribben A. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability and reference range. // *Ann. Clin. Biochem.* – 2004. – Vol. 41. – P. 111-118.
- 26 Manetti L., Pardini E., Genovesi M. et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28. – P. 346-349.
- 27 Coca S.G., Yalavarthy R., Concato J. et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 19. – 19 p.
- 28 Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013. a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 743–800.
- 29 Walker C.L., Rudan I., Liu L. et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 1405–1416.
- 30 Смирнова Н.Н., Белозерцева В.Н. Вторичные нефропатии при

- патологии Органов пищеварения у детей // Terra medica. – 2016. – №3. – С. 8-10.
- 31 Воротынцева Н.В. Гемолитико-уремический синдром у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 6. – С. 39-42.
- 32 Kellum J.A. Acute kidney injury // Crit. Care. Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 141-145.
- 33 Бема М.В. Взаимосвязь патологии мочевой системы и органов пищеварения у детей // Бюлл ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №2 (84). – С. 17-19.
- 34 Coresh J., Balk E., Kausz A.T. et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification // Ann. Internal. med. – 2003. – Vol. 139 (2). – P. 137-147.
- 35 Vaziri N.D., Yuan.J., Nazertehrani S. et al. Chronic Kidney Disease Causes disruption of gastric and Small Intestinal Epithelial Tight Junction // Amer. J. Nephrol. – 2013. – Vol. 38. – P. 99–103.
- 36 Yilgwan C.S., Okolo S.N. Prevalence of diarrhea disease and risk factors in Jos University Teaching Hospital // Ann. Afr. Med. – 2012. – Vol. 11. – № 4. – P. 217-221.
- 37 Bhutta Z.A., Das J.K., Walker N. et al. Interventions to address deaths from childhood pneumonia and diarrhoea equitably: what works and at what cost? // Lancet. – 2013. – Vol. 381, № 9875. – P. 29–1417.
- 38 Dekate P., Jayashree M., Singhi S.C. Management of acute diarrhea in emergency room // Indian J. Pediatr. – 2013. – Vol. 80, № 3. – P. 46-235.
- 39 Lamberti L.M., Fischer C.L., Walker R.E. Black Systematic review of diarrhea duration and severity in children and adults in low- and middle-income countries // BMC Public Health. – 2012. – № 12. – 276 p.
- 40 ВОЗ. Причины смерти 2008 сводные таблицы. www.who.int.
- 41 Alkizim F., Matheka D., Muriithi A. Childhood diarrhoea: failing conventional measures, what next ? // Pan. Afr. Med. J. – 2011. – № 8. – 47 p.
- 42 Халиуллина С.В., Анохин В.А. Острые инфекционные диареи у детей. Современные представления // Lambert Academic Publishing. – 2012. – 68 с.
- 43 Kuşkonmaz B., Yurdakök K., Yalcin S.S., Özmert E. Comparison of acute bloody and watery diarrhea: a case-control study // Turk. J. Pediatr. – 2009. – Vol. 51, № 2. – P. 40-133.
- 44 Webb A., Starr M. Acute gastroenteritis in children // Aust. Fam. Physician. – 2005. – Vol. 34, № 4. – P. 31-227.
- 45 Steiner M.J., De Walt D.A., Byerley J.S. This child is dehydrated? // JAMA. – 2004. – Vol. 291, № 22. – P. 54-2746.
- 46 Goldman R.D., Friedman J.N., Parkin P.C. Validation of clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, № 3. – P. 9-545.
- 47 Treatment of diarrhea. A manual for physicians and other senior health workers. WHO. www.euro.who.int. 2006.
- 48 Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. WGO.

www.worldgastroenterology.org. 02.2012.

49 Evidence-based care guideline for prevention and management of acute gastroenteritis (AGE) in children aged 2 months to 18 years. NGC:008846. www.guideline.gov. 11.1999.

50 Guerrant R.L., Van Gilder T., Steiner T.S. et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 32, № 3. – P. 51-331.

51 Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 687 с.

52 Республиканский центр развития здравоохранения. Клинические протоколы. 2015. <http://www.rcrz.kz/>.

53 Жидков Ю.Б., Колотилов Л.В. Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 302 с.

54 Choong K., Arora S., Cheng J. et al. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery in children: A randomized controlled trial // Pediatrics. – 2011. – Vol. 128, № 5. – P. 857-866.

55 Hasegawa H., Okubo S., Ikezumi Y., et al. Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease // Pediatr Nephrol. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 507-511.

56 Don M., Valerio G., Korppi M., Canciani M. Hyponatremia in pediatric community-acquired pneumonia // Pediatr Nephrol. – 2008. – Vol. 23, № 12. – P. 2247-2253.

57 Don M. Hyponatremia in radiologically confirmed pediatric community-acquired pneumonia // Pediatr. Emerg. Care. – 2014. – Vol. 30, № 1. – 76 p.

58 Халиуллина С.В., Анохин В.А., Николаева И.В., Валиахметова Л.Х. Особенности острых кишечных инфекций, протекающих с синдромом обезвоживания // Практическая медицина. – 2013. – Т. 75, № 6. – С. 133-140.

59 Forman S. The epidemiology of hypernatraemia in hospitalised children in Lothian: a 10-year study showing differences between dehydration, osmoregulatory dysfunction and salt poisoning // Arch. Dis. Child. – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. 502-507.

60 Bihari S. Sodium administration in critically ill patients in Australia and New Zealand: a multicentre point prevalence study // Crit. Care. Resusc. – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 294-300.

61 Халиуллина С.В., Анохин В.А., Николаева И.В., Валиахметова Л.Х. Особенности острых кишечных инфекций, протекающих с синдромом обезвоживания // Практическая медицина. – 2013. – Т. 75, № 6. – С. 133-140.

62 Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A. et.al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality // Crit. Care. Med. – 2011. – Vol. 39, №2. – P. 259–265.

63 Rabb H., Wang Z., Nemoto T., Hotchkiss. J, Yokota. N., Soleimani M. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels // Kidney Int. – 2003. – Vol. 63, №2. – P. 600–606.

- 64 Grams M.E , Estrella MM, Coresh .J, Brower R.G., Liu K.D. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 6, №5. – P. 966–973.
- 65 Binder H.J., Brown I., Ramakrishna B.S., Young G.P. Oral Rehydration Therapy in the Second Decade of the Twenty-first Century // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2014. – Vol. 16, № 3. – 376 p.
- 66 Guarino A. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2008. – Vol. 46, № 2. – P. 81-122.
- 67 Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Далимов Т.К., Имамова И.А., Юлдашева Ф.З. Диагностическое значение показателей антигенсвязывающих лимфоцитов оценке поражения органов при инфекционной и неинфекционной патологии // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2005. – №3. – С.115-118.
- 68 Смирнова Н.Н., Белозерцева В.Н. Вторичные нефропатии при патологии органов пищеварения у детей // Terra medica. – 2016. – № 3. – С. 8-10.
- 69 Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 9-18.
- 70 Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P. 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. – Vol. 8, №4. – P. 204-212.
- 71 Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 800 с.
- 72 Devarjan P, Emerging biomarkers of acute kidney injury // Contrib. Nephrol. – 2007. – Vol. 156. – P. 203–212.
- 73 Devarjan P. The strong silent type: the distal tubule to the rescue // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 2129–2130.
- 74 Uchino S., Bellomo R., Bagshaw S.M., Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25. – P. 1833–1839.
- 75 Fang Y., Ding X., Zhong Y., Zou J., Teng J., Tang Y. et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population // Blood Purif. – 2010. – Vol. 30, №2. – P. 120–126.
- 76 Riley S., Diro E., Batchelor P., Abebe A., Amsalu A., Tadesse Y. et al. Renal impairment among acute hospital admissions in a rural Ethiopian hospital // Nephrology (Carlton). – 2013 – Vol. 18, № 2. – P. 92–96.
- 77 Сукало А. Острая почечная недостаточность у новорожденных // Педиатрия. – 2008. – №39. – С. 873-876.
- 78 Andreoli S. P. Acute kidney injury in children // Pediatr. Nephrol. – 2009. – №24. – P. 256-263.
- 79 Guignard J.P., Drukker A. Clinical neonatal nephrology. In: Barrat TM,

Avner ED, Harmon WE, 9 eds. // *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. – 2009. – P. 1123–1129.

80 Plotz F.B., Bouma A.B., van Wijk J.A., Kneyber M.C., Bokenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 9. – P. 1713–1717.

81 Andreoli S.P. Acute renal failure in the newborn // *Semin. Perinatol.* – 2004. – Vol. 28. – P. 112-123.

82 Чемоданова М.А., Савенкова Н.Д. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей // *Нефрология*. – 2012. – №1. – С. 66-73.

83 Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология. – М., 2010. – 400 с.

84 Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология. – М., 2009. – 132 с.

85 Heung M., Chawla L.S. Predicting progression to chronic kidney disease after recovery from acute kidney injury // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2012. – Vol. 21, №6. – P. 628–634.

86 Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. 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. – Vol. 8, № 4. – P. 204-212.

87 Lewington A.J., Sayed A. Acute kidney injury: how do we define it? // *Ann. Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 47. – P. 4-7.

88 Папаян А.В., Савенкова Н.Д. // *Клиническая нефрология детского возраста*. – М., 2010. – 712 с.

89 Mehta R.I., Kellum J.A, Shah S.V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11. – 31 p.

90 Bagshaw S.M., George C., Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1569–1574.

91 Ricci Z., Cruz D., Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73, № 5. – P. 538-546.

92 Akcan-Arikan., Zappitelli M., Loftis L.L. et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury // *Kidney Int.* – 2007. – № 71. – P. 1028-1035.

93 Slater M.B., Anand V., Uleryk E.M. et al. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity // *Kidney Int.* – 2012. – № 81. – P.791-798.

94 Hoste E.A, Kellum J.A. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2006. – Vol. 12, №6. – P. 531-537.

95 D’Amico G., Bazzi C. Urinary protein and enzyme secretion as markers of tubular damage // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2003. – № 12. – P. 639-643.

96 Esson M.L., Schrier R.W. Diagnosis and Treatment of Acute Tubular

- Necrosis // *Ann. Int. Med.* – 2002. – Vol. 137, №9. – P. 744-752.
- 97 Ferrera N. Vascular endothelial growth factor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – № 29. – P. 789-791.
- 98 Edelstein C.L. Biomarkers of acute kidney injury // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 15, №3. – P. 222-234.
- 99 Han W.K., Waikar S.S., Johnson A. et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury // *Kidney Int.* – 2008. – №73. – P. 863-869.
- 100 Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // *Терапевтический архив.* – 2007. – № 6. – С. 5-10.
- 101 Сагинова Е., Галлямов М. Определение скорости клубочковой фильтрации необходимый скрининговый метод обследования терапевтических больных // *Врач.* – 2007. – № 6. – С. 35-37.
- 102 Томилина Н.А., Бигбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // *Терапевтический архив.* – 2005. – № 6. – С. 87-92.
- 103 Coca S.G., Parikh C.R. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, №2. – P. 481-490.
- 104 Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. Defining acute renal failure: Physiological principles // *Intensive Care Med.* – 2004. – Vol. 30. – P. 33- 37.
- 105 Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C.M., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine // *Pediatrics.* – 1976. – Vol. 58. – P. 259-263.
- 106 Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., et al. New equations to estimate GFR in children with CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 629-637.
- 107 Staples A., Le Blond R., Watkins S. et al. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 2321–2326.
- 108 National Kidney Disease Education Program (NKDEP); GFR Calculator for Children: Bed-side IDMS-traceable Schwartz GFR Calculator for Children. www.nkdep.nih.gov. 25.04.2012.
- 109 Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 1832-1843.
- 110 Эрман М.В. Нефрология детского возраста: руководство для врачей / М.В. Эрман. – Изд. 2-е. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 683 с.
- 111 Stevens L.A., Levey A.S. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 2305–2313.
- 112 Grubb A., Nyman U., Bjork J., et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-

- Barratt prediction equations for children // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51. – P. 1420-1431.
- 113 Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury // *Biomark. Med.* – 2010. – Vol. 4, №2. – P. 265-280.
- 114 Geus H., Betjes M., Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. // *Clin. Kidney J.* – 2012. – Vol. 5, №2. – P. 102-108.
- 115 Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есяян А.М. Острое повреждение почек. Основные принципы диагностики, профилактики и терапии // *Нефрология.* – 2016. – Т. 20, ч.1, №1. – С. 79 - 104.
- 116 Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии. // *Клиническая нефрология.* – 2009. – №1. – С. 11–15.
- 117 Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы // *Практическая медицина.* – 2014. – Т.1. – №4. – С. 125–130.
- 118 Ichimura T., Asseldonk E.J., Humphreys B.D. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells // *J. Clin. Invest.* - 2008. - Vol. 118. - P.1657-1668.
- 119 Hiramoto J.S., Katz R., Peralta C.A. et al. Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60, №2. – P. 225-232.
- 120 Clerico A., Galli C., Fortunato A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2012. – Vol. 50, №9. – P. 1505-1517.
- 121 Harpur E., Ennulat D., Hoffman D. et al. Biological Qualification of Biomarkers of Chemical-Induced Renal Toxicity in Two Strains of Male Rat // *Toxicol. Sci.* – 2011. – Vol. 122, № 2. – P.235-252.
- 122 Schifffl H., Lang S.M. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? // *Mol. Diagn. Ther.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 199-207.
- 123 Mares J., Stejskal D., Vavrauskova J. et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics // *Biomed. Papers.* – 2003. – Vol. 147, №2. – P. 177–180.
- 124 Mussap M., Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2004. – Vol. 41, №5. – P. 467–550.
- 125 Hellerstein S. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detection decreased GFR / S. Hellerstein, M. Berenbom, P. Erwin et al // *Pediatr Nephrol.* – 2004. – Vol. 19, №5. – P. 521–525.
- 126 Herget-Rosental S. Measurement of urinary cystatin C by particle enhanced nephelometric immunoassay: precision, interference, stability and reference

- range / S. HergetRosental, T. Feldcamp, L. Volbracht, A. Kribben // *Ann. Clin. Biochem.* – 2004. – Vol. 41, №2. – P. 111–118.
- 127 HergetRosental S. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis / S. HergetRosental, D. Poppen, J. Husing et al // *Clin. Chem.* – 2004. – Vol. 50. – P. 552–558.
- 128 Tkaczyk M., Nowicki M., Lukamowicz J. Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 19, №11. – P. 1278–1280.
- 129 Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a metaanalysis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40, №2. – P. 221–226.
- 130 Rodrigo E., Martin de Francisco A.L., Escallada R. et al. Measurement of renal function in preESRD patients // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61. – P. 11–17.
- 131 Takuwa S., Ito Y., Ushijima K., Uchida K. Serum cystatin C values in children by age and their fluctuation during dehydration // *Pediatr. Int.* – 2002. – Vol. 44, №1. – P. 28–31.
- 132 Gokkusu C.A., Ozden T.A., Gul H., Yildiz A. Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients // *Clin. Biochem.* – 2004. – Vol. 37, №2. – P. 94–97.
- 133 Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. Cystatin C: improved estimator of glomerular filtration rate? // *Clin. Chem.* – 2002. – Vol. 48. – P. 669–707.
- 134 Черканова М.С., Короленко Т.А., Филатова Т.Г. и др. Эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз цистатин С как предиктор развития атеросклероза и изменения при операции коронарного шунтирования // *Бюллетень СО РАМН.* – 2007. – Т. 125, №3. – С. 133-137.
- 135 Morgan C., Senthilselvan A, Bamforth F, et al. Correlation between cystatin C and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida // *Pediatr Nephrol.* – 2008. – Vol. 23, №2. – P. 329-332.
- 136 Kristensen K., Strevens H., Lindstrom V. et al. Increased plasma levels of beta2-microglobulin, cystatin C and beta-trace protein in term pregnancy are not due to utero-placental production // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2008. – Vol. 68, №7. – P. 649-653.
- 137 Christensson A., Ekberg J., Grubb A., Ekberg H. et al. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation // *Nephron Physiol.* – 2003. – Vol. 94, №2. – P. 19-27.
- 138 Виллевальде С.В., Гудгалис Н.И., Кобалава Ж.Д. Цистатин С как новый маркер нарушения функции почек и сердечно-сосудистого риска // *Кардиология.* – 2010. – № 6. – С. 78–82.
- 139 Bouvet Y., Bouissou F., Coulais Y. et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1299–1306.

- 140 Короленко Т.А., Черканова М.С., Филатова Т.Г. и др. Возрастные изменения содержания цистатина С и С-реактивного белка у здоровых лиц // *Terra medica nova*. – 2007. – № 1. – 13 с.
- 141 Reese P., Feldman H. More Evidence that Cystatin C Predicts Mortality Better than Creatinine // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 2088–2090.
- 142 Premaratne E., Maclsaac R.J., Finch S. et al. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31, № 5. – P. 971–973.
- 143 Резниченко Н.Е., Панфилова Е.Ю., Данкавцева Е.Н. и др. Возможности использования цистатина в кардиологии // *Медицинский алфавит. Больница*. – 2009. – № 3. – С. 23–26.
- 144 Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В. и др. Нефротический синдром // *Клинические рекомендации по педиатрии / под ред. Баранова А.А.* – М.: Геотар-Медиа, 2009. – С. 239–261.
- 145 Arpegard J., Ostergren J., de Faire U. et al. Cystatin C – marker of peripheral atherosclerotic disease // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 199, №2.– P. 397–401.
- 146 Okura T., Jotoku M., Irita J. et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2010. – Vol. 31. – P. 13–17.
- 147 Strevens H., Wide-Svensson D., Grubb A. et al. Serum cystatin C reflects glomerular endotheliosis in normal, hypertensive and pre-eclamptic pregnancies // *BJOG*. – 2003. – Vol. 110. – P. 825–830.
- 148 Taglieri N., Koenig W., Kaski J.C. Cystatin C and Cardiovascular Risk // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55, № 11. – P. 1932–1943.
- 149 Cimerman N., Brgurjan P.M., Krasovec M. et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinase, is elevated in asthmatic patients // *Clin. Chim. Acta*. – 2000. – Vol. 300. – P. 83–95.
- 150 Risch L., Herklotz R., Blumberg A., Huber A.R. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentration in renal transplant patients // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol. 47. – P. 2055–2059.
- 151 Watanabe S., Okura T., Liu J. et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension//*Hypertens. Res.* – 2003. – Vol. 26, №11. – P. 895–899.
- 152 Stabuc B., Vrhovec L., Stabuc-Silin M., Cizey T.E. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: Use in cancer patients before and during chemotherapy // *Clin. Chem.* – 2000. – Vol. 46, №2. – P. 193–197.
- 153 Piepsz A., Tondeur M., Ham H. Revisiting normal (51) Crethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2006. – Vol. 33, № 12. – P. 1477-1482.
- 154 Harmoinen A., Ylinen E., la-Houhala M et al. Reference intervals for cystatin C in pre-and full-term infants and children // *Pediatr. Nephrol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 105–108.

- 155 Novo A.C., Sadeck Ldos S., Okay T.S. et al. Longitudinal study of Cystatin C in healthy term newborns // Clinics. – 2011. – Vol. 66. – P. 217-220.
- 156 Kellum J.A, Levin N., Bouman C., Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure // Curr Opin Crit Care. – 2002. – Vol. 8. – P. 509–514.
- 157 Herget-Rosental S., Marggraf G., Husing J. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66, №3. – P. 1115–1122.
- 158 Endre z.H., Pickering J.W., Walker R.J. et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function // Kidney Int. – 2011. – Vol. 79, №10. – P. 1119–1130.
- 159 Bell M., Granath F., Martensson J. et al. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury // Nephrol. Dial. Transplan. – 2009. – Vol. 24, №10. – P. 3096–3102.
- 160 Chung M.Y., Jun D.W., Sung S.A. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis // Korean J. Hepatol. – 2010. – Vol. 16, №3. – P. 301–307.
- 161 Dai X., Zeng Z., Fu C., Zhang S., Cai Y., Chen Z. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury // Crit. Care. – 2015. – Vol. 6. – P. 19–223.
- 162 Yim H., Kym D., Seo D.K. et al. Serum cystatin C and microalbuminuria in burn patients with acute kidney injury // Eur. J. Clin. Invest. – 2015. – Vol. 45, №6. – P. 594–600.
- 163 Zappitelli M., Greenberg J.H., Coca S.G. et al. Parikh Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in Acute Kidney Injury (TRIBE AKI) Consortium. Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery // JAMA Pediatr. – 2015. – Vol. 169, №6. – P. 583–591.
- 164 Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Husing J. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P. 1115–1122.
- 165 Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология – 2005. – Т. 9, №3. – P. 7–15.
- 166 McCullough P.A. Cardiorenal syndromes: Pathophysiology to prevention // Int. J. Nephrol. – 2011. – P. 762–590.
- 167 Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I. et al. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31, №6. – P. 703–711.
- 168 Смирнов А.В., Седов В.М., Од-Эрдэнэ Лхаахуу., Каюков И.Г. и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни // Нефрология. – 2006. – Т.10, №4. – С. 7–17.

169 Henry R.M., Kostense P.J., Bos G. et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – P. 1402–1407.

170 Majunath G., Tighionart H., Ibrahim H. et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 47–55.

171 Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20, №6. – P. 1048–1056.

172 Lasso J., Harjola V.P. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk // *Heart Fail. Rev.* – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 251–61.

173 Dzielinska Z., Januszewicz A., Wiecek A. et al. Reduced kidney function estimated by cystatin C and clinical outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: association with homocysteine and other cardiovascular risk factors // *Kidney Blood Press. Res.* – 2010. – Vol. 33, №2. – P. 139-148.

174 Hoke M., Amighi J., Mlekusch W. et al. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41, № 4. – P. 674-679.

175 Rifkin D.E., Katz R., Chonchol M., Fried L.F. et al. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25, №5. – P. 1560-1567.

176 Ge C., Ren F., Lu S., Ji F., Chen X., Wu X. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome // *Clin. Cardiol.* – 2009. – Vol. 32, №11. – P. 644-648.

177 Shlipak M.G., Katz R., Kestenbaum B. et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, № 12. – P. 2625-2630.

178 Beilby J., Divitini M.L., Knuiman M.W. et al. Comparison of cystatin C and creatinine as predictors of cardiovascular events in a community-based elderly population // *Clin. Chem.* – 2010. – Vol. 56, № 5. – P. 799-804.

179 Сенаторова А.С., Муратова Е.Г. Диагностическая ценность цистатина С в моче у детей с сахарным диабетом 1-го типа как раннего маркера диабетической нефропатии // *Казанский медицинский журнал.* – 2013. – № 2. – P. 186-218.

180 Pucci L., Triscornia S., Lucchesi D. et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53. – P. 480–488.

181 Rigalleau V., Beauvieux M.C., Le Moigne F. et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes // *Diabetes. Metab.* – 2008. – Vol. 34. – P. 482–489.

182 El-Shafey E.M., El-Nagar G.F., Selim M.F. et al. Is serum cystatin C an accurate endogenous marker of glomerular filtration rate for detection of early renal

impairment in patients with type 2 diabetes mellitus? // *Ren. Fail.* – 2009. – Vol. 31, № 5. – P. 355-359.

183 Chudleigh R.A., Ollerton R.L., Dunseath G. et al. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52, № 7. – P. 1274-1278.

184 Perkins B.A., Nelson R.G., Ostrander B.E. et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16, № 5. – P. 1404–1412.

185 Li H.X., Xu G.B., Wang X.J., Zhang X.C., Yang J.M. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kidney disease and diabetes // *Chin. Med. J.* – 2010. – Vol. 123, № 6. – P. 745-751.

186 Jeon Y.K., Kim M.R., Huh J.E. et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes // *J. Korean. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 258-263.

187 Borges R.L., Hirota A.H., Quinto B.M. et al. Is cystatin C a useful marker in the detection of diabetic kidney disease? // *R.L.Borges, //Nephron Clin Pract.* – 2010. – Vol.2, №114. – P. 127-134.

188 Haase M., Kellum J.A., Ronco C. Subclinical AKI - an emerging syndrome with important consequences // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2012. – Vol.8, № 12. – P. 735-739.

189 Peacock W.F., Maisel A., Kim J., Ronco C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in acute kidney injury // *Postgrad. Med.* – 2013. – Vol. 125, № 6. – P. 82-93.

190 Hjortrup P.B., Haase N., Wetterslev M., Perner A. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – 211 p.

191 Antonucci E.1., Lippi G., Ticinesi A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI) // *Ata. Biomed.* – 2014. – Vol. 85, № 3. – P. 289-294.

192 Haase-Fielitz A., Haase M., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status // *Ann. Clin. Biochem.* – 2014. – Vol. 51. – P. 335-351.

193 Martensson J.1., Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury // *Blood. Purif.* – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 304-310.

194 Haase M., Devarajan P., Haase-Fielitz A., Bellomo R., Cruz D.N. et. al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 26, № 57. – P. 1752-1761.

195 Ronco C., Kellum J.A., Haase M. Subclinical AKI is still AKI // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16, № 3. – 313 p.

196 Wasilewska A., Zoch-Zwierz W., Taranta-Janusz K. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 889-897.

197 Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. et al. Could neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values // *Kidney Blood. Press. Res.* – 2007. – Vol. 30, № 6. – P. 408–415.

198 Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 287–292.

199 Cruz D.N., de Cal M., Garzotto F. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36. – P. 444-451.

200 Haase-Fielitz, A., Bellomo R., Devarajan P. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery: a prospective cohort study // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 553-560.

201 Kumpers P., Hafer C., Lukasz A. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14. – 9 p.

202 Bennett M.R., Dent C.L. et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 665–673.

203 Trachtman H., Christen E., Cnaan A. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – № 21. – P. 989–994.

204 Zhang Z.1., Lu B., Sheng X., Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2011. – Vol. 58, № 3. – P. 356-365.

205 Weinert L.S., Camargo E.G., Soares A.A., Silveiro S.P. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2011. – Vol. 49, № 11. – P. 1761-1771.

206 Shlipak M.G., Matsushita K., Arnlov J. et. al. CKD Prognosis Consortium. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 10. – P. 932-943.

207 Haase M., Bellomo R., Devarajan P. et al. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2009. – Vol. 54, № 6. – P. 1012-1024.

208 Cagemi G., Storti S., Cantinotti M. et. al. Reference Values for Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Pediatric Age Measured with a Full Automated Chemiluminescent Platform // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – № 51. – P. 1101-1105.

209 Cullen M.R., Murray P.T., Fitzgibbon M.C. et al. Establishment of a Reference Interval for Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2012. – № 49. – P. 190-193.

210 Finney H., Newman D.J., Thakkar H. et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children // *Arch. Dis. Child*. – 2000. – Vol. 82, № 1. – P. 71–75.

211 Ceriotti F., Boyd J.C., Klein G. et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application // *Clin. Chem*. – 2008. – Vol. 54. – P. 559-566.

212 Wuylts B., Bernard D., Van den Noortgate N. et al. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods // *Clin. Chem*. – 2003. – Vol. 49. – P. 1011-1014.

213 Ognibene A., Mannucci E., Caldini A. et al. Cystatin C reference values and aging // *Clin. Biochem*. – 2006. – Vol. 39, № 6. – P. 658-661.

214 Novo A.C., Sadeck L.D.S., Okay T.S. et al. Longitudinal study of cystatin C in healthy term newborns // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2011. – Vol. 66, № 2. – P. 217-220.

215 Даминова М.А., Сафина А.И. Прогностическое значение определения уровня липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) в моче у новорожденных в критических состояниях // *Практическая медицина*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – 35 с.

216 Yilmaz A., Sevketoglu E., Gedikbasi A. et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin // *Pediatr. Nephrol*. – 2009. – Vol. 24, № 12. – P. 2387–2392.

217 World Health Organization. The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers, 4th rev. ed. Geneva: World Health Organization, 2005.

218 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney inter*. – 2012. – Suppl. 2. – P. 1-138. www.kidney-international.org.

219 Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Чуелов С.Б. и др. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей в г. Москве // *Материалы VIII конгресса детских инфекционистов России*. – М., 2009. – 138 с.

220 Милютин Л.Н., Гурьева О.В. Возрастные аспекты эволюции современного сальмонеллеза у детей // *Материалы VIII конгресса детских инфекционистов России*. – М., 2009. – С. 86-87.

221 Амирова Д.М. Состояние неспецифической резистентности и цитокинового статуса у больных острой бактериальной дизентерией, совершенствование терапии: автореф. ... докт. мед. наук: 14.01.09. – Москва, 2010. – 25 с. – Инв. № 004610418.

222 Инфекционная заболеваемость за январь-декабрь 2007 г. в Российской Федерации // *Детские инфекции*. – 2008. – Т. 7, № 1. – 3 с.

223 Вовк Т.Г., Кузнецов С.В., Татаркина А.Н. и др. Роль иммунологических показателей при обосновании терапии детей, больных

эшерихиозом: материалы VIII конгресса детских инфекционистов России. – М., 2009. – 28 с.

224 Дубровская Д.Н., Мурзабаева Р.Т., Валишин Д.А. Сравнительная характеристика течения острых кишечных инфекций у взрослых, вызываемых условно-патогенной флорой // Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2009. – С. 61–62.

225 Сбойчаков В.Б., Захаренко С.М., Финогеев Ю.П., Крумгольц В.Ф. Эпидемиология, клиника и лабораторная диагностика бактериальных и вирусных диарей // Лечение и профилактика. – 2012. – № 3 (4). – С. 77-81.

226 Завгородняя Е.Ф., Сташкевич Л.А. Некоторые биологические свойства условно-патогенных бактерий в структуре кишечных микробиоценозов у детей с нарушениями кишечной микроэкологии // Клиническое питание. – 2007. – № 1-2. – 42 с.

227 Voirivant M., Amendola A., Butera A. Intestinal microflora and immunoregulation // Mucosal Immunol. – 2008. – № 1. – P. 47-49.

228 Халиуллина С.В., Анохин В.А., Николаева И.В., Валиахметова Л.Х. Особенности острых кишечных инфекций, протекающих с синдромом обезвоживания // Практическая медицина. – 2013. – Т. 75, № 6. – С. 133-140.

СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации прав
на объект авторского права

№ 0567 _____ 27 февраля 2018 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Балалардағы желді ішек инфекциясы кезіндегі бүйрек зақымдалуының ерте диагностикасы» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются Дильдабекова Айнур Смадияровна, Абеуова Бибигуль Амангельдиевна, Бегайдарова Розалия Хасановна.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 5 февраля 2018 года, принадлежат Дильдабековой А.С., Абеуовой Б.А., Бегайдаровой Р. Х. и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 0567 от 27 февраля 2018 года имеется.

Вице-министр

Н. Пан

ИС 1556

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды
мемлекеттік тіркеу туралы

ҚУӘЛІК

№ 0567 _____ 27 ақпан 2018 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары Айнур Смадияровна Дильдабекова, Бибигуль Амангельдиевна Абеуова, Розалия Хасановна Бегайдарова болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдіктік құқықтар «Балалардағы желді ішек инфекциясы кезіндегі бүйрек зақымдалуының ерте диагностикасы» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдіктік құқықтар және 2018 жылғы 5 ақпанда жасалған объекті А.С. Дильдабековаға, Б.А. Абеуоваға, Р.Х. Бегайдароваға тиесілі және автор жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде 2018 жылғы 27 ақпанда жасалған № 0567 жазба бар.

Вице-министр

Н. Пан

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав
на объект авторского права

№ 3599 _____ г. 9 августа 2018

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «**Ерте жастағы балаларда бүйрек зақымдалуының даму қауіпін бағалау**» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются **Дильдабекова Айнур Смадириовна, Абеуова Бибигуль Амангельдиевна, Бегайдарова Розалия Хасановна**.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный **10 июля 2018** года, принадлежат **Дильдабековой А.С., Абеуовой Б.А., Бегайдаровой Р.Х.** и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 3599 от **9 августа 2018** года имеется.



Заместитель министра **Ж. Ермагамбетов**

ИС 3822

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды
мемлекеттік тіркеу туралы

ҚУӘЛІК

№ 3599 _____ ж. 9 тамыз 2018

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары **Айнур Смадириовна Дильдабекова, Бибигуль Амангельдиевна Абеуова, Розалия Хасанова Бегайдарова** болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдіктік құқықтар «**Ерте жастағы балаларда бүйрек зақымдалуының даму қауіпін бағалау**» (**ғылыми туынды**) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдіктік құқықтар және **2018 жылғы 10 шілдеде** жасалған объекті **А.С. Дильдабековаға, Б.А. Абеуоваға, Р.Х. Бегайдароваға** тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде **2018 жылғы 9 тамызда** жасалған № 3599 жазба бар.



Министрдің орынбасары **Ж. Ермагамбетов**

ҚОСЫМША В

«Утверждаю»

Директор КГКП «Областная инфекционная больница» УЗКО

Бекзатова Гульмира Какимовна



2018г

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГКП Областная инфекционная больница

Наименование предложения – цистатин С и нейтрофил-желатиноза-ассоциированный липокалин (NGAL) в ранней диагностике почечного повреждения у детей с острой кишечной инфекцией

Работа включена из диссертационной работы – «Жедел ішек инфекциясымен ерте жастағы балаларда бүйрек зақымдалуын бағалау»

Форма внедрения – внедрение метода в диагностический процесс лечебно-профилактическом учреждении

Ответственный за внедрение и исполнитель – Бегайдарова Р.Х., Абеуова Б.А., Дильдабекова А.С.

Эффективность внедрения – улучшение ранней диагностики

Предложения, замечания учреждения осуществляющего внедрение

Сроки внедрения – в течении 2018 года

Председатель комиссии _____

Бекзатова Г.К.

Члены (ответственные за внедрение) и исполнители _____

Бегайдарова Р.Х.

Абеуова Б.А.

Дильдабекова А.С.

ҚОСЫМША Г

«Утверждаю»

Директор КГП «Областная детская клиническая больница» УЗКО

Бидайбаев Аргын Ноянович



2018г

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Областная детская клиническая больница»

Наименование предложения – цистатин С и нейтрофил-желатиноза-ассоциированный липокалин (NGAL) в ранней диагностике почечного повреждения у детей

Работа включена из диссертационной работы – «Жедел ішек инфекциясымен ерте жастагы балаларда бүйрек зақымдалуын бағалау»

Форма внедрения – внедрение метода в диагностический процесс лечебно-профилактическом учреждении

Ответственный за внедрение и исполнитель - Абеуова Б.А., Дильдабекова А.С., Жумаканова К.С.

Эффективность внедрения – улучшение ранней диагностики

Предложения, замечания учреждения осуществляющего внедрение

Сроки внедрения – в течении 2018 года

Председатель комиссии AN Бидайбаев А.Н.

Члены (ответственные за внедрение) и исполнители BA Абеуова Б.А.

AS Дильдабекова А.С.

KC Жумаканова К.С.