

# Этиологическая гетерогенность острого повреждения почек при вирусных диареях у детей раннего возраста: значение неинвазивных биомаркеров (NGAL, KIM-1, L-FABP, ИЛ-1)

П. Ю. Савинкова<sup>1</sup> ✉

Н. Ю. Пшеничная<sup>2</sup>

С. Н. Тучкова<sup>3</sup>

Л. Н. Мазанкова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, [polinkaluzan@yandex.ru](mailto:polinkaluzan@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3240-8655>

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, [pshenichnaya@cmd.su](mailto:pshenichnaya@cmd.su), <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

<sup>3</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, [svetlana.tuch1998@gmail.com](mailto:svetlana.tuch1998@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>

<sup>4</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

## Резюме

**Цель работы.** Провести сравнительный анализ частоты встречаемости острого повреждения почек у детей раннего возраста при ротавирусной, норовирусной инфекциях и COVID-19 с гастроинтестинальным синдромом и определить его связь с клиническими предикторами и показателями неинвазивных биомаркеров.

**Материалы и методы.** Обследовано 148 детей от одного месяца до одного года жизни, госпитализированных в Детскую городскую клиническую больницу имени З. А. Башляевой с диагнозом «острый инфекционный гастроэнтерит различной этиологии». Пациенты были разделены на три группы: 1-я – больные ротавирусной инфекцией (n = 40), 2-я – норовирусной (n = 25) и 3-я – гастроинтестинальной формой COVID-19 (n = 83). Всем пациентам проводилось стандартное лабораторное обследование, а также определение методом иммуноферментного анализа в моче NGAL, KIM-1, L-FABP, интерлейкина-1. Оценивались клинические симптомы, сроки госпитализации, степень эксикоза, клинические предикторы острого повреждения почек.

**Результаты.** Частота риска развития острого повреждения почек при ротавирусной и норовирусной инфекциях составила 60% и 52% соответственно, при COVID-19 – 32,5% (p < 0,05). Для COVID-19 ведущим симптомом являлась рвота. Ротавирусная инфекция ассоциировалась с наиболее тяжелым диарейным синдромом и выраженными изменениями кислотно-щелочного состояния, критическим фактором оказался более поздний срок госпитализации (p < 0,01). Медиана NGAL составила 40,1 нг/мл у пациентов с острым повреждением почек против 5,8 нг/мл у пациентов без такового (p < 0,001), для KIM-1 – 0,404 нг/мл против 0,049 нг/мл и L-FABP – 3,928 нг/мл против 0,098 нг/мл. Интерлейкин-1 не продемонстрировал значимых различий (p = 0,250). Повышение уровней NGAL и KIM-1 ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания, степенью эксикоза и ацидозом. L-FABP, интерлейкин-18 также повышались при остром повреждении почек, но уступали NGAL в чувствительности. KIM-1 выступал верификатором тубулярного повреждения при ацидозе (pH < 7,30). Эти результаты подчеркивают значимость NGAL и KIM-1 в оценке риска развития и тяжести почечного повреждения.

**Заключение.** Этиологическая принадлежность вирусной диареи определяет патогенетический вариант острого повреждения почек и требует дифференцированного подхода к ее диагностике. NGAL является универсальным ранним маркером риска острого повреждения почек, KIM-1 – верификатором тубулярного повреждения при ацидозе на более поздних сроках заболевания. Полученные данные могут быть использованы для персонализированного ведения пациентов в зависимости от этиологии диареи.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, вирусные диареи, дети, NGAL, KIM-1, L-FABP, интерлейкин-1, ротавирус, норовирус, COVID-19, ранняя диагностика, биомаркеры

**Для цитирования:** Савинкова П. Ю., Пшеничная Н. Ю., Тучкова С. Н., Мазанкова Л. Н. Этиологическая гетерогенность острого повреждения почек при вирусных диареях у детей раннего возраста: значение неинвазивных биомаркеров (NGAL, KIM-1, L-FABP, ИЛ-1). *Лечащий Врач*. 2026; 4 (29): 42-49. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.005>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Etiologic heterogeneity of acute kidney injury in viral diarrhea in infants: the role of noninvasive biomarkers (NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-1)

Polina Yu. Savinkova<sup>1</sup> ✉

Natalia Yu. Pshenichnaya<sup>2</sup>

Svetlana N. Tuchkova<sup>3</sup>

Lyudmila N. Mazankova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, [polinkaluzan@yandex.ru](mailto:polinkaluzan@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3240-8655>

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia, [pshenichnaya@cmd.su](mailto:pshenichnaya@cmd.su), <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, [svetlana.tuch1998@gmail.com](mailto:svetlana.tuch1998@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To conduct a comparative analysis of the incidence of acute kidney injury in infants with rotavirus, norovirus, and COVID-19 associated with gastrointestinal syndrome and to determine its association with clinical predictors and noninvasive biomarkers.

**Materials and methods.** A total of 148 children aged 1 month to 1 year, hospitalized at the Z. A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital with a diagnosis of acute infectious gastroenteritis of various etiologies, were examined. Patients were divided into three groups: Group 1: patients with rotavirus infection (RVs, n = 40), Group 2: patients with norovirus infection (NoVs, n = 25), and Group 3: patients with the gastrointestinal form of COVID-19 (n = 83). All patients underwent standard laboratory testing, including urine ELISA testing for NGAL, KIM-1, L-FABP, and IL-1. Clinical symptoms, hospitalization duration, degree of exsiccosis, and clinical predictors of acute kidney injury were assessed.

**Results.** The risk of developing acute kidney injury in patients with RVs and NoVs was 60% and 52%, respectively, compared to 32.5% for COVID-19 ( $p < 0.05$ ). Vomiting was the leading symptom of COVID-19. RVs is associated with the most severe diarrhea and significant acid-base balance changes, with a later hospitalization time proving to be a critical factor ( $p < 0.01$ ). The median NGAL was 40.1 ng/ml in patients with AKI versus 5.8 ng/ml in patients without AKI ( $p < 0.001$ ), for KIM-1 it was 0.404 ng/ml versus 0.049 ng/ml, and for L-FABP it was 3.928 ng/ml versus 0.098 ng/ml. IL-1 showed no significant differences ( $p = 0.250$ ). Elevated NGAL and KIM-1 levels were associated with more severe disease, the degree of exsiccosis, and acidosis. L-FABP and IL-18 also increased in AKI but were less sensitive than NGAL. KIM-1 was a marker of tubular damage in acidosis ( $\text{pH} < 7.30$ ). These results highlight the importance of NGAL and KIM-1 in assessing the risk of developing and the severity of renal injury.

**Conclusion.** The etiology of viral diarrhea determines the pathogenetic variant of AKI and requires a differentiated approach to its diagnosis. NGAL is a universal early marker of AKI risk, while KIM-1 verifies tubular damage during acidosis later in the disease. The data obtained can be used for personalized patient management depending on the etiology of diarrhea.

**Keywords:** acute kidney injury, viral diarrhea, children, NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-1, rotavirus, norovirus, COVID-19, early diagnosis, biomarkers

**For citation:** Savinkova P. Yu., Pshenichnaya N. Yu., Tuchkova S. N., Mazankova L. N. Etiologic heterogeneity of acute kidney injury in viral diarrhea in infants: the role of noninvasive biomarkers (NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-1). *Lechaschi Vrach*. 2026; 4 (29): 42-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.005>

**Conflict of interests.** Not declared.

**О**стрые кишечные инфекции вирусной этиологии занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии детского возраста. Ротавирусы и норовирусы являются наиболее частыми возбудителями гастроэнтеритов у детей раннего возраста [1]. С начала 2022 года в пятый эпидемиологический подъем заболеваемости COVID-19, вызванной штаммом Омикрон, к ним присоединился вирус SARS-CoV-2, вызывающий у 17,3% госпитализированных детей преобладание гастроинтестинальной формы течения заболевания [2]. Типичная клиническая картина включает лихорадку, рвоту, диарею с развитием токсикоза и эксикоза различной степени тяжести. Однако в 30-35% случаев вирусные диареи осложняются риском развития острого повреждения почек (ОПП), что существенно утяжеляет течение заболевания и влияет на исход [3, 4].

На сегодняшний день согласно классификации Инициативной группы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO), утвержденной в 2012 году, традиционными маркерами диагностики ОПП являются уровень креатинина сыворотки, темп диуреза, скорость клубочковой фильтрации (табл. 1).

Однако данные показатели обладают низкой чувствительностью на ранних стадиях, поскольку повышение креатинина в сыворотке крови происходит лишь при утрате как минимум 50% функционирующих нефронов и проявляется лишь через 48-72 часа от момента повреждения [6, 7]. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск неинвазивных биомаркеров, позволяющих диагностировать повреждение почек на ранних стадиях [8].

По данным мировой литературы, наибольший интерес представляют биомаркеры NGAL (нейтрофильный желатиново-ассоциированный липокалин), KIM-1 (молекула почечного повреждения-1), L-FABP (печеночный протеин, связывающий жирные кислоты), интерлейкин-18 (ИЛ-18) [9, 10]. Установлено, что NGAL продуцируется эпителием дистальных канальцев в ответ на ишемическое или токсическое повреждение почек и повышается в моче уже через 2-6 часов после воздействия повреждающего фактора. KIM-1 экспрессируется в проксимальных канальцах и коррелирует с выраженностью тубулоинтерстициального повреждения [11, 12]. L-FABP показал себя как маркер раннего канальцевого повреждения, который повышается в моче спустя 8 часов после ишемического повреждения почек и тесно коррелирует со степенью тубулоинтерстициального повреждения

[13, 14]. ИЛ-18 является провоспалительным цитокином, экскреция которого с мочой увеличивается в первые сутки на фоне ишемического повреждения почек [15]. Вместе L-FABP и ИЛ-18 отражают оксидативный стресс и воспалительную активацию [16].

До настоящего времени по-прежнему остаются спорными следующие вопросы:

1. Существуют ли патогенетические различия в повреждении почек при вирусных диареях различной этиологии?
2. Какова сравнительная диагностическая ценность отдельных биомаркеров раннего развития ОПП?
3. Требуется ли дифференцированный подход к прогнозированию ОПП при ротавирусной, норовирусной инфекциях (РВИ, НВИ) и COVID-19 у детей?

Целью данного исследования было провести сравнительный анализ частоты встречаемости острого повреждения почек у детей раннего возраста при РВИ, НВИ и COVID-19 с гастроинтестинальным синдромом и определить его связь с клиническими предикторами и показателями неинвазивных биомаркеров.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика пациентов и методы исследования

Обследованы дети раннего возраста (от одного месяца до одного года) в период с октября 2023 г. по сентябрь 2024 г., поступившие в инфекционное отделение Детской городской клинической больницы имени З. А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы с диагнозом «острый инфекционный гастроэнтерит неуточненный». Для выявления этиологии заболевания в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации при поступлении проводилось тестирование на выделение РНК SARS-CoV-2. В результате лабораторного обследования был верифицирован диагноз острой вирусной диареи (ротавирусной, норовирусной или COVID-19 с гастроинтестинальным синдромом).

Всего в исследование включено 148 детей, распределенных на три группы в соответствии с этиологией диареи (табл. 2).

Критериями включения для пациентов являлись: возраст от 1 месяца до 1 года; верифицированный диагноз острой вирусной диареи (РВИ, НВИ или COVID-19 с гастроинтестинальным синдромом); среднетяжелая или тяжелая форма заболевания; наличие информированного согласия родителей; срок появления первых симптомов заболевания не более 5 суток.

Критерии исключения: хроническая болезнь почек в анамнезе; врожденные аномалии мочевыводящей системы; сопутствующая бактериальная инфекция; прием нефротоксичных препаратов.

Таблица 1. Стадии острого повреждения почек (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) [5] / Stages of acute kidney injury (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) [5]

Стадия	Сывороточный креатинин	Темп диуреза
1	В 1,5-1,9 раза выше исходного или повышение на > 0,3 мг/дл (> 26,5 мкмоль/л)	< 0,5 мл/кг/час за 6-12 часов
2	В 2,0-2,9 раза выше исходного	< 0,5 мл/кг/час за > 12 часов
3	В 3 раза выше исходного, или повышение до > 4 мг/дл (> 353,6 мкмоль/л), или начало заместительной почечной терапии, или у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	< 0,3 мл/кг/час за > 24 часов или анурия в течение 12 часов

Таблица 2. Общие характеристики обследованных детей с острыми кишечными инфекциями (n = 148) [таблица составлена авторами] / General characteristics of the examined children with acute intestinal infections (n = 148) [table compiled by the authors]

	РВИ (n = 40)	НВИ (n = 25)	COVID-19 (n = 83)
Мальчики	22	13	45
Девочки	8	12	38
Средний возраст	8,2 ± 2,4 мес	9,1 ± 3,0 мес	7,8 ± 2,9 мес

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и преморбидному фону ( $p > 0,05$ ).

Работа выполнена в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и законодательством РФ (Федеральные законы № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья» и № 152-ФЗ «О персональных данных»). От законных представителей всех участников (родителей/опекунов) получено информированное согласие на забор биоматериала и обработку данных.

Диагноз ОПП устанавливали на основании критериев KDIGO (2012): повышение креатинина сыворотки на  $\geq 26,5$  мкмоль/л в течение 48 часов, или увеличение в  $\geq 1,5$  раза от исходного уровня в течение 7 дней, или олигурия  $\geq 6$  часов. Для детей раннего возраста использовали референсные значения креатинина с учетом возраста [17].

Забор биологического материала проводили при поступлении (до начала инфузионной терапии) и в динамике на третьи сутки.

В образцах мочи определяли:

- NGAL (иммуноферментный анализ, набор BioVendor Laboratory Medicine, Чехия);
- KIM-1: Human KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1) ELISA Kit (FineTest, Китай);
- L-FABP: БСЖК-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия);
- ИЛ-1: интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия).

Все показатели мочевых биомаркеров нормировали на уровень креатинина мочи для коррекции вариабельности диуреза [18].

Проводилась оценка следующих клинических параметров: частоты и продолжительности рвоты и диареи, выраженности лихорадки, степени дегидратации (по проценту потери массы тела), а также лабораторных параметров: общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (уровень креатинина, мочевины, С-реактивный белок), показателей кислотно-щелочного состояния (КЩС) – дефицита буферных оснований, а также сроков госпитализации от начала заболевания.

#### Статистический анализ

Статистическую обработку выполняли с использованием языка программирования Python и библиотек pandas, scipy, statsmodels, scikit-learn, matplotlib. Количественные показатели представлены медианой и межквартильным интервалом

[Q1; Q3], категориальные – абсолютными числами и долями (%). Сравнение трех этиологических групп выполняли с помощью критериев Краскела – Уоллиса (количественные) и  $\chi^2$  (категориальные), попарные сравнения – с поправкой Холма. Сравнение групп с ОПП и без ОПП проводили с использованием критериев Манна – Уитни и точного критерия Фишера. Логистическую регрессию применяли для оценки связи клинических факторов с ОПП, в том числе с поправкой на этиологию. Диагностическую эффективность биомаркеров оценивали ROC-анализом с расчетом AUC и оптимального порога по индексу Юдена. Корреляционный анализ выполняли методом Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клинико-лабораторная характеристика групп

При анализе клинических проявлений установлены значимые межгрупповые различия. РВИ характеризовалась наиболее выраженным диарейным синдромом: медиана максимальной кратности жидкого стула составила 10,0 [6,8; 10,2] эпизодов в сутки, что достоверно превышало показатели при COVID-19 (7,0 [5,0; 10,0]) и НВИ (5,0 [5,0; 7,0]),  $p < 0,001$ . Длительность диареи также была максимальной в группе ротавируса – 3,0 [3,0; 4,0] суток против 2,0 [1,0; 3,0] при COVID-19 и 2,0 [2,0; 3,0] при норовирусе,  $p < 0,001$ .

Рвотный синдром был наиболее выражен при НВИ и РВИ. Медиана максимальной кратности рвоты составила 7,0 [6,0; 20,0] при НВИ и 8,0 [3,0; 15,0] при РВИ, тогда как при COVID-19 этот показатель составил 0,0 [0,0; 1,0] (оба  $p$  Holm  $< 0,001$ ). Длительность рвоты также была выше в обеих группах по сравнению с COVID-19 (табл. 3).

Максимальная температура тела оказалась выше в группе COVID-19 – 38,6 [38,4; 39,0] °C, чем при РВИ (38,2 [37,5; 38,8] °C) и НВИ (37,7 [37,5; 38,0] °C),  $p < 0,001$ . Показатели КЩС также различались: наиболее выраженный метаболический ацидоз зарегистрирован при РВИ (медиана BE -5,0 [-8,4; -1,6] ммоль/л,  $\text{HCO}_3^-$  – 20,5 [17,5; 23,1] ммоль/л), тогда как при COVID-19 и НВИ нарушения КЩС были менее выраженными (табл. 3).

### Клинические предикторы остро́го повреждения почек

Частота риска развития ОПП различалась между этиологиями и составила 32,5% при COVID-19, 60,0% при РВИ и 52,0% при НВИ,  $p = 0,010$ .

Таблица 3. Показатели клинической тяжести течения по этиологии [таблица составлена авторами] / Indicators of clinical severity of the disease by etiology [table compiled by the authors]

Показатель	COVID-19	РВИ	НВИ	P глобальное
День болезни при поступлении, сутки	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-2,0]	0,570
Макс. эпизодов рвоты в сутки	0,0 [0,0-1,0]	8,0 [3,0-15,0]	7,0 [6,0-20,0]	$< 0,001$
Длительность рвоты, сутки	0,0 [0,0-1,0]	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [2,0-3,0]	$< 0,001$
Макс. температура, °C	38,6 [38,4-39,0]	38,2 [37,5-38,8]	37,7 [37,5-38,0]	$< 0,001$
Макс. эпизодов жидкого стула в сутки	7,0 [5,0-10,0]	10,0 [6,8-10,2]	5,0 [5,0-7,0]	$< 0,001$
Длительность диареи, сутки	2,0 [1,0-3,0]	3,0 [3,0-4,0]	2,0 [2,0-3,0]	$< 0,001$
pH крови	7,36 [7,33-7,40]	7,34 [7,30-7,38]	7,37 [7,32-7,40]	0,045
BE, ммоль/л	0,2 [-4,3-2,8]	-5,0 [-8,4-1,6]	-0,7 [-5,0-3,3]	$< 0,001$
$\text{HCO}_3^-$ , ммоль/л	24,3 [20,5-26,4]	20,5 [17,5-23,1]	23,2 [20,1-26,4]	0,001
Лактат, ммоль/л	1,7 [1,2-2,1]	1,4 [1,2-2,1]	1,7 [1,5-2,3]	0,598
Креатинин, мкмоль/л	30,0 [23,9-37,7]	39,5 [32,4-52,0]	35,6 [22,0-42,0]	0,001

Относительный риск развития ОПП при РВИ и НВИ по сравнению с COVID-19 составил ~2,0 ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий по частоте ОПП между группами РВИ и НВИ не обнаружено ( $p = 0,81$ ).

Наиболее значимым клиническим предиктором риска развития ОПП оказался более поздний день болезни при поступлении. В однофакторном анализе каждый дополнительный день амбулаторного лечения повышал риск развития ОПП в 1,63 раза ( $p = 0,004$ ). Длительность диареи также демонстрировала статистически значимую связь с ОПП в скорректированной модели: ОР 1,31 [1,00; 1,70],  $p = 0,049$ . При сравнении пациентов с повышенным и нормальным креатинином установлено, что дети с риском развития ОПП поступали в стационар на более поздних сроках заболевания (медиана 2,0 [1,0; 3,0] суток против 1,0 [1,0; 2,0] суток,  $p < 0,001$ ), имели более выраженные рвоту и диарею, а также более тяжелые нарушения КЩС: рН = 7,32 [7,29; 7,36] против 7,37 [7,35; 7,40], ВЕ -5,2 [-8,0; -1,4] против 0,5 [-1,8; 2,7] ммоль/л,  $\text{HCO}_3^-$  - 20,1 [17,0; 22,7] против 24,6 [22,3; 27,1] ммоль/л (все  $p < 0,001$ ). Уровень лактата также был выше в группе ОПП - 1,9 [1,6; 2,5] против 1,5 [1,2; 2,0] ммоль/л,  $p < 0,001$  (табл. 4).

Позднее поступление было связано с большей вероятностью нарушений КЩС в сторону метаболического ацидоза: каждый дополнительный день болезни увеличивал шансы снижения рН в 1,61 раза, низкого ВЕ - в 1,81 раза, низкого  $\text{HCO}_3^-$  - в 1,62 раза (все  $p < 0,01$ ). Более длительная рвота также ассоциировалась с ухудшением КЩС: ОР для низкого рН составил 1,69 [1,20; 2,38], для низкого ВЕ - 1,59 [1,13; 2,24]. Нарушения КЩС были тесно связаны с риском развития ОПП: снижение рН на 0,01 повышало шансы ОПП в 1,19 раза, снижение ВЕ на 1 ммоль/л - в 1,23 раза, а наличие любого отклонения КЩС ассоциировалось с увеличением риска ОПП в 5,6 раза.

**Диагностическая ценность мочевых биомаркеров**

Анализ мочевых биомаркеров выявил наиболее убедительные различия между группами с повышенным и нормальным креатинином для NGAL, KIM-1 и L-FABP (табл. 5). В общей когорте медиана NGAL у пациентов с ОПП составила 40,1 [29,5; 54,9] нг/мл против 5,8 [3,2; 16,4] нг/мл у пациентов без ОПП ( $p < 0,001$ ). Для KIM-1 соответствующие значения составили 0,404 [0,094; 0,568] нг/мл против 0,049 [0,022; 0,155] нг/мл ( $p < 0,001$ ). L-FABP также значимо повышался при ОПП: 3,928 [0,472; 5,119] нг/мл против 0,098 [0,028; 0,614] нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Таблица 5. Связь мочевых биомаркеров с уровнем креатинина [таблица составлена авторами] / Association of urinary biomarkers with creatinine levels [table compiled by the authors]

Биомаркер	Нормальный уровень креатинина	Повышенный уровень креатинина (> 35)	P
KIM-1, нг/мл	0,049 [0,022-0,155]	0,404 [0,094-0,568]	< 0,001
NGAL, нг/мл	5,8 [3,2-16,4]	40,1 [29,5-54,9]	< 0,001
ИЛ-1, пг/мл	1,430 [0,762-2,341]	1,559 [0,951-2,620]	0,250
L-FABP, нг/мл	0,098 [0,028-0,614]	3,928 [0,472-5,119]	< 0,001
KIM-1 выше ВГН	6 (7,1%)	40 (62,5%)	< 0,001
NGAL выше ВГН	8 (9,5%)	46 (71,9%)	< 0,001
L-FABP выше порога	6 (7,1%)	39 (60,9%)	< 0,001
ИЛ-1 выше порога	3 (3,9%)	2 (3,2%)	1,000

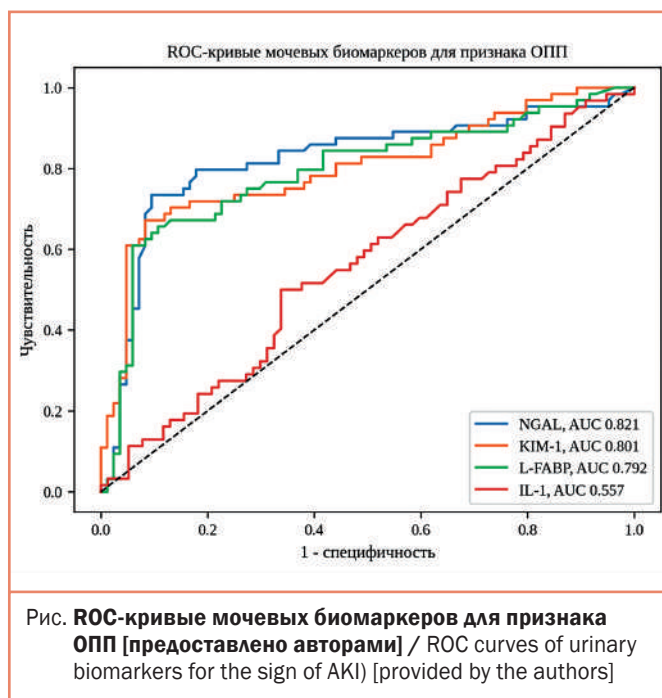


Таблица 4. Связь клинических симптомов и лабораторных показателей с уровнем креатинина [таблица составлена авторами] / Relationship between clinical symptoms and laboratory parameters and creatinine levels [table compiled by the authors]

Показатель	Нормальный уровень креатинина	Креатинин > 35	Cliff delta	P
День болезни при поступлении, сутки	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-3,0]	0,337	< 0,001
Макс. эпизодов рвоты в сутки	0,0 [0,0-5,0]	5,5 [1,0-10,0]	0,349	< 0,001
Длительность рвоты, сутки	0,0 [0,0-2,0]	2,0 [1,0-3,0]	0,379	< 0,001
Макс. температура, °C	38,5 [38,0-39,0]	38,5 [38,0-38,8]	-0,133	0,166
Макс. эпизодов жидкого стула в сутки	6,0 [5,0-9,0]	8,0 [5,8-10,0]	0,199	0,036
Длительность диареи, сутки	2,0 [1,0-3,0]	3,0 [2,0-3,2]	0,264	0,005
рН крови	7,37 [7,35-7,40]	7,32 [7,29-7,36]	-0,448	< 0,001
ВЕ, ммоль/л	0,5 [-1,8-2,7]	-5,2 [-8,0--1,4]	-0,522	< 0,001
$\text{HCO}_3^-$ , ммоль/л	24,6 [22,3-27,1]	20,1 [17,0-22,7]	-0,549	< 0,001
Лактат, ммоль/л	1,5 [1,2-2,0]	1,9 [1,6-2,5]	0,388	< 0,001

ИЛ-1 статистически значимых различий не продемонстрировал ( $p = 0,250$ ).

ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую эффективность NGAL: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,821 [0,746; 0,893]. Оптимальный пороговый уровень, рассчитанный по критерию Юдена, составил 32,00 нг/мл, что практически совпадает с лабораторной верхней границей нормы (32,14 нг/мл). Чувствительность NGAL при этом пороге составила 73,4%, специфичность – 90,5%, положительное прогностическое значение – 85,5%, отрицательное – 81,7%. KIM-1 показал AUC 0,801 [0,722; 0,875] с оптимальным порогом 0,311 нг/мл, чувствительностью 67,2% и специфичностью 91,7%. L-FABP продемонстрировал AUC 0,792 [0,710; 0,870] с порогом 3,529 нг/мл, чувствительностью 60,9% и специфичностью 94,0%. ИЛ-1 оказался близок к случайной классификации: AUC 0,557 [0,459; 0,655] (рис.).

#### **Связь биомаркеров с тяжестью течения заболевания**

При сравнении пациентов по уровню NGAL установлено, что повышение маркера ассоциировалось с более тяжелой степенью эксикоза и ацидозом по данным КЩС. У пациентов с NGAL выше порога медиана рН составила 7,33 [7,29; 7,36] против 7,37 [7,34; 7,40] ( $p < 0,001$ ), BE – 5,2 [-7,9; 0,9] против 0,6 [-3,0; 2,6] ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Аналогичные различия зарегистрированы для KIM-1: рН = 7,31 [7,29; 7,34] против 7,37 [7,35; 7,40], BE -7,3 [-8,2; -2,5] против 0,1 [-2,4; 2,8] ммоль/л (все  $p < 0,001$ ). При стратификации по уровню креатинина выявлены важные различия. В группе пациентов с нормальным креатинином повышение NGAL не сопровождалось значимыми изменениями КЩС (все  $p > 0,05$ ). В группе с ОПП различия по NGAL также нивелировались. Напротив, KIM-1 у пациентов с риском ОПП сохранял значимые различия по рН ( $p = 0,001$ ), BE ( $p < 0,001$ ) и  $\text{HCO}_3^-$  ( $p = 0,002$ ) между пациентами с повышенным и нормальным уровнем маркера. Это указывает на то, что KIM-1 является более поздним индикатором тяжести тубулярного повреждения при уже сформировавшемся ОПП.

#### **Корреляционный анализ**

Корреляционный анализ выявил наиболее сильные связи с уровнем креатинина для NGAL ( $\rho = 0,569$ ,  $p < 0,001$ ), KIM-1 ( $\rho = 0,489$ ,  $p < 0,001$ ) и L-FABP ( $\rho = 0,475$ ,  $p < 0,001$ ). KIM-1 также продемонстрировал выраженную обратную корреляцию с показателями КЩС: BE ( $\rho = -0,432$ ) и  $\text{HCO}_3^-$  ( $\rho = -0,414$ ).

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведенное исследование продемонстрировало, что частота возникновения ОПП при вирусных диареях у детей раннего возраста, его патогенетические механизмы и биомаркерный профиль существенно различаются в зависимости от этиологии заболевания. Полученные нами данные о частоте ОПП при РВИ (60%) и НВИ (52%) сходятся с результатами мировых исследователей, отмечающих высокую частоту ренальных осложнений при острых кишечных инфекциях [3]. При COVID-19 отмечена более низкая частота ОПП (32,5%), что, вероятно, было связано с дополнительной, помимо общепринятой патогенетической и симптоматической, этиотропной противовирусной терапией рекомбинантным интерфероном- $\alpha$ -2b (Виферон®) в форме свечей всем детям данной группы согласно «Клиническому протоколу лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы»

(2021). Благодаря иммуномодулирующему и антипролиферативному действию, введение экзогенного интерферона (Виферон®) позволяет восполнить дефицит эндогенных интерферонов I типа, вызванный вирусом SARS-CoV-2, ограничить репликацию вируса, снизить выраженность системного воспаления и модулировать активность ренин-ангиотензиновой системы через регуляцию экспрессии ACE2 и в результате уменьшить длительность заболевания и степень дегидратации [19].

Ключевым результатом работы является выявление этиологически обусловленных различий в клинических предикторах и особенностей ответа биомаркеров. При РВИ наблюдался наиболее выраженный диарейный синдром, что было достоверно выше, чем при COVID-19 и НВИ. Эти данные согласуются с результатами отечественных и зарубежных исследований, подтверждающих, что ротавирус является ведущей причиной тяжелых гастроэнтеритов у детей раннего возраста, сопровождающихся значительной потерей жидкости и электролитов [1, 3]. Также важным фактором являлся более длительный госпитальный период без адекватной терапии. Каждый дополнительный день амбулаторного лечения повышал риск ОПП в 1,65 раза, а при поступлении на третьи сутки и позже этот риск возрастал более чем в 3 раза. Эти данные демонстрируют важную роль своевременной регидратационной терапии в профилактике почечных осложнений при вирусных диареях у детей. НВИ, напротив, сопровождалась более выраженной рвотой – медиана максимальной кратности рвоты составила 7,0 [6,0; 20,0] эпизода в сутки. При COVID-19 рвота регистрировалась значительно реже, а в клинических проявлениях преобладала фебрильная лихорадка, что может отражать более выраженную системную воспалительную реакцию при этой инфекции, несмотря на менее выраженную дегидратацию, что, вероятно, связано с особенностями патогенеза COVID-19 с развитием цитокинового шторма [20].

Метаболический ацидоз оказался не только маркером тяжести дегидратации, но и мощным предиктором ОПП. Наличие любого отклонения КЩС ассоциировалось с увеличением риска повреждения почек в 5,6 раза. При этом наиболее выраженные нарушения КЩС зарегистрированы при РВИ, что объясняется значительными потерями электролитов с жидким стулом.

Наши данные подтверждают, что NGAL является наиболее ранним и чувствительным маркером риска ОПП (AUC 0,821) [21]. Оптимальный пороговый уровень, определенный в нашем исследовании (32,0 нг/мл), практически совпадает с лабораторной верхней границей нормы, что позволяет использовать его в рутинной клинической практике. Высокая специфичность NGAL (90,5%) делает его важным маркером для подтверждения диагноза ОПП, а чувствительность (73,4%) – для раннего скрининга пациентов группы риска. Эти данные согласуются с результатами метаанализов, подтверждающих высокую прогностическую ценность NGAL при ОПП у детей [21].

KIM-1 показал несколько более низкую диагностическую эффективность (AUC 0,801) и оптимальный порог 0,311 нг/мл, однако при стратифицированном анализе KIM-1 сохранял значимую связь с показателями КЩС внутри группы пациентов с уже повышенным креатинином. Это позволяет рассматривать KIM-1 как маркер верификации тяжести тубулярного повреждения, а не раннего риска. Учитывая механизм экспрессии KIM-1 на апикальной мембране проксимальных канальцев только после ишемического или токсического повреждения и повышение до максимальной концентраций

через 12–24 часа [22], он отражает уже состоявшееся тубулярное повреждение, что подтверждает его роль верификационного, а не предиктивного маркера.

L-FABP также продемонстрировал диагностическую ценность (AUC 0,792), однако его чувствительность (60,9%) уступает NGAL. L-FABP отражает оксидативный стресс и избыток свободных жирных кислот в проксимальных канальцах [13], что объясняет его повышение при различных формах ОПП, но не позволяет рассматривать его как наиболее чувствительный маркер. Отсутствие значимого повышения ИЛ-1 в нашем исследовании (AUC 0,557) может быть связано как с методологическими особенностями, так и с его ролью преимущественно в инициации воспаления, а не в ишемическом повреждении. Важно подчеркнуть, что ни один из исследованных биомаркеров не обладает абсолютной специфичностью и их наибольшая ценность достигается при комплексном применении [3].

Особый интерес представляют данные о различиях в биомаркерном профиле при разных этиологиях. При НВИ уровень КИМ-1 и L-FABP был ниже, чем при РВИ и COVID-19, что, вероятно, связано с меньшей выраженностью тубулярного компонента повреждения и преобладанием преренального механизма ОПП при НВИ вследствие быстрой гиповолемии.

Выявленную нами связь между изменениями КЩС и уровнем КИМ-1 ( $\rho = -0,432$  для BE), предположительно, можно использовать как метод оценки риска развития ОПП. В экспериментальной работе Bugariski и соавт. (2021) показано, что метаболический ацидоз индуцирует изменения в метаболизме NAD и липидов, что приводит к острому тубулярному повреждению [23]. Полученные нами данные подтверждают этот механизм патогенеза – у пациентов с наиболее выраженным ацидозом (BE ниже порога) уровень КИМ-1 был максимальным, а риск ОПП возрастал в 8,75 раза. Полученные результаты могут быть использованы для персонализированного ведения пациентов в зависимости от этиологии диареи.

**Ограничения исследования.** Ограничениями работы являются относительно небольшой размер выборки в группе НВИ, а также отсутствие долгосрочного наблюдения за пациентами для оценки исходов и возможной хронизации процесса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует этиологическую гетерогенность ОПП при вирусных диареях у детей раннего возраста. NGAL является наиболее информативным ранним маркером риска ОПП, тогда как КИМ-1 позволяет верифицировать тяжесть почечного повреждения. L-FABP также значительно повышается при ОПП, однако его диагностическая ценность уступает NGAL. Определение ИЛ-1 в моче у детей раннего возраста малоинформативно для диагностики ОПП при вирусных диареях. Ключевым клиническим предиктором более тяжелого течения с развитием ОПП выступает срок госпитализации, что демонстрирует важность своевременного начала регидратационной терапии. Полученные результаты могут быть использованы для персонализированного ведения пациентов в зависимости от этиологии диареи. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

## Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

**Исследование выполнено при финансовой поддержке** Автономной некоммерческой организации «Объединение выпускников и друзей МАНПО» (Договор № 02/24-Г-НИР от 5 августа 2024 г.). Спонсор не участвовал в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в написании статьи и принятии решения о ее публикации.

**Financial support:** This study was supported by the Autonomous Non-Commercial Organization "Association of Graduates and Friends of the International Academy of Postgraduate Education" (Agreement No. 02/24-G-NIR dated August 5, 2024). The sponsor did not participate in the study design, data collection, analysis, or interpretation, or in the writing of the article or the decision to publish it.

## Литература/References

- World Health Organization. Diarrhoeal disease. Rotavirus infection 2018. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd\\_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/19-who-surveillanceavaccinepreventable-19-rotavirus-russianr1.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/19-who-surveillanceavaccinepreventable-19-rotavirus-russianr1.pdf).
- Самитова Э. Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022; 21 (5): 38–48. Samitova E. R. Clinical and Epidemiological Features of COVID-19 in Children in Moscow in 2020–2022. Epidemiologia i vaksino profilaktika. 2022; 21 (5): 38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/20733046-2022-21-5-38-48>.
- Мазанкова Л. Н., Лузан П. Ю. Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек на фоне вирусных диарей различной этиологии у детей (литературный обзор). Детские инфекции. 2023; 22 (3): 55–61. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61. Mazankova L. N., Luzan P. Y. Early diagnosis and predicting of acute kidney injury in children with viral gastroenteritis of various agents (Literature review). Detskie infektsii. 2023; 22 (3): 55–61. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61.
- Bradshaw C., Han J., Chertow G. M., et al. Acute Kidney Injury in Children Hospitalized With Diarrheal Illness in the United States. Hosp Pediatr. 2019; 9 (12): 933–941. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0220.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012.2.1.138.
- Khawaja A. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Nephron Clin Pract. 2012; 120: c179–c184. DOI: 10.1159/000339789.
- Sutherland S. M., Byrnes J. J., Kothari M., et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10 (4): 554–561. DOI: 10.2215/CJN.01900214.
- Bazargani B., Ataei N., Hosseini M., et al. New Biomarkers in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Children. Avicenna J Med Biotechnol. 2022; 14 (4): 264–269.
- Nguyen M. T., Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Pediatr Nephrol. 2008; 23 (12): 2151–2157. DOI: 10.1007/s00467-007-0470-x.
- Singhal N., Kumar S., Saha A., et al. Bedside biomarkers in pediatric cardio renal injuries in emergency. Int J Crit Illn Inj Sci. 2014; 4 (3): 238–246. DOI: 10.4103/2229-5151.141457.
- Ganda I. J., Lihawa N., Utiarahman S., et al. Kidney injury molecule type-1, interleukin-18, and insulin-like growth factor binding protein 7 levels in urine to predict acute kidney injury in pediatric sepsis. Front Pediatr. 2022; 10: 1024713. DOI: 10.3389/fped.2022.1024713.
- Bennett M. R., Nehus E., Haffner C., et al. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. Pediatr Nephrol. 2015; 30 (4): 677–685. DOI: 10.1007/s00467-014-2989-y.
- Yamamoto T., Noiri E., Ono Y., et al. Renal L-type fatty acidbinding protein in acute ischemic injury. J Am Soc Nephrol. 2007; 18 (11): 2894–2902. DOI: 10.1681/ASN.2007010097.
- Yokoyama T., Kamijo-Ikemori A., Sugaya T., et al. Urinary excretion of liver type fatty acid-binding protein accurately reflects the degree

- of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol.* 2009; 174 (6): 2096-2106. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080780.
15. Liang X. L., Liu S. X., Chen Y. H., Yan L. J., Li H., Xuan H. J., Liang Y. Z., Shi W. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers.* 2010; 15 (4): 332-9. DOI: 10.3109/13547501003706558. PMID: 20233133.
  16. Rivetti G., Gizzone P., Petrone D., et al. Acute Kidney Injury in Children: A Focus for the General Pediatrician. *Children (Basel).* 2024; 11 (8): 1004. DOI: 10.3390/children11081004.
  17. Kellum J. A., Lameire N., KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, Evaluation, and Management of Acute Kidney Injury: A KDIGO Summary (Part 1). *Crit Care.* 2013; 17 (1): 204. DOI: 10.1186/cc11454.
  18. Парфенчик И. В. Поражение почек у детей с тяжелыми формами острых кишечных инфекций. *Журнал ГрГМУ.* 2018; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-u-detey-s-tyazhelyimi-formami-ostryh-kishechnyh-infektsiy>.
  - Parfenchik I. V. Kidney damage in children with severe forms of acute intestinal infections *Journal of GrGMU.* 2018; 3. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-u-detey-s-tyazhelyimi-formami-ostryh-kishechnyh-infektsiy>.
  19. Deep A., Bansal M., Ricci Z. Acute kidney injury and special considerations during renal replacement therapy in children with coronavirus disease-19: perspective from the critical care nephrology section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care. *Blood Purification.* 2021; 50 (2): 150-160. DOI: 10.1159/000509677.
  20. Armaly Z., Kinaneh S., Skorecki K. Renal manifestations of Covid-19: physiology and pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine.* 2021; 10 (6): 1216. DOI: 10.3390/jcm10061216.
  21. Goldstein S. L., Krallman K. A., Roy J. P., et al. Derivation and validation of an optimal neutrophil gelatinase-associated lipocalin cutoff to predict stage 2/3 acute kidney injury (AKI) in critically ill children. *Kidney International Reports.* 2024; 9 (8): 2443-2452. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.05.010.
  22. Vaidya V. S., Ozer J. S., Dieterle F., et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nature Biotechnology.* 2010; 28 (5): 478-485. DOI: 10.1038/nbt.1623.
  23. Bugarski M., Ghazi S., Polesel M., et al. Changes in NAD and lipid metabolism drive acidosis-induced acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2021; 32 (2): 342-356. DOI: 10.1681/ASN.2020071003.

#### Сведения об авторах:

**Савинкова Полина Юрьевна**, педиатр, аспирант кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [polinkaluzan@yandex.ru](mailto:polinkaluzan@yandex.ru)

**Пшеничная Наталья Юрьевна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; заведующая кафедрой инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; профессор кафедры инфекционных болезней, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический

институт имени М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; [pshenichnaya@cmd.su](mailto:pshenichnaya@cmd.su)

**Тучкова Светлана Николаевна**, младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; младший научный сотрудник отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2; [svetlana.tuch1998@gmail.com](mailto:svetlana.tuch1998@gmail.com)

**Мазанкова Людмила Николаевна**, заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

#### Information about the authors:

**Polina Yu. Savinkova**, Pediatrician, PhD student of the Department of Children's Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; [polinkaluzan@yandex.ru](mailto:polinkaluzan@yandex.ru)

**Natalia Yu. Pshenichnaya**, Deputy Director for Clinical and Analytical Work, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; Professor, Department of Infectious Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; [pshenichnaya@cmd.su](mailto:pshenichnaya@cmd.su)

**Svetlana N. Tuchkova**, Junior Researcher, Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; Junior Researcher, Department of Pharmacogenetics and Personalized Therapy, Center for World-Class Genomic Research "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy", Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 2 Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia; [svetlana.tuch1998@gmail.com](mailto:svetlana.tuch1998@gmail.com)

**Lyudmila N. Mazankova**, Honored Doctor of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

Поступила/Received 03.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 30.03.2026

Принята в печать/Accepted 01.04.2026