

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Байко С.В., 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-8-13  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-8-13>

С.В. Байко

## КЛЮЧЕВЫЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПОСТДИАРЕЙНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск,  
Республика Беларусь, г. Минск



Гемолитико-уремический синдром (ГУС) остается одной из наиболее частых причин острого почечного повреждения с различными исходами заболевания у детей раннего возраста. Цель исследования: выявить предикторы неблагоприятного исхода постдиарейного ГУС (ГУС Д+) у детей в остром периоде заболевания и их прогностическую значимость. Материалы и методы исследования: исследование включало 124 ребенка, перенесших ГУС Д+ с катамнезом не менее 1 года после дебюта заболевания, а также со сформировавшейся терминальной почечной недостаточностью (тХПН) и умерших за период 2005–2014 гг. Выделены группы с благоприятным (n=67, катамнез 4,5 года (3,7; 6,9) и неблагоприятным (n=57, катамнез 4,5 года (3,8; 5,7) исходом. Результаты: на основании многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми прогностическими факторами развития отдаленных нежелательных последствий ГУС Д+ в дебюте заболевания выступают лейкоцитоз более  $20 \cdot 10^9/\text{л}$  (отношение шансов (ОШ) 5,2 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–16,8), p=0,004) и превышение верхней границы нормы АлАТ более чем в 3,5 раза (ОШ 3,5 (95% ДИ 1,1–11,5), p=0,033) при поступлении в диализный центр, длительность анурии более 8 сут (ОШ 3,6 (95% ДИ 1,1–12), p=0,033). Рассчитана прогностическая вероятность при различных комбинациях предикторов исхода: при лейкоцитозе менее  $20 \cdot 10^9/\text{л}$  и превышении АлАТ верхней границы нормы менее чем в 3,5 раза, длительности анурии менее 8 сут вероятность развития неблагоприятных исходов составляет  $16 \pm 5\%$ , а при превышении значений трех этих параметров –  $93 \pm 4\%$ . Заключение: если выраженность лейкоцитоза и длительность анурии ранее описаны в литературе как предикторы неблагоприятного исхода ГУС Д+, то прогностическая значимость степени повышения АлАТ доказана впервые.

**Ключевые слова:** постдиарейный гемолитико-уремический синдром, дети, факторы риска неблагоприятного исхода, лейкоцитоз, анурия, аланинаминотрансфераза.

**Цит.:** С.В. Байко. Ключевые предикторы неблагоприятного исхода постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей. Педиатрия. 2019; 98 (5): 8–13.

S.V. Baiko

## KEY PREDICTORS OF ADVERSE OUTCOME OF POST-DIARRHEAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN CHILDREN

1<sup>st</sup> Department of Pediatric Diseases, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Hemolytic-uremic syndrome (HUS) remains one of the most common causes of acute renal damage with different outcomes in young children. Objective of the research: to identify predictors of an adverse outcome of post-diarrheal HUS (HUS D+) in children in the acute period of the disease and their prognostic significance. Materials and methods: the study included 124 children who had HUS D+ with at least 1 year catamnesis after the onset of the disease, with formed terminal renal failure

### Контактная информация:

Байко Сергей Валерьевич – д.м.н., доц. 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета  
Адрес: Беларусь, 220020, г. Минск,  
ул. Нарочанская, 17  
Тел.: (7517) 250-37-61, Е-mail: baiko@yandex.ru  
Статья поступила 24.07.19,  
принята к печати 20.09.19.

### Contact Information:

Bayko Sergey Valerievich – MD., associate prof.  
of 1<sup>st</sup> Department of Pediatric Diseases,  
Belarusian State Medical University  
Address: Belarus, 220020, Minsk,  
Narochanskaya str., 17  
Tel.: (7517) 250-37-61, E-mail: baiko@yandex.ru  
Received on Jul. 24, 2019,  
submitted for publication on Sep. 20, 2019.

(tRF), and died in 2005–2014. Patients were divided into groups with a favorable ( $n=67$ , 4,5 years (3,7; 6,9) of catamnesis), and adverse ( $n=57$ , 4,5 years (3,8; 5,7) of catamnesis) outcomes. Results: based on multivariate regression analysis, it was found that the most significant prognostic factors for the development of long-term adverse outcomes of HUS D + in the onset of the disease are leukocytosis of more than  $20 \cdot 10^9/l$  (odds ratio (OR) 5,2 (95% confidence interval (CI) 1,8–16,8),  $p=0,004$ ) and exceeding ALAT norm upper limit by more than 3,5 times (OR 3,5 (95% CI 1,1–11,5),  $p=0,033$ ) when entering the dialysis center, anuria duration more than 8 days (OR 3,6 (95% CI 1,1–12),  $p=0,033$ ). The prognostic probability was calculated for various combinations of outcome predictors: with leukocytosis less than  $20 \cdot 10^9/l$  and exceeding the upper limit of ALAT norm by less than 3,5 times, anuria duration less than 8 days, the probability of developing adverse outcomes is  $16\pm5\%$ , and when exceeding the values of these three parameters –  $93\pm4\%$ . Conclusion: the severity of leukocytosis and the duration of anuria were previously described in the literature as predictors of HUS D+ unfavorable outcome, but the prognostic significance of ALAT increase degree was proved for the first time.

**Keywords:** post-diarrheal hemolytic-uremic syndrome, children, risk factors for adverse outcome, leukocytosis, anuria, alanine aminotransferase.

**Quote:** S.V. Baiko. Key predictors of adverse outcome of post-diarrheal hemolytic-uremic syndrome in children. *Pediatrics*. 2019; 98 (5): 8–13.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) остается одной из наиболее частых причин острого почечного повреждения (ОПП) у детей раннего возраста. ГУС – это клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую неиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению и ОПП.

В зависимости от этиологического фактора ГУС классифицируют на [1, 2]:

1) типичный или постдиарейный (ГУС Д +), ассоциированный с диареей и шигатоксином энтерогеморрагических штаммов *E. coli* и крайне редко *Shigella dysenteriae* I типа, составляет 90–95% от всех случаев ГУС;

2) другие формы, не связанные с диареей (ГУС Д –), включают: вызванный *Streptococcus pneumoniae*; атипичный, обусловленный генетическими дефектами белков системы комплемента; вторичный, осложняющий различные заболевания и состояния; кобаламин-С-дефицитный (метилмалоновая ацидурия) [2–4].

После перенесенного ГУС в 90–95% случаях происходит восстановление функции почек, однако у 20–50% детей сохраняются или возникают различные осложнения: артериальная гипертензия (АГ), протеинурия (ПУ), микроальбуминурия (МАУ), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которое может прогрессировать до терминальной почечной недостаточности (тХПН) [5–9].

Большое количество исследований посвящено поиску ранних предикторов неблагоприятного исхода ГУС, к которым относят: наличие и длительность прудромального периода, анурии и диализа; возраст ребенка; степень выраженности лейкоцитоза, колита, АГ; сезон дебюта заболевания; потребность в переливании свежезамороженной плазмы и др. [5, 10–20]. Противоречивость результатов данных работ связана с проведением их в различные временные отрезки, малочисленностью групп (в большинстве случаев), отсутствием единого подхода к интерпретации исходов и некоторых исследуемых факторов, различны-

ми сроками наблюдения и долями выбывших из исследования пациентов.

Цель исследования – выявить предикторы неблагоприятного исхода постдиарейного ГУС и их прогностическую значимость у детей в остром периоде заболевания.

#### Материалы и методы исследования

С целью подготовки к исследованию проведен анализ карт стационарного пациента 218 детей, перенесших ГУС с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2014 г. (10 лет) и получавших лечение в Республиканском центре детской нефрологии и заместительной почечной терапии (2-я городская детская клиническая больница г. Минска).

Диагноз «ГУС» выставляли при наличии неиммунной острой гемолитической анемии (Кумбс-отрицательной), тромбоцитопении (уровень тромбоцитов ниже  $150 \cdot 10^9/l$  или снижение более чем на 25% от исходного) и ОПП (повышение уровня креатинина выше верхней границы возрастной нормы).

Всем детям с восстановившейся функцией почек после ГУС Д + были разосланы приглашения для повторной госпитализации в стационар с целью детального изучения долгосрочных осложнений ранее перенесенного заболевания. С 1 января 2013 г. по 31 декабря 2015 г. повторное обследование проведено 155 детям, из которых 124 ребенка соответствовали критериям включения: ГУС Д +, включая умерших и со сформировавшейся тХПН (на 31.12.2014), катамнез заболевания не менее 1 года.

Неблагоприятные исходы ГУС подразделяли на тяжелые (смерть и тХПН) и умеренно тяжелые (наличие ПУ и/или МАУ и/или АГ и/или снижение СКФ).

Наличие ПУ определяли при потере белка с мочой  $>96 \text{ mg/m}^2/\text{сут}$  или соотношении белок/креатинин разовой мочи  $>200 \text{ mg/g}$ , МАУ – при потере альбумина с мочой  $>30 \text{ mg}/\text{сут}$  или соотношении альбумин/креатинин разовой мочи  $>30 \text{ mg/g}$  [21]. АГ диагностировали при превышении систолического и/или диастолического артериального давления (АД) выше

Таблица 1

## Характеристика детей в катамнезе ГУС Д +, % (абс.)

Параметры	Группы		р ( $\chi^2$ Пирсона)
	1-я (n=67)	2-я (n=57)	
Возраст на момент дебюта ГУС, годы:			
<1	27 (18)	33 (19)	0,43
<2	58 (39)	65 (37)	0,45
<5	85 (57)	98 (56)	0,024
Пол: мужской	52 (35)	53 (30)	0,96
Катамнез заболевания, годы*:			
1–1,99	10 (7)	10 (5)	0,82
2–4,99	45 (30)	60 (30)	0,61
5 и более	45 (30)	30 (15)	0,15

\*Не включены данные умерших детей и со сформировавшейся тХПН.

95-го перцентиля для данного возраста, пола и длины тела в профиле АД [22] и/или при превышении средних значений АД при суточном мониторировании АД [23]. СКФ рассчитывали с использованием «bedside» формулы Шварца (рСКФ) и считали сниженной при рСКФ<90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [24].

Проведение исследования одобрено этическим комитетом 2-й городской детской клинической больницы г. Минска.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10, пакета R (Version 3.4.4). Проведена проверка соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова. Для количественных значений с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), применяли параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента). При распределении количественных признаков, отличных от нормального, рассчитывали медиану и квартилы (Me; P25; P75) и использовали непараметрические методы сравнения (U-критерий Манна–Уитни). Для сопоставления двух групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали  $\chi^2$  Пирсона.

Перед проведением многофакторного анализа для количественных переменных был выполнен ROC-анализ с целью выявления значения на кривой, выше (ниже) которого распределяются шансы неблагоприятного исхода. Полученные бинарные переменные далее использовали в многофакторном анализе [25, 26], который проводили с помощью модели логисти-

ческой регрессии. В предварительную модель включали факторы, которые проявили статистическую значимость или тенденцию в однофакторном анализе. Далее модель редуцировали с помощью алгоритма пошагового исключения на базе критерия AIC [27]. Для окончательной модели рассчитывали отношение шансов (ОШ) и доверительные интервалы ОШ. На основе результатов многофакторного анализа была предложена модель, рассчитаны характеристики ее производительности, проведены внутренняя валидация методом бутстрата и внешняя валидация [28]. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Частота развития нежелательных последствий ГУС Д + выявлена у 46% пациентов (тяжелых: смерть и тХПН – 5,7%; умеренно тяжелых – 40,3%: ПУ – 12,4%, МАУ – 15,8%, АГ – 36,8% и снижение СКФ – 9,4%).

После установления вариантов и частоты осложнений ГУС для поиска предикторов неблагоприятного исхода ГУС все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – с благоприятным исходом, 2-я – с неблагоприятным исходом. Группы пациентов сопоставимы по возрасту и полу в дебюте ГУС, длительности катамнеза заболевания. Возраст большинства детей с неблагоприятным исходом в дебюте заболевания был менее 5 лет (табл. 1).

При анализе большого количества факторов, подробно описанных в статье С.В. Байко и соавт. [29], – клинических, лабораторных и лечебных – выделены статистически и клинически зна-

Таблица 2

## Однофакторный анализ предикторов неблагоприятного исхода ГУС Д +

Параметры	Группы		р
	1-я (n=67)	2-я (n=57)	
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ , Me (LQ; UQ)	13,8 (10,5; 17,9)	18,6 (13,6; 24,5)	<0,001 <sup>1</sup>
Длительность анурии, дни, Me (LQ; UQ)	3 (0; 8)	9 (5; 14)	<0,001 <sup>1</sup>
Превышение верхней границы нормы АлАТ, разы, Me (LQ; UQ)	1,7 (0,7; 3,1)	3,8 (1,6; 6,5)	<0,001 <sup>1</sup>
Поражение ЦНС, % (абс.)	6,0 (4)	30,4 (17/56)	<0,001 <sup>2</sup>
Диализ, % (абс.)	59,7 (40)	84,2 (48)	0,005 <sup>2</sup>
ИВЛ, % (абс.)	11,9 (8)	35,1 (20)	0,004 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> U-критерий Манна–Уитни, <sup>2</sup>  $\chi^2$  Пирсона.

Таблица 3

## Уровень прогностической значимости факторов неблагоприятного исхода ГУС Д +, Me (LQ; UQ)

Показатели	Уровень	Чувствительность, (95% ДИ)	Специфичность, (95% ДИ)	AUC (95% ДИ)
Лейкоцитоз, · 10 <sup>9</sup> /л	>20	0,45 (0,32–0,57)	0,91 (0,83–0,97)	0,7 (0,6–0,79)
Длительность анурии, дни	>8	0,54 (0,4–0,67)	0,84 (0,75–0,93)	0,73 (0,64–0,82)
Превышение верхней границы нормы АлАТ, разы	>3,5	0,57 (0,41–0,72)	0,86 (0,77–0,94)	0,71 (0,6–0,81)

чимые критерии, которые могут выступать предикторами неблагоприятного исхода ГУС Д + (табл. 2).

Выполнен ROC-анализ количественных показателей для определения уровня значимости факторов неблагоприятного исхода ГУС (табл. 3).

Таким образом, на основании однофакторного анализа нами выявлены следующие прогностические факторы неблагоприятного исхода ГУС Д + в остром периоде заболевания: анурия, степень повышения аланинаминотрансферазы (АлАт) и лейкоцитов крови, наличие потребности в диализе и ИВЛ, поражение ЦНС [29, 30].

Одним из наиболее важных предикторов, определяющих прогноз и отражающих тяжесть почечного повреждения в острой фазе ГУС, является анурия. Ее продолжительность 5–14 сут [15, 18, 31, 32], а по некоторым данным, более 10 сут [31, 33], ассоциирована с неблагоприятным исходом заболевания. Потребность в диализе [8, 10, 15, 19, 34], тяжесть почечных повреждений, по данным нефрбиопсии, [35] и снижение эффективного почечного плазмотока [11] также относят к неблагоприятным прогностическим факторам. У пациентов редко восстанавливается функция почек при длительности диализа более 4 недель [8]. Высокие уровни гематокрита, лейкоцитоз и дегидратация в некоторых исследованиях [8, 36, 37] ассоциированы с плохим исходом. В ряде работ обнаружена взаимосвязь между возрастом детей в дебюте ГУС и его долгосрочным прогнозом [19, 32, 38], однако в других публикациях она не прослеживается [8].

Все показатели (табл. 2), которые проявили статистическую значимость в однофакторном анализе, были включены в многофакторный

анализ как предикторы с целью определения совместного влияния на исход.

Далее модель редуцировали с помощью алгоритма пошагового исключения («backward stepwise») на базе критерия ВIC для предотвращения переобучения модели [27]. Для окончательной модели рассчитано отношение шансов как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии. Доверительные интервалы для ОШ находили так же как экспоненциальное преобразование соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии (табл. 4).

Проведены процедуры внутренней и внешней валидации полученной модели с целью оценки ее производительности (пригодности для прогноза), которая включает два аспекта: 1) калибрование для предотвращения переобучения и смешения; 2) определение дискриминационной мощности.

Для внутренней валидации применили бутстрэпинг (с 500 повторами) как наиболее эффективную процедуру, позволяющую проверить все аспекты разработки модели, включая выбор переменных [39].

Для проведения внешней валидации были использованы данные 26 новых пациентов, которые перенесли ГУС Д + в 2016 г. и повторно обследованы через 1 год и более после выписки из стационара.

С помощью Dxy-статистики оценили, насколько хорошо данные согласуются с моделью. Чем ближе Dxy к 1, тем лучше согласованность данных с моделью (табл. 5) [28].

D-статистика (индекс дискриминации) характеризует способность модели различать группы благоприятного и неблагоприятного прогноза. Модель без дискриминационной

Таблица 4

## Результаты регрессионного анализа факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом ГУС Д +

Факторы	Модель				
	предварительная		окончательная		
	β	p	β	OШ (95% ДИ)	p
Лейкоциты >20 · 10 <sup>9</sup> /л	1,7	0,004	1,7	5,2 (1,8–16,8)	0,004
Длительность анурии >8 дней	1,2	0,074	1,3	3,6 (1,1–12,0)	0,033
Превышение верхней границы нормы АлАТ >3,5 раза	1,4	0,035	1,3	3,5 (1,1–11,5)	0,033
Поражение ЦНС	0,9	0,32		–	
Диализ	0,5	0,60		–	
ИВЛ	-0,2	0,81		–	

Таблица 5

## Результаты внутренней и внешней валидации и калибрования модели

Валидация	Метод статистического анализа					Z-Тест Шпигельхалтера
	Dxy	D	U	S	оценка Брира	
Внутренняя (бутстррап)	0,6	0,29	0,01	0,92	0,18	0,998
Внешняя (n=26)	0,57	0,35	-0,07	0,94	0,16	0,708

Таблица 6

## Прогностические вероятности неблагоприятного исхода ГУС Д + у детей

Предикторы			Процент развития неблагоприятного исхода, m±SD	
лейкоциты, · 10 <sup>9</sup> /л	анурия, дни	превышение верхней границы нормы АлАТ, разы	исходная модель	калиброванная модель
≤20	0–8	≤3,5	16±5	16±5
≤20	0–8	>3,5	41±14	47±14
≤20	>8	≤3,5	41±15	48±15
≤20	>8	>3,5	71±11	70±11
>20	0–8	≤3,5	51±13	54±13
>20	0–8	>3,5	78±12	75±12
>20	>8	≤3,5	79±12	76±12
>20	>8	>3,5	93±4	93±4

способности будет давать значение, близкое к 0, для D-статистики, увеличение значений D-статистики указывает на большее разделение групп прогноза (табл. 5).

Определен индекс ненадежности U между калиброванной моделью и исходной. Значения, близкие к 0, интерпретируются как хорошее общее согласие модели с данными (табл. 5).

Оценка Брира (Brier score) – аккуратность вероятностного прогноза, чем ближе она к 0, тем лучше калиброван прогноз модели, – представляет собой квадрат разности в наблюдаемой и рассчитанной вероятности наступления неблагоприятного исхода (табл. 5).

Также для анализа аккуратности калибровки использовали Z-тест Шпигельхалтера [40],  $p<0,05$  интерпретируется как полное рассогласование в прогнозе (табл. 5).

Результаты внутренней и внешней валидации, а также калибрования модели приведены в табл. 5.

Калибровочный уклон (S) использовали для оценки степени согласия между наблюдаемыми и прогнозируемыми рисками развития неблагоприятного исхода (табл. 5). Значение калибровочного уклона, близкое к 1, предполагает хорошее общее согласие модели с данными (отсутствие ее смещения).

По результатам моделирования рассчитаны прогностические вероятности при различных комбинациях предикторов исхода (табл. 6).

Таким образом, на основании многофакторного регрессионного анализа установлено, что ключевыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода ГУС Д + у детей выступают: лейкоцитоз более  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ , длительность анурии более 8 сут и превышение АлАТ верхней границы нормы более чем в 3,5 раза. При лейкоцитозе менее  $20 \cdot 10^9/\text{л}$  и превышении АлАТ

верхней границы нормы менее чем в 3,5 раза при поступлении в диализный центр, длительности анурии менее 8 сут вероятность развития неблагоприятных исходов составляет  $16\pm5\%$ , а при превышении пороговых значений всех трех этих параметров –  $93\pm4\%$ .

## Заключение

В нашем исследовании на основании многофакторного анализа на достаточно большой выборке ( $n=124$ ) определены предикторы неблагоприятного исхода ГУС Д + у детей в остром периоде заболевания: лейкоцитоз более  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ , длительность анурии более 8 сут и превышение АлАТ верхней границы нормы более чем в 3,5 раза. Описаны прогностические вероятности развития такого исхода в зависимости от сочетания представленных выше предикторов. Если выраженная степень лейкоцитоза и длительность анурии ранее описаны в литературе как предикторы неблагоприятного исхода ГУС Д + [8, 15, 18, 31, 32, 33, 37], то прогностическая значимость степени повышения АлАТ доказана впервые. Полученные результаты позволяют выделять группы детей низкого, среднего и высокого риска развития долгосрочных осложнений ГУС Д + по истечении острого периода заболевания и на основании этого индивидуализировать дальнейшее наблюдение и лечение ребенка.

**Финансирование:** исследование проведено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь, номер госрегистрации 20130719 от 23.05.2013.

**Конфликт интересов:** конфликт интересов отсутствует.

**Благодарность:** автор выражает признательность О.В. Краско за помощь в статистической обработке результатов.

## Литература

1. Байко С.В. Гемолитико-уреомический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 1). Нефрология и дialis. 2007; 9 (4): 370–377.
2. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, Van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Frémeaux-Bacchi V. Aninternational consensus approach to the management of a typical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr. Nephrol. 2016; 31 (1): 15–39.
3. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уреомического синдрома. Нефрология и дialis. 2015; 17 (3): 242–264.
4. Цыгин А.Н., Ващурин Т.В., Маргасева Т.В., Ананьин П.В., Мазо А.М., Пушкин А.А., Савостьянов К.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уреомическим синдромом. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (4): 447–455.
5. Robitaille P, Clermont MJ, Mérouani A, Phan V, Lapeyraque AL. Hemolytic Uremic Syndrome: Late Renal Injury and Changing Incidence – A Single Centre Experience in Canada. Scientifica. 2012; 2012: 1–7.
6. Grisaru S, Midgley JP, Hamiwka LA, Wade AW, Samuel SM. Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. Paediatr. Child Health. 2011; 16 (3): 337–340.
7. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, Groothoff JW, Verrina E, Heaf JG, Jankauskiene A, Lukosiene V, Molchanova EA, Mota C, Peco-Antić A, Ratsch IM, Bjerre A, Roussinov DL, Sukalo A, Topaloglu R, Van Hoeck K, Zagordzon I, Jager KJ, Van Stralen KJ. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. Pediatr. Nephrol. 2014; 29 (12): 2403–2410.
8. Garg AX, Suri RS, Barouman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Haynes RB, Clark WF. Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. A Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression. JAMA. 2003; 290 (10): 1360–1370.
9. Gianviti A, Tozzi AE, De Petris L, Caprioli A, Ravà L, Edefonti A, Ardissino G, Montini G, Zaccarello G, Ferretti A, Pecoraro C, De Palo T, Caringella A, Gaido M, Coppo R, Perfumo F, Miglietti N, Ratsche I, Penza R, Capasso G, Maringhini S, Li Volti S, Setzu C, Pennesi M, Bettinelli A, Peratoner L, Pela I, Salvaggio E, Lama G, Maffei S, Rizzoni G. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. 2003; 18 (12): 1229–1235.
10. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr TC, Riedl M, Giner T, Strasak A, Orth-Höller D, Würzner R, Karch H. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. Clin. Infect. Dis. 2012; 54 (10): 1413–1421.
11. Hüseman D, Gellermann J, Vollmer I, Ohde I, Devaux S, Ehrlich JH, Filler G. Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. Pediatr. Nephrol. 1999; 13 (8): 672–677.
12. Kelles A, Van Dyck M, Proesmans W. Childhood haemolytic uraemic syndrome: Long-term outcome and prognostic features. Eur. J. Pediatr. 1994; 153 (1): 38–42.
13. Renaud C, Niaudet P, Gagnadoux MF, Broyer M, Habib R. Haemolytic uraemic syndrome: prognostic factors in children over 3 years of age children. Pediatr. Nephrol. 1995; 9 (1): 24–29.
14. Robson WL, Leung AK, Brant R. Relationship of the recovery in the glomerular filtration rate to the duration of anuria in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. Am. J. Nephrol. 1993; 13 (3): 194–197.
15. Siegler RL, Milligan MK, Birmingham TH, Christofferson RD, Chang SY, Jorde LB. Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. J. Pediatr. 1991; 118 (2): 195–200.
16. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20-year population-base study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. Pediatrics. 1994; 94 (1): 35–40.
17. Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: Long-term follow-up and prognostic features. Pediatr. Nephrol. 1997; 11 (2): 156–160.
18. Tönshoff B, Sammet A, Sanden I, Mehls O, Waldherr R, Schärer K. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. Nephron. 1994; 68 (1): 63–70.
19. Trompeter RS, Schwartz R, Chantler C, Dillon MJ, Haycock GB, Kay R, Barratt TM. Haemolytic-uraemic syndrome: Analysis of prognostic features. Arch. Dis. Child. 1983; 58 (2): 101–105.
20. Walters MD, Matthei IU, Kay R, Dillon MJ, Barratt TM. The polymorphonuclear leucocyte count in childhood haemolytic uraemic syndrome. Pediatr. Nephrol. 1989; 3 (2): 130–134.
21. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013; 3 (1) (Suppl.): 1–150.
22. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004; 114 (Suppl. 2): 555–576.
23. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, Zachariah JP, Urbina EM. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2014; 63 (5): 1116–1135.
24. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 20 (3): 629–637.
25. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. Pattern Recognition Letters. 2006; 27 (8): 861–874.
26. Hanley JA, McNeil BJ. The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. Radiology. 1982; 143 (1): 29–36.
27. Venables WN, Ripley BD. Modern Applied Statistics with S. New York: Springer-Verlag, 2002: 495.
28. Steyerberg EW. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation and Updating. New York: Springer Science & Business Media, 2009: 497.
29. Байко С.В., Сукало А.В. Прогнозирование риска развития неблагоприятных исходов постдиарейного гемолитико-уреомического синдрома у детей. Педиатрия. 2017; 96 (5): 15–21.
30. Байко С.В., Сукало А.В. «Способ раннего прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода постдиарейного гемолитико-уреомического синдрома у ребенка». Патент РБ на изобретение № 22524 от 27.02.2019.
31. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2008; 23 (8): 1303–1308.
32. Robson WL, Fick GH, Wilson PC. Prognostic factors in typical postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. Child. Nephrol. Urol. 1988–1989; 9 (4): 203–207.
33. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2013; 28 (11): 2097–2105.
34. Otukesh H, Hoseini R, Golnari P, Fereshtehnejad SM, Zamanfar D, Hooman N, Tabarrok A. Short-term and long-term outcome of hemolytic uremic syndrome in Iranian children. J. Nephrol. 2008; 21 (5): 694–703.
35. Gagnadoux MF, Habib R, Gubler MC, Bacri JL, Broyer M. Long-term (15–25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome. Clin. Nephrol. 1996; 46 (1): 39–41.
36. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. Pediatr. Nephrol. 2012; 27 (11): 1407–1410.
37. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. Pediatrics. 2006; 117 (5): 1656–1662.
38. Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. J. Pediatr. 1994; 125 (4): 511–518.
39. Harrell FE. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. New York: Springer-Verlag, 2015: 582.
40. Spiegelhalter DJ. Probabilistic prediction in patient management and clinical trials. Stat. Med. 1986; 5 (5): 421–433.