

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

БАРЫГИНА

Лилия Анасовна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И УРОВНЯ СЕРОТОНИНА У
ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Макарова Тамара Петровна

Казань – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Современные представления о гемолитико-уремическом синдроме у детей	14
1.2. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом.....	19
1.3. Роль серотонинергической системы в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом.....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов с гемолитико-уремическим синдромом	37
2.2. Методы исследования.....	41
2.3. Описание методов исследования маркеров эндотелиальной дисфункции.....	44
2.4. Описание методов исследования содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах и 5-ГИУК в плазме крови.....	47
2.5. Описание методов исследования содержания 5-ГИУК в суточной моче.....	49
2.6. Описание методов статистического анализа результатов исследования.....	49
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ	52
ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....	73
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	82
ГЛАВА 6. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	125

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	127
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) у детей представляет собой серьезную проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин острого повреждения почек (ОПП) с потенциальной трансформацией в терминальную хроническую болезнь почек (ХБП) в различные сроки от начала заболевания, с частотой заболевания 6,1 на 100000 в год [15, 46].

Риск развития острой почечной недостаточности при ГУС ассоциированном с шига-токсин-продуцирующей E.Coli (STEC-ГУС) составляет 10-15%, летальность в остром периоде ГУС составляет 1-5%. В 5-10% случаев после перенесенной типичной формы ГУС (тГУС) происходит прогрессирование в хроническую почечную недостаточность. Вероятность его может возрасти до 60% на втором и третьем десятилетии после перенесенного заболевания [11].

Учитывая прогрессирующее течение гемолитико-уремического синдрома, вплоть до развития терминальной стадии почечной недостаточности, необходим поиск ранних маркеров повреждения почечной ткани, как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, что имеет особое значение в детском возрасте для оптимизации ведения таких пациентов.

При патологии почек, в том числе и возникновении осложнений при ХБП главная роль отводится нарушению функции эндотелия. Известно, что повреждение эндотелия является триггерным фактором в развитии гемолиза, активации и нарушении потребления тромбоцитов. По мнению отечественных авторов, это является важным звеном в патогенезе ГУС [32].

В настоящее время проблема нарушения функции эндотелия привлекает многих исследователей. Основные маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД): увеличение концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1); понижение синтеза оксида азота (NO). Согласно данным литературы, по мере прогрессирования поражения почек дисфункция эндотелиальной выстилки становится более выраженной [27, 29, 106].

В последнее время особую значимость придают связи эндотелиальной дисфункции с изменениями в серотонинергической системе. Ответ сосудов на серотонин (5-НТ) зависит от целостности эндотелиальной выстилки, если она нарушена, что наблюдается при ГУС, тромбоцитарный серотонин может достигать гладких мышц сосудов и влиять на вазоконстрикцию в месте повреждения сосудов [38, 131].

Серотонин участвует в активации тромбоцитов при агрегации и тромбообразовании. Повышение концентрации в плазме крови серотонина происходит посредством стимуляции его рецепторов – 5-НТ_{2a}, расположенных на мембране тромбоцитов [101]. В свою очередь, избыточное накопление 5-НТ в плазме крови может являться одним из маркеров прогрессирования поражения почек у детей с ГУС [35, 97].

Комплексное изучение эндотелиальной дисфункции, содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах, 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в плазме крови и суточной моче и оценка их роли в формировании почечной патологии позволит определить их клиническое значение в прогрессировании поражения почек и формировании кардиоваскулярных нарушений уже на ранних стадиях гемолитико-уремического синдрома, что обуславливает актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы

Прогрессирующее течение гемолитико-уремического синдрома, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности обуславливает необходимость поиска ранних маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, что имеет значимую роль в детском возрасте для оптимизации ведения таких пациентов.

На сегодняшний день особую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома отводят связи дисфункции эндотелия с изменениями в серотонинергической системе. Анализ литературных данных демонстрирует

актуальную роль 5-НТ и его тромбоцитарно-опосредованного влияния на фиброзно-воспалительные процессы в сосудах почек. Однако, данных о ранних маркерах развития ХБП у детей с ГУС и корреляции между избыточным накоплением 5-НТ в плазме крови через призму эндотелиальной дисфункции недостаточно.

Исходя из вышеизложенного, выявление дисфункции эндотелия и изменений в серотонинергической системе у пациентов уже в дебюте гемолитико-уремического синдрома представляет большой интерес с целью разработки новых диагностических подходов, позволяющих оптимизировать раннюю диагностику и замедлить прогрессирование повреждения почек у пациентов данной категории. Комплексная оценка влияния дисфункции эндотелия и изменений серотонинергической системы на течение и исход гемолитико-уремического синдрома, формирование кардиоваскулярных нарушений у этих детей позволит не только установить клинко-патогенетическое значение этих факторов, но и выявить критерии риска формирования хронической болезни почек.

Цель научной работы

Определение клинко-диагностического и прогностического значения эндотелиальной дисфункции, уровня серотонина и его метаболита у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Задачи исследования

1. Изучить показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелин – 1 и оксид азота) при гемолитико-уремическом синдроме у детей.
2. Определить содержание серотонина в плазме крови и в тромбоцитах и его метаболита – 5-ГИУК в плазме крови и суточной моче при гемолитико-уремическом синдроме у детей.

3. Изучить состояние сердечно-сосудистой системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

4. Установить связь между показателями эндотелиальной дисфункции, уровнем серотонина, его метаболита с развитием и прогрессированием хронической болезни почек и структурно-функциональными изменениями сердца у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Научная новизна исследования

Впервые по результатам комплексного исследования маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей серотонинергической системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом установлено, что дисфункция эндотелия определяется в острой стадии заболевания, нарастает по мере формирования и прогрессирования стадий ХБП. Высокие значения эндотелина-1 являются предикторами формирования и прогрессирования ХБП у детей с ГУС.

Выявлено, что активная стадия гемолитико-уремического синдрома сопровождается повышением уровня серотонина и 5-ГИУК в плазме крови и снижением содержания 5-НТ в тромбоцитах. Показано, что отношение 5-ГИУК/5-НТ, отражающее активность метаболизма серотонина, значительно снижено у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом. Сохраняющиеся высокие значения 5-НТ и 5-ГИУК в плазме крови, являются предикторами формирования и прогрессирования ХБП у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Получены новые данные о взаимосвязи показателей серотонинергической системы при ГУС у детей с маркерами эндотелиальной дисфункции, показателями артериального давления, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ). Выявлена статистически значимая прямая корреляция 5-НТ в плазме крови с систолическим артериальным давлением (САД); 5-НТ в тромбоцитах со СКФ; соотношения 5-ГИУК/5-НТ с АЛТ и креатинином, обратная связь со СКФ. Выявлена статистически значимая обратная корреляция

ЭТ-1 со СКФ, прямая корреляция с креатинином и АЛТ; прямая корреляция NO со СКФ.

Определены структурно-функциональные изменения сердца у детей с ГУС с исходом в ХБП в зависимости от стадии. Повышенные значения толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), характеризующие гипертрофические процессы миокарда левого желудочка, выявлены уже на ранних стадиях развития ХБП.

Доказано как изолированное влияние серотонина в плазме крови на прогрессирование ХБП у детей с ГУС, так и в сочетании с другими показателями, такими как 5-НТ в тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови и соотношения 5-ГИУК/5-НТ. Разработаны математические модели, позволяющие на ранних стадиях гемолитико-уремического синдрома прогнозировать развитие ХБП и структурно-функциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с ГУС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение исследования заключается в углублении понимания особенностей поражения почек у детей с ГУС посредством оценки показателей эндотелиальной дисфункции, уровня серотонина в плазме крови и тромбоцитах, его метаболита 5-ГИУК в плазме крови и моче. Доказана информативность данных показателей в качестве дополнительных критериев прогноза развития ХБП и их ассоциации со структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы у детей с ГУС.

Научно обоснована и продемонстрирована целесообразность изучения эндотелиальной дисфункции и показателей серотонинергической системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом, как факторов, способствующих формированию и прогрессированию ХБП для оптимизации методов диагностики и

прогноза прогрессирования почечной недостаточности у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Внедрение результатов исследования необходимо для более точной оценки риска развития, определения динамики прогрессирования хронической болезни почек у детей, развившейся на фоне гемолитико-уремического синдрома.

Методология и методы исследования

Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины. В ходе работы использовались комплексные клинические, лабораторные и функциональные методы, а также соответствующие адекватные методы статистического анализа.

Ретроспективно проведен анализ 89 историй болезни детей с гемолитико-уремическим синдромом, из них в исследовании участвовали 43 ребенка с ХБП на фоне ГУС. Проспективно обследован 31 пациент, из них 11 детей с признаками ХБП на фоне ГУС, 20 детей с благоприятным исходом и 26 детей контрольной группы.

Исследование основано на изучении и анализе результатов, обобщении имеющихся научных данных по диагностике ХБП у детей, развившейся на фоне гемолитико-уремического синдрома.

Положения, выносимые на защиту

1. Гемолитико-уремический синдром у детей сопровождается эндотелиальной дисфункцией и изменениями серотонинергической системы. Степень выраженности данных изменений зависит от стадии заболевания, исхода в хроническую болезнь почек и стадии хронической болезни почек.

2. Структурно-функциональные изменения сердца при хронической болезни почек, после перенесенного гемолитико-уремического у детей характеризуются увеличением массы миокарда левого желудочка и ее индексированного показателя.

Степень выраженности данных изменений зависит от стадии хронической болезни почек.

3. Эндотелиальная дисфункция и изменения серотонинергической системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом являются факторами, влияющими на формирование и прогрессирование хронической болезни почек и структурно-функциональных изменений сердца при хронической болезни почек.

Степень достоверности результатов исследования

Для получения достоверных результатов проведено достаточное количество исследований (120 пациентов с гемолитико-уремическим синдромом). Методики исследования современные, выводы логичны и вытекают из содержания работы. Собранные материалы были подвергнуты тщательной комплексной обработке с использованием методов клинического и статистического анализа, принятых в современной науке. Объективность полученных результатов основана на достаточном объеме исследований. Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными. Результаты обработки первичной документации и проведенного исследования отражены в таблицах и рисунках, наглядно показывающих степень обоснованности, достоверности и доказательности выводов, практических рекомендаций и основных положений, сформулированных в диссертации.

Публикации и апробация результатов исследования

По теме исследования опубликовано 11 печатных работ, включая 5 статей в журналах, входящих в список рецензируемых научных изданий по специальности 3.1.21 – педиатрия, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 3 статьи были опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, патент на изобретение и

свидетельство о государственной регистрации программы для электронных вычислительных машин (ЭВМ).

Получен грант Международного научного совета для молодых ученых ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России (2021); грант в рамках программы «Студенческий стартап», ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (2022). Победитель конкурса 50 лучших инновационных идей для Республики Татарстан (2021, 2023). Финалист 19-й Всероссийской молодежной научно-технической конференции «ИДЕЛЬ-19» в области естественных наук - программы «УМНИК» (2021). Участник конкурса на соискание именных стипендий Мэра г. Казани, «Комитет по делам детей и молодежи г. Казани» (2019, 2021).

Основные положения работы апробированы и доложены на XIX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2020); VI Конгрессе ассоциации нефрологов независимых государств совмещенного с XIV республиканской научно-практической конференцией с международным участием «Актуальные вопросы нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки (Минск, 2020); 53rd ESPN ANNUAL MEETING (Amsterdam, 2021); научно-практическом эксперт-семинаре «Рифы неонатального периода: школа преодоления» (Сочи, 2022); IX Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2022); III Российской конференции по педиатрической нефрологии с международным участием (Москва, 2022); VII Всероссийском молодежном форуме «Наука будущего – наука молодых» (Новосибирск, 2022); XIX Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2022); Российской научно-практической конференции «Казанская педиатрическая школа. Булатовские чтения». Всемирный день почки. (Казань, 2023); XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2023); XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 2023);

Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные и актуальные вопросы педиатрии», посвященной памяти А.В.Сукало (Минск, 2023); XX Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2023); IV Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого, посвященный 150-летию выдающегося российского врача и ученого (Казань, 2023); XVI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 2024).

Внедрение результатов в практику

Практические рекомендации диссертационного исследования используются в лечебно-диагностической работе нефрологического отделения ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ».

Разработан веб-сервис «ХБП.NET» (<http://hbp.net.ru/>) позволяющий оценить риск развития хронической болезни почек у детей с ГУС.

Ряд теоретических положений и практических рекомендаций применяются на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России в лекционном курсе и практических занятиях для студентов, клинических ординаторов и врачей-нефрологов.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел анализ научных работ из отечественной и зарубежной литературы, посвященных рассматриваемой проблеме. Автор лично участвовал в получении научных результатов, представленных в диссертации, на всех этапах исследования, включая планирование и проведение исследований по всем разделам работы.

Выполнено лично автором: выкопировка данных историй болезни детей с ГУС за 2006 – 2019 гг., полное клиническое проспективное обследование детей с ГУС за 2019 – 2022 гг., взятие материалов для проведения специальных методов исследования, анализ и статистическая обработка полученных результатов, оформление диссертации и публикаций по теме работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, раздел с описанием материалов и методов исследования, четыре главы собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, в котором представлены 257 источников, включая 54 работы отечественных авторов и 202 иностранных. Работа содержит 27 иллюстраций и 28 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о гемолитико-уремическом синдроме у детей

Гемолитико-уремический синдром представляет собой серьезную проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из основных причин острого повреждения почек с потенциальной трансформацией в хроническую болезнь почек в различные сроки от начала заболевания, что определяет необходимость поиска ранних маркеров, как прогностически значимых факторов развития нефросклероза [11, 44, 46].

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что ГУС является клиническим синдромом, возникающим в результате различных патологических процессов, поражающим множество органов и систем, наиболее частой мишенью которого являются почки [73, 138].

Гемолитико-уремический синдром впервые был описан Gasser С.Е. и соавторами в 1955 году (Швейцария) у детей с продромой в виде кровавой диареи, с тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и острым повреждением почек [11].

Гемолитико-уремический синдром характеризуется триадой признаков: Кумбс-негативной микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острым повреждением почек, которые являются составляющими тромботической микроангиопатии [41, 70, 76].

На развитие ГУС влияют различные триггерные факторы. Патофизиология, лежащая в основе первоначального повреждения эндотелия разнообразна, как и различная эпидемиология, течение заболевания, риск рецидива, особенности лечения и прогноз. Существует несколько классификаций гемолитико-уремического синдрома. Одна из классификаций, предложенных международной ассоциацией ГУС [192]:

1. Индуцированный инфекцией ГУС. Из них основной подгруппой является шига-токсин производящая кишечная палочка (STEC), менее распространенный пневмококк, и ряд других микроорганизмов, связанные с этим заболеванием.

2. Атипичный ГУС (аГУС). Основной идентифицированной причиной этой группы является дисрегуляция системы комплемента альтернативного пути, вызванная дефицитом или нарушением работы пути регулирующих белков (например, CFH) и невосприимчивости компонентов комплемента (например, C3) при регулировании ингибирования белка. Другие типы мутации DGKe и другие неопределенные заболевания.

3. ГУС, ассоциированный с сопутствующими заболеваниями или состояниями органов и систем, гемопоэтической трансплантации стволовых клеток, злокачественных новообразований, а также аутоиммунных заболеваний [126].

По данным Федеральных клинических рекомендаций 2021 года, шига-токсин ассоциированная форма болезни составляет 90% случаев гемолитико-уремического синдрома у детей, из них около 70% заболевших - дети первых трех лет жизни, 90% случаев приходится на возраст до 5 лет [11, 19]. В мире заболеваемость составляет 0,2–8:100 000 населения (около 6:100 000 среди детей до 6 лет) [22]. Риск развития тяжелой острой почечной недостаточности при шига-токсин ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме составляет 10-15%, летальность – 5%, в основном в результате поражения центральной нервной системы (ЦНС) или развития полиорганной недостаточности [14, 162, 168]. В первые 10 лет после перенесенной шига-токсин ассоциированной формы ГУС в 30% случаев отмечается развитие хронической болезни почек. Позже этот процент может возрасти до 60% [11, 185, 243].

Атипичный гемолитико-уремический синдром составляет 5-10% и встречается с частотой 0,11 – 0,23 на 1 млн. населения в Европе. При первом эпизоде заболевания необратимое повреждение почек с развитием хронической болезни почек происходит в 50-70% случаев [4, 11, 96].

Центральная роль в каскаде событий, ведущих к почечной недостаточности при STEC – ГУС принадлежит шига-токсинам (Stx1, Stx2), которые способствуют приобретению эндотелиальными клетками протромботического фенотипа с поражениями, ограниченными микрососудами, в основном, в клубочках почек. Повреждение эндотелия является центральным патогенетическим механизмом развития ГУС и сопровождается активацией тромбоцитов с их последующей адгезией в зоне повреждения. В результате повреждения происходит образование тромбоцит-фибрин-гиалиновых микротромбов, в основном, в афферентной артериоле и гломерулярных капиллярах, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, уменьшению перфузии почечных канальцев и развитию их вторичной дисфункции или некроза. Согласно данным Ashman N. и соавт. (2003), Blackall D. P. и Marques M. B. (2004) наличие почечных микротромбов, состоящих из фибрина и тромбоцитов, и присутствие высоких концентраций β -тромбоглобулина, фактора 4 и серотонина в образцах плазмы пациентов с гемолитико-уремическим синдромом демонстрирует широко распространенную активацию тромбоцитов, однако механизмы, лежащие в основе этой активации, остаются неясными [77, 132, 226, 238].

По данным Petruzziello-Pellegrini T.N. и соавт. (2013), гистопатологические проявления ГУС включают богатые фибрином микроваскулярные тромбы, преимущественно в почечных клубочках, хотя также могут быть поражены прегломерулярные артериолы и сосуды среднего калибра [235]. Также наблюдается набухание и отслоение эндотелия от подлежащей базальной мембраны и субэндотелиальных отложений, сопровождающееся сосудистым отеком и сужением просвета сосуда [142, 232]. Тромбоцитопения возникает в результате потребления тромбоцитов тромбами и что эритроциты фрагментируются по мере прохождения через сосуды с выраженным отеком, отложениями фибрина и внутрисосудистым тромбозом [235].

В работе, проведенной Guessous F. и соавт. (2005), было показано, что Stx1 и Stx2 сам по себе напрямую не активирует тромбоциты. Поскольку шига-токсин не связывается с тромбоцитами в состоянии покоя и не может самостоятельно

индуцировать агрегацию тромбоцитов. Предполагается, что Stx1 и Stx2 действуют в сочетании с липополисахаридами, усиливая агрегацию тромбоцитов и секрецию 5-НТ за счет высвобождения цитокинов и других соединений из моноцитов. Накопление хемокинов во внеклеточном матриксе сосудов почек повышает тромбогенность микрососудов почек, тем самым способствуя прогрессированию почечной недостаточности при ГУС [77, 113,194, 226].

У 60-70% пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом выявляются мутации в генах комплемента или антитела к фактору Н [206]. В исследованиях, проведенных Yoshida Y. и соавт. (2019), было показано, что имеющиеся мутации в генах, кодирующих регуляторные белки, приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента вследствие дефицита или функциональных нарушений этих протеинов. В результате этого на поверхности клеток эндотелия усиливается образование мембрано-атакующего комплекса, вызывающее их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией атромботического фенотипа в протромботический и последующим образованием тромбов. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с мутациями фактора Н может вносить стимуляция комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности [17, 189].

Анализ отечественной и зарубежной литературы, таких авторов как Эмирова Х.М. (2016), Макарова Т.П. (2012), Смирнов А.В. (2002), Вялкова А.А. (2013), Barbour T. (2012), Gritters M. (2008) демонстрирует, что ХБП V стадии может сформироваться уже в детском возрасте и привести к инвалидности ребенка, что представляет большую медицинскую, экономическую и социальную проблему. Современная концепция хронической болезни почек, отражающая характер и скорость прогрессирования любой патологии почек до терминальной стадии почечной недостаточности, определяет необходимость поиска ранних маркеров повреждения почечной ткани, как прогностически значимых факторов развития нефросклероза. Это имеет большое значение для оптимизации ведения данного контингента больных [4, 13, 14, 17, 22, 23, 40, 194, 243].

Многие современные исследования сосредоточены на поиске предикторов неблагоприятного исхода ГУС, однако однозначных результатов по данной проблеме не получено [8, 42, 127, 165]. Исходя из исследований Байко С.В. и соавт. (2019) предикторами неблагоприятного исхода у детей со STEC-ГУС в остром периоде заболевания являлись: лейкоцитоз, длительность анурии и повышения уровня АЛТ [7]. Также по данным Орловой О.М. (2021) в качестве предикторов неблагоприятного прогноза у детей гемолитико-уремическим синдромом помимо лейкоцитоза, повышения АЛТ и анурии могут служить повышение С-реактивного белка, кортикальный некроз и полиорганная недостаточность, необходимость в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) более 10 суток, а также длительно сохраняющаяся протеинурии. У детей с аГУС хроническая болезнь почек развивалась в случае анурии более 7 суток, тромбоцитопении более 10 суток, поражения ЦНС и потребности в ЗПТ при остром повреждении почек [31].

По данным исследования Гуньковой Е.В. (2021) определение комплекса таких показателей, как структурно-функциональное состояние почек, артериальное давление (АД), микроальбуминурия, СКФ и оценка тубулярной функции в сочетании с определением в крови эндотелина-1, цистатина С, uNGAL необходимо для прогноза развития ХБП на фоне ГУС [15].

По данным Mishra J. и соавт. (2003), Trachtman H. и соавт. (2006) в качестве критериев тяжести течения ГУС может служить определение содержания NGAL в сыворотке крови [239, 247]. Байко С.В. и соавт. (2017) установлено, что изменение содержания NGAL, снижение С3 фракции и увеличение уровня липокалина в сыворотке крови позволяет на ранних этапах заболевания выявлять ОПП у детей с гемолитико-уремическим синдромом [6, 43, 108].

Проблема скрининга и ранней диагностики ХБП имеет особое значение в регионах России [30, 40]. Учитывая это, множество исследований по проблеме гемолитико-уремического синдрома у детей сосредоточено на поиске предикторов неблагоприятного исхода ГУС, однако несмотря на это прогнозирование и диагностика риска развития и прогрессирования ХБП у детей с ГУС, а также связанных с ним внепочечных осложнений требует дальнейшего изучения.

1.2. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом

Эндотелий сосудов – однослойный пласт плоских клеток мезенхимы, образующий границу между нижележащими гладкомышечными клетками из просвета кровеносных, лимфатических сосудов и сердечных полостей, обеспечивающий связь циркулирующей крови и сосудистой стенки [27, 32, 106, 157]. Все эндотелиальные клетки обладают общим набором функций, включая регуляцию гемостаза, поддержание проницаемости сосудов, контроль сосудистого тонуса и участие в иммунном ответе на различные типы повреждений [214].

Сосудистый эндотелий представляет собой активный и самый крупный эндокринный орган в организме человека [54]. Основная роль эндотелиальных клеток обусловлена их способностью продуцировать и высвобождать несколько веществ с различной активностью. В настоящее время одними из наиболее важных эндотелиальных факторов считаются оксид азота и ЭТ-1 [250].

Эндотелин-1 является одним из наиболее мощных эндогенных вазоконстрикторов, выявленных на сегодняшний день. ЭТ-1 высвобождается в основном из эндотелиальных клеток, путем непрерывной и регулируемой секреции [176] и способствует поддержанию сосудистого тонуса [85, 178, 210, 240, 241, 252]. В исследованиях Battistini и соавт. (1993) было установлено, что иммунореактивный ЭТ-1 является нормальным компонентом плазмы в очень низких концентрациях, который непрерывно вырабатывается и удаляется [122]. Эндотелин – 1 действует на два подтипа рецепторов, ЭТ_А и ЭТ_В, которые экспрессируются в гладкомышечных клетках и вызывают вазоконстрикцию. Рецепторы ЭТ_В также расположены на эндотелиальных клетках и вызывают выработку сосудорасширяющих веществ, в том числе и оксида азота путем активации рецепторов ЭТ_В. При патологических состояниях, эффекты ЭТ-1, опосредованные рецептором ЭТ_А не уравновешиваются оксидом азота, в результате его ингибирования [65, 66, 68, 135, 167].

По данным Rubanyi G.M. и соавт. (1994), Garcia-Villalon A.L. и соавт. (2008) эндотелин-1 не только оказывает прямое констрикторное действие, но и способен при понижении концентрации усиливать сократительные свойства таких вазоконстрикторов, как норадреналин и серотонин; с другой стороны, низкие концентрации серотонина и норадреналина могут усиливать эффект эндотелина-1 [110, 210].

Экспрессия эндотелина-1 и его рецепторов повсеместно распространена в различных типах клеток почек [172]. Эксперименты на животных демонстрируют, что ЭТ-1 оказывает воздействие на почечные сосуды как вазоконстриктор, ингибирует реабсорбцию натрия и воды, а также может способствовать повреждению клубочков и канальцев почек [72, 182]. Нарушения актинового цитоскелета в подоцитах эндотелином-1 может способствовать повышению проницаемости клубочкового фильтрационного барьера [109, 143]. Помимо этого, к повреждению почек может привести стимуляция апоптоза в почечных канальцах эндотелином-1 [95].

Оксид азота представляет собой растворимый газ, синтезируемый из аминокислоты L-аргинина и высвобождаемый эндотелием. NO играет важную роль в регулировании тонуса, проницаемости сосудов, адгезии лейкоцитов и моноцитов, в пролиферации гладкомышечных клеток, экспрессии молекул адгезии и выработке эндотелина-1 [112, 172]. Среди эффектов оксида азота было описано ингибирование агрегации тромбоцитов и адгезии к поврежденному эндотелию, а также ингибирование экспрессии P-селектина и связывания фибриногена с тромбоцитами [169, 181, 200]. Образование и высвобождение NO происходит под влиянием специфических агонистов, таких как ацетилхолин, брадикинин, P-селектин, серотонин и других, воздействующих на специфические рецепторы агонистов. Оксид азота является сосудорасширяющей и противовоспалительной сигнальной молекулой, играющей важную роль в регуляции сосудистого гомеостаза, так что эндотелиальная дисфункция определяется как снижение способности к производству и снижению чувствительности к NO, в конечном

итоге, приводя к нарушению сосудистого гомеостаза и ригидности сосудистой стенки [32, 160, 179].

Оксид азота ингибирует высвобождение ЭТ-1 из эндотелия [82, 220], что делает ЭТ-1 и NO функционально тесно взаимосвязанными, с сильным ингибирующим действием эндотелина-1 на NO-опосредованную дилатацию [92, 111, 121, 178]. Эндотелин-1 мощный «антивазодилататорный» фактор, высвобождаемый эндотелием в ответ на действие оксида азота. ЭТ-1 является не только мощным сосудосуживающим фактором, но и в повышенных концентрациях — фармакологических и патологических — также оказывает провоспалительное действие и способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [74, 91, 96, 141, 168, 244, 244, 251].

Ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний и их осложнений является дисфункция эндотелия, сопровождающаяся нарушением соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, высвобождением провоспалительных цитокинов и ростом проницаемости эндотелия [10, 24]. В результате взаимодействия коллагена, высвобождаемого из субэндотелиального слоя в поврежденном участке эндотелия происходит адгезия тромбоцитов, усиленная секреция аденозинфосфата, тромбоксана А₂ и 5-НТ, способствующая замедлению кровотока и еще большей адгезии тромбоцитов, высвобождению тромбина и агрегации тромбоцитов [16, 24, 59, 74, 108]. Длительное патологическое действие раздражающих стимулов, способствует стабилизации и ускорению хронизации необратимых явлений, формируя «порочный круг» и эндотелиальную дисфункцию [33, 36, 132].

Дисфункция эндотелия связана с изменением содержания различных веществ, таких как NO, ЭТ-1, фактор фон Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена, гомоцистеин, тромбомодулин, растворимая молекула сосудистой межклеточной адгезии В₁, С-реактивный белок и другие, что в конечном итоге приводит к дисбалансу сосудистого гомеостаза, следствием которого является протромботическая, провоспалительная и менее податливая стенка кровеносных сосудов [27, 29, 51, 186, 249].

Эндогенный ЭТ-1 контролирует тонус сосудов в норме и зависит от баланса между его рецепторами: ЭТ_А – и ЭТ_В – опосредованными эффектами и от таких факторов, как распределение рецепторов и целостность эндотелия. В зарубежной литературе имеется ряд исследований, в которых продемонстрированы изменения экспрессии рецепторов ЭТ-1 при развитии таких патологий, как хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия [192, 246] и легочная гипертензия [87].

На сегодняшний день множество исследований подтверждают, что вызванная шига-токсинами эндотелиальная дисфункция, приводящая к тромботической микроангиопатии, играет ключевую роль в патогенезе ГУС [145, 199, 211, 223]. Шига-токсины запускают каскад сигнальных событий, включая активацию транскрипционного фактора NF-κB, которые индуцируют экспрессию генов, кодирующих молекулы адгезии и хемокины, и завершаются адгезией лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, тем самым увеличивая восприимчивость эндотелия к лейкоцитарно-опосредованному повреждению. Активированные эндотелиальные клетки в ответ на шига-токсины теряют нормальный фенотип тромборезистентности и становятся тромбогенными, инициируя образование тромбов в микрососудах. Активация комплементов в ответ на шига-токсины способствует тромбообразованию на эндотелиальных клетках, что может играть роль в усилении цепи воспаление-тромбоз при ГУС [228]. Эндотелиальные клетки, в основном расположенные в микроциркуляторном русле почек, являются первичной мишенью токсического действия Stx1 и Stx2. По данным исследований Obrig T.G. и соавт. (1993) эндотелиальные клетки микрососудов человека более чувствительны к токсическим эффектам шига-токсинов по сравнению с эндотелиальными клетками крупных сосудов [171]. Важно отметить, что в эндотелиальных клетках клубочков человека токсические действия шига-токсина дополнительно усиливаются воспалительными цитокинами, такими как TNFα [104], которые могут высвобождаться из моноцитов/макрофагов в ответ на Stx [102]. Кроме того, структурные повреждения почечных микрососудов, связанные с сужением просвета, могут определять изменения вязкости крови в микроциркуляторном русле [205], создавая локальную микросреду, которая будет

способствовать сохранению эндотелиального повреждения, активации тромбоцитов и тромбозу микрососудов [114, 257].

Шига-токсин вызывает повышение уровня мРНК и белка эндотелина-1 [190]. Кроме того, Stx способствует лейкоцитарно-зависимому воспалению и активации эндотелиальных клеток с изменением их фенотипа на более прокоагулянтный в дополнение к повреждению эндотелиальных клеток, что вызывает адгезию тромбоцитов к субэндотелию [171, 228].

NO является мощным цитотоксическим агентом, который может опосредовать повреждение сосудов. В клинических исследованиях Те Лоо М. и соавт. (2000) установлено, что у пациентов с ГУС Stx-1 снижает базальную продукцию NO как мезангиальными, так и гломерулярными микрососудистыми эндотелиальными клетками [103].

Сосудистая сеть играет ключевую роль в работе почек. Потеря эластичности сосудов, снижение их способности к дилатации, в значительной степени обусловлено дисфункцией эндотелия, являющейся одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХБП [47].

В отечественной литературе эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве одного из ключевых аспектов, определяющих прогрессирование почечной патологии [53]. Так по данным исследований Мельниковой Ю.С. и Макаровой Т.П. (2015) было установлено, что для детей с хронической болезнью почек дисфункция эндотелия характерна уже на ранних стадиях заболевания. В пользу универсальности влияния ЭД на формирование нефросклероза свидетельствовали связь активности маркеров эндотелиальной дисфункции с наличием и выраженностью артериальной гипертензии, а также длительностью течения ХБП [26, 29, 32, 49, 52].

По данным исследований Bartz S.K. и соавт. (2015), Lin C.Y. и соавт. (2016) одним из ранних маркеров эндотелиальной дисфункции у детей и подростков, а также фактором риска развития ХБП является альбуминурия [159, 213, 248]. В проспективном исследовании Garg A.X. и соавт. (2008) сообщили о частоте альбуминурии у 20% детей спустя 5 лет после перенесенного ГУС [67].

В исследовании Nangaku M. и Toshiro F. (2008) подчеркивается важная роль хронической гипоксии почек, которая участвует в повреждении тубулоинтерстициального аппарата почек, обуславливая прогрессирование хронической болезни почек. Гипоксия клеток канальцев приводит к апоптозу или эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировке, что усугубляет фиброз почек с потерей перитубулярных капилляров и последующей хронической гипоксией, запуская порочный круг, конечной точкой которого является терминальная почечная недостаточность. В то время как фиброзированные почки на последней стадии ХБП лишены перитубулярного капиллярного кровоснабжения и оксигенации соответствующей области, дисбаланс вазоактивных веществ может вызвать хроническую гипоксию даже на ранних стадиях [47, 55, 78, 86, 140, 175, 180]. Степень выраженности дисфункции эндотелия связана с прогрессирующим снижением функции почек и развитием нефросклероза и является предиктором неблагоприятного прогноза [55].

Поражение сосудов у больных, находящихся на заместительной почечной терапии, также связывают с развитием эндотелиальной дисфункции [47]. Признаки эндотелиальной дисфункции были зарегистрированы у пациентов, находящихся на диализе. Malyszko J. и соавт. (2000) обратили внимание на высокую частоту смертности у пациентов с уремией, получающих гемодиализ (ГД), вследствие сердечно-сосудистой недостаточности, вызванной атеросклеротическими изменениями. Повреждение эндотелиальных клеток неизменно связано с такими состояниями, как тромбоз, гипертензия, почечная недостаточность и атеросклероз, а также может быть причиной ускоренного развития атеросклероза у пациентов с хронической почечной недостаточностью [131, 170]. Дисфункция эндотелия сосудов важна не только как механизм, посредством которого развивается хроническая болезнь почек и снижается функция почек, но также как фактор, запускающий развитие осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [17, 23, 213].

Согласно литературным данным, повышение концентрации, циркулирующего ЭТ-1 в сыворотке крови характерно для пациентов с ИБС и

атеросклерозом, легочной гипертензией [141, 244], у пациентов с гипертонией, связанной с почечной недостаточностью и у пациентов с сердечной недостаточностью [68, 71, 85, 148]. Большинство структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы связаны с нарушением функции эндотелия, особенно с нарушением регуляции тонуса сосудов, вызванным дисбалансом между NO и ЭТ-1 [50, 150]. Снижение биодоступности NO объясняет рост содержания ЭТ-1, который может стимулировать выработку повреждающих активных форм кислорода и ускорять снижение функции эндотелия [212, 234, 242].

Таким образом, поиск высокоспецифичных и точных ранних маркеров повреждения почечной ткани у детей с гемолитико-уремическим синдромом - важная медико-социальная проблема, требующая комплексного подхода к оценке клинических и диагностических аспектов, направленных на раннюю диагностику хронической болезни почек и приоритет профилактических стратегий у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

1.3. Роль серотонинергической системы в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом

В настоящее время особую значимость в патогенезе гемолитико-уремического синдрома придают связи эндотелиальной дисфункции с изменениями в серотонинергической системе.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ, 3-(2-аминоэтил)-1Н-индол-5-ол) образуется в ходе окислительного распада незаменимой аминокислоты триптофана. Серотонин и его производные имеют высокую и разнообразную биологическую активность [9]. 5-НТ работает при помощи разных подтипов рецепторов, опосредующие как вазоконстрикцию, так и вазодилатацию, усиливают пролиферацию мезангиальных клеток и способствуют агрегации тромбоцитов [78].

Серотонин – молекула-сигнал в системном кровотоке, выполняющая множество физиологических функций, в том числе регуляция тонуса сосудов, агрегации тромбоцитов и перистальтики кишечника. Рецепторы серотонина

подразделяются на 7 различных подсемейств, имеющие множество различных подтипов, что объясняет его физиологические эффекты. Серотонин - провоспалительная молекула, высвобождаемая активированными тромбоцитами. Хотя серотонин получил свою известность как нейромедиатор, он вырабатывается в основном (95%) на периферии энтерохромаффинными клетками желудочно-кишечного тракта. Часть серотонина, синтезируемого на периферии, поглощается тромбоцитами, оставляя только небольшой процент (<5%) свободного серотонина в плазме крови [17, 191].

Экстрацеребральная модель серотонинергических нейронов - тромбоциты, содержащие в плотных гранулах практически весь серотонин крови [197]. Тромбоциты являются основным хранилищем серотонина ЦНС, как и остальное содержимое серотонин высвобождается при активации тромбоцитов в локальное микроокружение поврежденной области и активизирует другие тромбоциты [9, 202]. Серотонин, в свою очередь, регулирует тонус сосудов путем воздействия на гладкомышечные клетки через 5-НТ_{2а} и 5-НТ_{2в} рецепторы на их мембране. Кроме того, как тромбоциты, так и эндотелиальные клетки могут захватывать серотонин и через высвобождение оксида азота путем активации NO-синтазы способствовать расширению сосудов через 5-НТ_{2в} и 5-НТ₁ рецепторы [5, 88, 255].

Уровни циркулирующего в крови серотонина чрезвычайно низки, поскольку 5-НТ, в основном, накапливается в тромбоцитах, которые захватывают и высвобождают его путем активного транспорта с помощью белка-переносчика серотонина (SERT) [128]. Еще в 1979 г. Da Prada M. и Picotti G. в своих исследованиях показали, что содержание серотонина в тромбоцитах в 25 000 раз выше, чем в плазме крови [93]. Новые данные свидетельствуют о том, что тромбоцитарный 5-НТ, который ранее считался тривиальным модулятором заболеваний сердца и сосудов, может играть решающую роль в патологических процессах, возникающих в результате взаимодействия тромбоцитов со стенками сосудов [131]. Предполагается, что повышение уровня 5-НТ в плазме связано с нарушением его захвата и высвобождения, поэтому нельзя исключить нарушение метаболизма этого вещества при повреждении эндотелиальных клеток [38].

Серотонин в печени расщепляется до 5-ГИУК, которая является основным конечным продуктом метаболизма серотонина. Желудочно-кишечный тракт является основным источником 5-ГИУК выделяемой с мочой [45]. Часть 5-ГИУК образуется в результате деградации запасов 5-НТ в мозге или тромбоцитах. Почечный клиренс 5-ГИУК является одним из перспективных методов исследования для оценки почечного кровотока – это связано с процессом элиминации этой слабой органической кислоты, который сочетает клубочковую фильтрацию и проксимальную канальцевую секрецию [105, 144].

5-ГИУК является первичным метаболитом, полученным из 5-НТ митохондриальной моноаминоксидазой А (МАО-А), а отношение 5-ГИУК к 5-НТ (5-ГИУК/5-НТ) является одним из маркеров служащих для определения серотонинергической активности или активности МАО-А. Моноаминоксидаза А представляет собой фермент, генерирующий перекись водорода, один из источников свободных радикалов кислорода [105]. Также имеются данные о том, что соотношение 5-ГИУК/5-НТ может служить в качестве индикатора наличия воспалительных изменений или ишемии в почках [224].

Ранее было продемонстрировано, что кардиомиоциты содержат большое количество МАО-А и, что более важно, его экспрессия значительно увеличивается при гипертонии, перегрузке давлением, сахарном диабете и старении. МАО-А не только регулирует содержание 5-НТ в сердце, но также участвует в развитии гипертрофии кардиомиоцитов, их прогрессирующей гибели и сердечной недостаточности в результате генерации перекиси водорода во время деградации 5-НТ [75, 120, 187, 193].

Ответ сосудов на 5-НТ зависит от целостности эндотелиальной выстилки. В норме серотонин связывается с 5-НТ1 рецепторами на эндотелиальных клетках и вызывает высвобождение NO. Однако, если эндотелиальная выстилка нарушена, что наблюдается при заболеваниях почек или после трансплантации почек, тромбоцитарный серотонин может достигать гладких мышц сосудов и влиять на вазоконстрикцию на месте повреждения сосудов. Ввиду приобретённого дефицита пула хранения серотонина при уремии сниженные уровни аденозинтрифосфата (и,

возможно, аденозиндифосфата), высвобождаемого из тромбоцитов, вместе со сниженными уровнями депонированного 5-НТ, доступного для высвобождения, могут значительно влиять на вазоконстрикцию в месте повреждения сосуда. У больных с поражением почек, 5-НТ накапливается в кровотоке и, таким образом, может оказывать свое действие. Можно предположить, что повышение уровня серотонина в плазме связано с дисбалансом между поглощением и высвобождением 5-НТ. Однако нельзя исключать нарушения метаболизма 5-НТ поврежденными эндотелиальными клетками [17]. Это вполне может свидетельствовать о дефекте активного транспорта 5-НТ, указывая на возможные нарушения в работе серотонинергических механизмов в тромбоцитах, которые могут быть связаны с дефицитом резервного пула 5-НТ или нарушением захвата 5-НТ в мембране. Выявленная митогенная активность 5-НТ, усиление пролиферации культивируемых фибробластов и синтеза коллагена этими клетками могут приводить к развитию фиброэластоза, гиперплазии интимы и клеточной инфильтрации стенок сосудов [131].

Выявлено митогенное влияние рецепторов 5-НТ_{2a} на эндотелиальные клетки, а рецепторов 5-НТ_{2b} — на гладкомышечные клетки сосудов. По данным Rasala R. и соавт. (1997) хроническая агрегация тромбоцитов и накопление серотонина в местах сосудистого повреждения ведут к избыточной пролиферации эндотелия и гладкомышечных клеток, что служит неотъемлемым звеном развития артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемической болезни сердца, а также может быть маркером развития и прогрессирования почечной патологии у детей с гемолитико-уремическим синдромом [5, 39, 97, 188, 249]. Также Kobayashi S. и соавт. (2008) сообщали об участии рецепторов 5-НТ_{2b} в снижении биодоступности NO в клубочках почек и опосредованной активными формами кислорода (АФК) эндотелиальной дисфункции в исследованиях, проведенных на крысах [78]. В исследованиях Thorin E. и соавт. (1999) на изолированных мозговых артериях человека выявлено, что ЭТ-1, полученный из эндотелия, значительно усиливает вазоконстрикцию вызванную серотонином [92].

Клеточный состав клубочков почек представлен эндотелиальными, эпителиальными и мезангиальными клетками. Гломерулярные мезангиальные клетки обеспечивают целостность структуры и оптимальную фильтрационную функцию почек. Морфологическое положение клеток вблизи к васкулярным структурам делает их восприимчивыми к влиянию биологически активных веществ (серотонин, ангиотензин II, аргинин-вазопрессин, глюкозу, тромбоксан) [101]. Они же в повышенных дозах способствуют пролиферации мезангиальных клеток [12, 208]. Итак, в исследованиях Pizzinat N. и соавт. (1999) установлено, что концентрация и функция серотонина в клубочках почек частично регулируется его транспортом в мезангиальные клетки и деградацией MAO-A [221].

Серотонин синтезируется и в почках. Депо серотонина почках находится в мозговом слое и проксимальных канальцах коркового слоя [12]. Хотя действие серотонина изучалось преимущественно на ЦНС, синтез серотонина обнаружен в клетках эпителия проксимальных канальцев почек, в свою очередь, также в почках были выявлены серотониновые рецепторы Noyer D. и соавт. (1994) в своих исследованиях сообщали о роли серотонина в метаболизме почек и функции клубочков почек [137, 147]. Также в исследованиях Watts S.W. и соавт. (2004), Eriksi A. и соавт. (2016) продемонстрировано значительное влияние 5-НТ на метаболизм почек, функцию клубочков и тонус почечных сосудов [105, 254].

5-НТ_{2a} регулирует пролиферацию, миграцию и созревание клеток различных типов, включая клетки проксимальных канальцев почек, эндотелиальные клетки, тучные клетки, нейроны и астроциты. Многочисленные исследования *in vitro*, изучающие рецепторы 5-НТ₂ в почках, показали наличие экспрессии серотонинергической мРНК 5-НТ_{2a} в культивируемых клетках почек, в дополнение к белку 5-НТ_{2a} в мезангиальных клетках почек [56, 57, 147]. В свою очередь, Vanes и соавт. в 2005 году также продемонстрировали присутствие 5-НТ_{2a} рецепторов в гладкомышечных клетках сосудов почек [62]. Кроме того, по данным Hannon J. и соавт. (2008), Morán A. и соавт. (2009), Eriksi A. и соавт. (2016) мРНК рецептора 5-НТ_{2a} экспрессируется в почечной артерии крыс, в свою очередь,

проксимальные клубочки почек участвуют в биосинтезе 5-НТ и его хранении в мозговом веществе надпочечников [89, 115, 124, 147].

Недавние исследования, проведенные Erikci A. и соавт. (2016) показывают, что некоторые факторы, высвобождаемые из активированных тромбоцитов, могут участвовать в воспалении и фиброзе, наблюдаемых после повреждения почек. Серотонин является одним из этих факторов. Клетки эпителия проксимальных канальцев почек, как известно, путем фенотипической трансдифференцировки участвуют при ответе на повреждение почек. Было продемонстрировано, что тромбоциты и тромбоцитарный серотонин играют важную роль в регуляции функций клеток эпителия проксимальных канальцев почек. После достижения места действия тромбоциты активируются, и поэтому серотонин высвобождается в микроокружение, а воздействие 5-НТ на клетки, как известно, увеличивается. Ответ на действие серотонина в почках был разным, следовательно, серотонинергические реакции зависели от вида и типа зоны сосудов, на которую они действуют; кроме того, даже в той же сосудистой зоне, серотонин-опосредованное влияние отличалось согласно подтипу ткани-мишени. Поэтому очень важно определить роль серотонина в процессах повреждения или восстановления в почках [115].

Walters M. D. и соавт в 1988 году у 27 детей с шига-токсин ассоциированной формой болезни и у 3 детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом обнаружили нарушение агрегации тромбоцитов, повышение концентрации серотонина в плазме крови и снижение соотношения серотонина в тромбоцитах к плазме во время дебюта заболевания в течение 3 дней. Высокие концентрации серотонина также были обнаружены у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом во время поздних рецидивов. Высокие концентрации серотонина в плазме, снижение тромбоцитарного серотонина, а также снижение соотношения тромбоцитарного серотонина к плазменному было выявлено у пациентов с типичной и атипичной формами гемолитико-уремического синдрома по сравнению со здоровыми детьми. Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что внутрисосудистая активация тромбоцитов происходит

у пациентов как типичной, так и атипичной формой ГУС, что подтверждает и расширяет наблюдения, сделанные Paretì и соавт. (1980) и Fong и соавт. (1983), которые задокументировали циркуляцию дегранулированных тромбоцитов у пациентов с ГУС, а также наблюдения Edefonti и соавт. (1985), продемонстрировавшие повышенный плазменный уровень тромбоцитарных факторов и снижение тромбоцитарного серотонина [61, 117, 138, 139]. Считается, что приобретенный дефект связан с присутствием в кровотоке «истощенных» тромбоцитов после воздействия на них *in vivo* таких факторов как поврежденный эндотелий, тромбин и иммунные комплексы, запускающих дегрануляцию тромбоцитов [61].

Первичное повреждение эндотелия с потерей нетромбогенных свойств является вероятной причиной внутрисосудистой активации тромбоцитов, что требует дальнейших исследований. В свою очередь сокращение выживаемости тромбоцитов при ГУС связано с внутрисосудистым разрушением тромбоцитов [218]. Необходимо дальнейшее изучение содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах у пациентов, чтобы установить является ли внутрисосудистая активация тромбоцитов с высвобождением серотонина последовательным патофизиологическим признаком гемолитико-уремического синдрома, при каких стадиях болезни это протекает, и есть ли различия в механизмах активации тромбоцитов при атипичной и типичной формах заболевания [17].

Parbtani A. и соавт. (1980) установили обратную корреляцию между низким уровнем серотонина в тромбоцитах и повышенным содержанием серотонина в плазме у пациентов с гломерулонефритом [195]. В исследованиях Lood C. и Tyden H. (2015) показано, что у пациентов с люпус-нефритом уровень серотонина в тромбоцитах был снижен, а в плазме - повышен. Важно отметить, что наблюдалась обратная корреляция между повышенным уровнем серотонина в плазме и сниженным уровнем в тромбоцитах, что связано с продолжающейся активацией последних. Таким образом, повышенный уровень серотонина в плазме, может отражать повышенное высвобождение и провоспалительное действие этого вещества на почки [17, 245].

Серотонин является одним из пусковых факторов активации тромбоцитов при агрегации и тромбообразовании. Активация тромбоцитов приводит к выбросу серотонина, который через рецепторы 5-НТ_{2а}, находящиеся на мембране, активизирует другие тромбоциты. Кроме того, поскольку 5-НТ усиливает активацию тромбоцитов и активность прокоагулянта, его секреция может действовать как петля положительной обратной связи для поддержания повышенного уровня 5-НТ в крови [35, 220].

Учитывая, что тромбоцитарное звено и активность тромбоцитов играют большую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома, определение содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах может иметь прогностическую значимость. В исследованиях, проведенных Edefonti A. и соавт. еще в 1985, было выявлено, что при высокой концентрации серотонина в плазме крови и нормальном уровне тромбоцитов, может сохраняться клиническая картина гемолитико-уремического синдрома и происходить прогрессирование поражения почек до хронической болезни почек [35, 118, 138]. Нормальные значения тромбоцитарного серотонина в период ремиссии ГУС могут являться признаками благоприятного исхода заболевания, поэтому необходимы дополнительные исследования для оценки прогностической ценности низких уровней тромбоцитарного серотонина у детей с поражением почек [93].

Нарушение функции тромбоцитов называемое «тромбоцитарным истощением» у пациентов с ГУС выявляемое наряду с тромбоцитопенией состоит из сниженного агрегационного ответа, истощения гранул тромбоцитов и сокращения выживаемости тромбоцитов и интерпретируется как следствие предшествующей фазы активации тромбоцитов, вызванной повреждением эндотелия [118, 139]. Эта концепция подтверждается многими биохимическими данными, такими как повышенный уровень факторов тромбоцитарного происхождения в плазме и сниженный уровень внутритромбоцитарных нуклеотидов, серотонина и тромбоксана А₂ [61, 104, 115, 133].

По данным Fong J.S. и соавт. (1983), в дополнении к проявлениям триады гемолитико-уремического синдрома, в крови пациентов были выявлены

циркулирующие агрегаты тромбоцитов, лейкоцитоз, липидемия, гемоглобинемия, гиперфибриногенемия и увеличенное частичное тромбопластиновое время. Тромбоциты, которые продолжали циркулировать в крови были химически истощены по содержанию серотонина и с нарушенной агрегационной активностью. В исследованиях, проведенных на животных моделях, было показано, что тромбоцитопения и функциональная недостаточность тромбоцитов не влияли на агрегационные реакции нормальных тромбоцитов. Предполагается, что эндотоксины задействованы в патогенезе, приводящем к активации тромбоцитов. Исследования *in vitro* подтвердили, что следствием снижения функции тромбоцитов после воздействия эндотоксина является истощение тромбоцитов [117].

Серотонин регулирует экспрессию трансформирующего фактора роста соединительной ткани мезангиальными клетками почки, играющего ключевую роль в синтезе протеинов экстрацеллюлярного матрикса, пролиферации фибробластов с последующим синтезом коллагена IV типа. Участие агрегированных тромбоцитов в воспалении клубочков сопровождается высвобождением ряда факторов роста, в частности, эпидермального фактора роста и 5-НТ. Продуцируемый в почках эпидермальный фактор роста усиливает действие серотонина или повышает чувствительность к нему мезангиальных клеток [35]. Кроме того, имеются данные о том, что пролиферация мезангиальных клеток, опосредованная отложением коллагена и тубулоинтерстициальный фиброз являются основными патогенными факторами прогрессирования ХБП [146, 217, 229].

Прогностическим фактором прогрессирования ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности является степень тубулоинтерстициального повреждения в виде фиброза и воспалительной клеточной инфильтрации [117]. Серотонин повышает прокоагулянтную активность и снижает фибринолитическую активность эндотелиальных клеток через рецептор 5-НТ_{2a}. Стимуляция 5-НТ в эндотелиальных клетках усугубляет тубулоинтерстициальный фиброз, что говорит

о значимой роли серотонина в развитии почечного фиброза и прогрессирования ХБП [45, 59].

В исследованиях, проведенных у пациентов с почечной недостаточностью было выявлено снижение экскреции 5-НТ и увеличение экскреции 5-ГИУК с мочой у пациентов, находящихся на гемодиализе и на консервативной терапии, что косвенно указывает на усиленный метаболизм 5-ГИУК из серотонина при помощи МАО-А [214].

В исследованиях, проведенных Pawlak D. и соавт. (2017) на крысах с ХБП было выявлено снижение отношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови, что является результатом замедления метаболизма серотонина при течении ХБП [236]. Повышение концентрации серотонина в плазме крови также может способствовать гиперагрегации тромбоцитов и/или коагулопатии потребления, поддержанию артериальной гипертензии и ускорению атеросклероза у пациентов с ХБП [219].

Лечение почечной недостаточности в сочетании с артериальной гипертензией у пациентов с ГУС с применением различных техник диализа и плазмообмена является повседневной практикой в специализированных стационарах [11]. По результатам исследований Malyszko J. и соавт. (2000) у пациентов с ХБП, находящихся на хроническом гемодиализе, содержание 5-НТ в тромбоцитах и в цельной крови было значительно ниже по сравнению с контрольной группой, в свою очередь, уровень 5-НТ в плазме крови был повышен. Это может свидетельствовать о дефекте транспорта серотонина через мембрану тромбоцитов [45, 131]. Предполагается, что у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе тромбоциты истощаются вследствие их хронической повторяющейся активации. На это указывает снижение содержания 5-НТ в тромбоцитах относительно повышения содержания 5-НТ в плазме крови, что показано в исследованиях Gritters M. и соавторов в 2008 году [194]. Это может указывать на наличие дефектов в серотонинергической системе в тромбоцитах, которые могут быть связаны с дефицитом пула хранения 5-НТ или с изменениями поглощения 5-НТ с помощью мембранного переносчика.

Очевидно, что у пациентов, находящихся на длительном поддерживающем гемодиализе, поражения сердечно-сосудистой системы, связанные с тромбозом, являются преобладающей причиной смерти, а также являются важной причиной серьезных осложнений. Цитокины, такие как фактор некроза опухоли и интерлейкин-1, вероятно, не повреждают эндотелий сами по себе, но делают эндотелиальную выстилку более восприимчивой к повреждению. Они могут индуцировать эндотелиальные клетки и моноциты проявлять протромботическую активность, подавлять экспрессию антитромботических агентов на эндотелии. С другой стороны, митогенные вещества, такие как 5-НТ или фактор роста тромбоцитов, высвобождаемые из активированных тромбоцитов, могут способствовать пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Таким образом, повреждение эндотелия, компоненты пути тканевого фактора и нарушения периферической серотонинергической системы могут предрасполагать к тромбоемболическим осложнениям и играть роль в патогенезе атеросклероза у пациентов с уремией [131, 207].

В исследованиях Rouzaud-Laborde С. и соавт. (2015) на пациентах со стенозом аортального клапана было установлено, что увеличение плазменного 5-НТ сопровождалось повышением уровней его метаболита 5-ГИУК, свидетельствуя об участии периферической серотонинергической системы в ремоделировании сердца и дисфункции клапанов. Было показано, что 5-НТ индуцирует желудочковую гипертрофию [222] и фиброз [166] посредством стимуляции кардиомиоцитарных и фибробластных серотониновых рецепторов [193, 196].

Таким образом, внутрисосудистая активация тромбоцитов является основной причиной тромбоцитопении при ГУС и сохраняется в течение нескольких недель после начала заболевания, при этом продолжается их дегрануляция и циркуляция тромбоцитов с низким содержанием серотонина, что демонстрирует значительно высокий уровень серотонина в сыворотке крови у пациентов с поражением почек. Необходимо дальнейшее изучение содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах, для того чтобы установить, является ли внутрисосудистая активация тромбоцитов с высвобождением серотонина последовательным

патофизиологическим признаком ГУС, при каких стадиях болезни это протекает, и есть ли различия в механизмах активации тромбоцитов при атипичной и типичной формах ГУС.

Анализ научной литературы показывает, что выявление эндотелиальной дисфункции и изменений в серотонинергической системе у пациентов уже в дебюте гемолитико-уремического синдрома представляет большой интерес с целью разработки новых диагностических подходов, позволяющих оптимизировать раннюю диагностику и замедлить прогрессирование почечного повреждения у данной категории пациентов. Эти данные позволят более глубоко понять роль серотонинергической системы при формировании хронической болезни почек у детей с ГУС. Определение влияния эндотелиальной дисфункции и изменений в серотонинергической системе на течение и исход гемолитико-уремического синдрома является актуальным и требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных детей с гемолитико-уремическим синдромом и объем исследования

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации в государственном автономном учреждении здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ») (главный врач – к.м.н. Зиатдинов А.И.). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России (председатель - профессор, д. м. н. Гурылёва М. Э.).

Всем детям проведен полный перечень клинического, лабораторного и инструментального методов обследования на базе нефрологического отделения ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» (зав. нефрологическим отделением – Поладова Л.В.). Комплекс лабораторно-инструментальных исследований выполнен на базе клинической лаборатории и отделения функциональной диагностики ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ». Специальные методы исследования проводились на базе лаборатории нейрохимической фармакологии ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова (заведующий лабораторией, к.м.н. Кудрин В.С.) и центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета (д.м.н., профессор Семина И.И.).

Исследование выполнено в три этапа (рисунок 2.1).

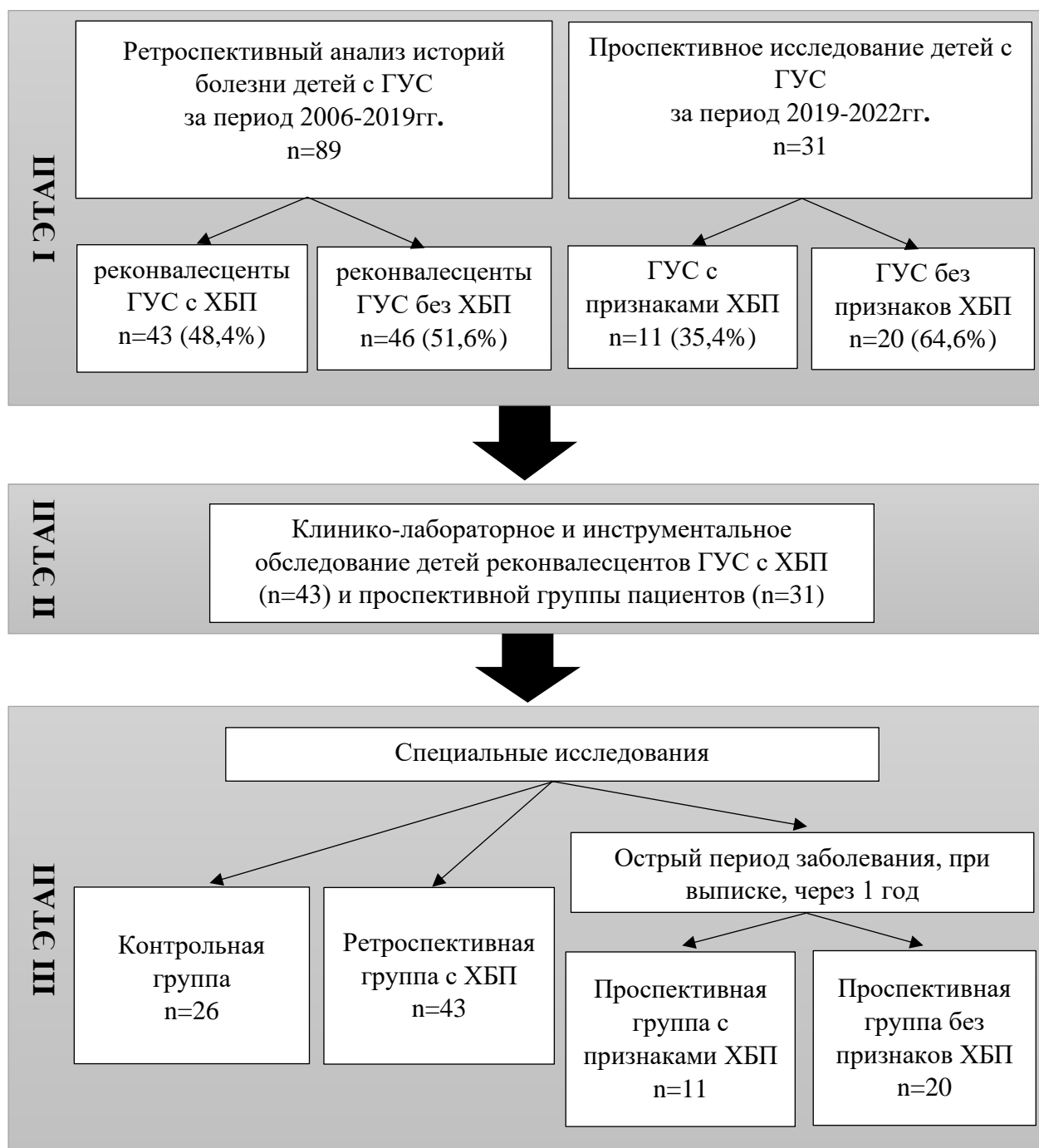


Рисунок 2.1 – Дизайн диссертационного исследования

Первый этап исследования заключался в ретроспективном анализе 89 историй болезней детей в возрасте от 2 до 17 лет с ГУС, находившихся на госпитализации в нефрологическом и реанимационном отделениях ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с 2006 по 2019 год. Хроническая болезнь почек из них развилась у 43 (48,4%) детей: I стадии – у 23 пациентов, III стадии – у 16 и V стадии – у 4 детей. Проспективное исследование включало 31 ребенка с гемолитико-уремическим

синдромом, находившихся на госпитализации в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с 2019 по 2022 год, из них у 11 (35,4%) детей развилась ХБП: I стадии – у 4 детей, II стадии – у 5 и III стадии – у 2 пациентов.

На втором этапе проводилось комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 43 детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХБП. Проспективная группа пациентов была обследована в остром периоде заболевания, при выписке и через 1 год после перенесенного ГУС.

Третий этап работы включал в себя проведение специальных методов исследования детям реконвалесцентам-ГУС с исходом в ХБП из ретроспективной группы исследуемых и всем детям с ГУС проспективной группы (n=31). Специальные методы включали в себя определение эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови, содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах (плазме, обогащенной тромбоцитами (ПОТ)), 5-ГИУК в плазме крови и в суточной моче. В проспективной группе пациентов специальные методы исследования были проведены в остром периоде заболевания, при выписке и через 1 год после перенесенного ГУС. В ретроспективной группе детей с гемолитико-уремическим синдромом, у которых развилась ХБП (n=43) специальные исследования были проведены в среднем через 5 лет 1 мес.

Контрольную группу составили 26 условно здоровых ребенка, существенно не различающиеся по возрасту. Без признаков патологии мочевыводящей и сердечно-сосудистой системы, симптомов острых и хронических заболеваний на момент включения в исследование.

Критерии включения в исследование:

- условно здоровые дети в возрасте от 2 до 17 лет;
- пациенты, перенесшие ГУС, в возрасте от 2 до 17 лет;
- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- атипичная форма ГУС;
- летальные случаи ГУС;

- неполное обследование ребенка;
- отказ родителей от участия в клиническом исследовании.

Диагноз «гемолитико-уремический синдром» устанавливался в соответствии с Международной статистической классификацией болезней X пересмотра (МКБ 10) (D50 – D89). Диагностика проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Научно-практического Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации, при наличии [20]:

- неимунной острой гемолитической анемии, которая устанавливалась на основании выявления у пациентов шизоцитов и/или повышенного уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и/или снижения гаптоглобина, анемии со снижением количества эритроцитов, гемоглобина (ниже 110 г/л в возрасте до 5 лет, ниже 115 г/л - в возрасте от 5 до 12 лет, ниже 120 г/л у детей старше 12 лет что соответствует значениям, рекомендуемым всемирной организацией здравоохранения [183], гематокрита и наличием ретикулоцитоза. В качестве неспецифических индикаторов разрушения эритроцитов также считалось наличие в сыворотке крови свободного гемоглобина свыше 100 г/л, повышение общего билирубина и его фракций (в основном за счет непрямого билирубина);

- тромбоцитопении (уровень тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$ или снижение более чем на 25% от исходного);

- результатов бактериологического и/или серологического исследования кала для выявления stec-инфекции;

- острого повреждения почек (соответственно тяжести выявляют высокое содержание остаточного азота, мочевины и креатинина выше верхней границы возрастной нормы). Верификация диагноза проводилась по международным и федеральным клиническим рекомендациям [11, 20].

Диагноз «хроническая болезнь почек» устанавливался в соответствии с МКБ 10 (N18 – N18.5). Диагностика стадий ХБП проводилось на основании критериев, установленных Федеральными клиническими рекомендациями Союза педиатров России и Творческого объединения детских нефрологов, согласно KDIGO (Kidney disease: improving global outcomes) [11, 22, 153, 231].

2.2. Методы исследования

Всем детям с гемолитико-уремическим синдромом, участвовавшим в проспективном исследовании (n=31) и детям с ХБП после перенесенного ГУС, участвовавшим в ретроспективном исследовании (n=43), проведен полный перечень клинического, лабораторного и инструментального исследований в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом, утвержденными в 2015 году (Союз педиатров России) [46]; клиническими рекомендациями: «Гемолитико-уремический синдром у детей» от 2021 года [19].

Клиническое исследование включало в себя: сбор анамнестических данных (наличие наследственных заболеваний мочевой системы; анамнез заболевания: сроки и характер дебюта, симптомы гемолитико-уремического синдрома, данные о проводимом лечении), объективный осмотр (жалобы пациента, выраженность симптомов интоксикации, мочевого синдрома и артериальной гипертензии), антропометрия (измерение массы и длины тела), измерение артериального давления.

Лабораторные методы исследования включали: общие анализы крови и мочи, иммунограмму, количественные анализы мочи (по Нечипоренко), исследование с определением в крови шизоцитов, биохимический анализ крови для определения общего белка и белковых фракций, ЛДГ, АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина и мочевины, общего билирубина и его фракций, гаптоглобина. Иммунологические исследования крови: прямая реакция Кумбса, определение С3 и С4 фракции комплемента. Проводилось определение активности ADAMTS-13. Проводилось определение микроальбуминурии и суточной экскреции белка в моче. Бактериологический посев кала для обнаружения присутствия генов шига-токсина.

Функциональное состояние почек оценивалось по скорости клубочковой фильтрации, которая рассчитывалась по клиренсу креатинина сыворотки крови по формуле Шварца. Забор крови для определения биохимических показателей проводился в утренние часы, натощак в пробирку с этилендиаминтетраацетатом

(ЭДТА). Кровь транспортировалась в биохимическую лабораторию при комнатной температуре в специальном термостабильном контейнере, где сразу проводилось исследование. СКФ рассчитывалась с использованием «Bedside» (прикроватной) формулы Шварца на основании значений креатинина крови [37, 39, 157, 177, 216, 230].

Прогрессирование ХБП определялось на основании величины СКФ и уровня альбуминурии. Концентрационную способность почек оценивалась с помощью пробы мочи по Зимницкому. Функция проксимальных канальцев почек оценивалась по уровню бета-2-микроглобулина в суточной моче, суточной экскреции белка с мочой, проценту реабсорбции воды. Функция дистальных канальцев почек оценивалась по pH мочи [19].

Визуализирующие методы исследования включали ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевыводящих путей, органов брюшной полости (гепатолиенальной системы) с целью выявления наличия и выраженности структурных нарушений почек и мочевыводящих путей, степени повреждения почечной паренхимы [19, 153].

Клиническое обследование пациентов включало повторные разовые измерения артериального давления. Пациентам с ХБП измерения АД проводилось аускультативным методом Короткова с целью выявления артериальной гипертензии. АД измеряли в спокойном состоянии, после 5-10-минутного отдыха, сидя или лежа. Измерение проводилось не менее 3-х раз и учитывалось среднее, вычисленное из 2-го и 3-го измерения [3].

С целью диагностики экстраренальных признаков болезни, связанных с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, лёгких, желудочно-кишечного тракта, проводились: эхокардиография (ЭхоКГ) морфологических и функциональных изменений сердца и его клапанного аппарата, электрокардиограмма (ЭКГ), обзорная рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, поджелудочной железы, почек с дуплексной доплерографией. По показаниям проводились: офтальмоскопия, компьютерная томография,

электроэнцефалография и магнитно-резонансная томография головного мозга с исследованием сосудов.

При эхокардиографическом исследовании определялись размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), конечный систолический размер левого желудочка (КСР), ТЗСЛЖ, межжелудочковая перегородка (МЖП). На основании полученных данных рассчитывалась: ММЛЖ, ИММЛЖ, относительная толщина стенок левого желудочка (ИОТС).

Вычисление ММЛЖ в граммах проводилось по формуле (Devereuh R.,1986), рекомендованной американским эхокардиографическим обществом (ASE) [149]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6, \quad (1)$$

ИММЛЖ определялся по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{рост}^{2,7}, \quad (2)$$

Расчет ИОТС левого желудочка проводился по формуле:

$$\text{ИОТС} = 2 \times \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДР}, \quad (3)$$

Для диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка у детей использовался индекс массы миокарда левого желудочка, рассчитываемый как отношение массы миокарда к длине тела, возведенной в степень 2,7 [2, 25].

Пациентам с ГУС проводился иммунохроматографический экспресс тест для качественного определения антигена O157:H7 в фекалиях человека.

Специальные методы исследования включали в себя:

- определение в сыворотке крови: эндотелина-1, оксида азота;
- определение в плазме крови: серотонина, 5-ГИУК;
- содержание в плазме, обогащенной тромбоцитами: серотонина;
- определение в суточной моче: 5-ГИУК.

2.3. Описание методов исследования маркеров эндотелиальной дисфункции

Содержание эндотелина – 1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного твердофазного анализа ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), используя наборы фирмы «Biomedica» (Австрия). Суть метода ELISA заключается в качественном и количественном определении изучаемого антигена в течение 5,5 часов путем его послойного связывания со специфичными моноклональными антителами, фиксированными на поверхности лунок 96-местной планшетки. В анализе используются стандарты на основе человеческой сыворотки для обеспечения измерения биологически достоверных данных.

Образцы венозной крови собирали в стандартные пробирки для сбора крови, используя ЭДТА в качестве антикоагулянта. Образцы выдерживали в течение 30 минут при комнатной температуре для того, чтобы сыворотка свернулась и центрифугировали в соответствии с инструкциями производителя пробирок. Отделяли сыворотку и хранили при температуре -25°C . Перед началом исследования образцы сыворотки крови доводятся до комнатной температуры и осторожно перемешиваются.

На первом этапе образец и детектирующее антитело (моноклональное мышинное антитело против человеческого большого эндотелина-1) вносится пипеткой в лунки микротитровальных полосок, предварительно покрытых поликлональным овечьим антителом против человеческого большого ЭТ-1. Большой эндотелин-1, присутствующий в образце, связывается с предварительно нанесенным антителом в лунке и образует «сэндвич» с детектирующим антителом. После стадии промывки, которая удаляет весь неспецифически связанный и несвязанный материал, конъюгат (стрептавидин-HRP) пипеткой вносится в лунки и реагирует с детектирующим антителом. После еще одного этапа промывки в лунки пипеткой вносят субстрат (тетраметилбензидин, ТМБ). Катализируемое ферментами изменение цвета субстрата прямо пропорционально количеству большого эндотелина-1. Это изменение цвета вычисляется с помощью стандартного ридера для микротитровальных

планшетов. Концентрацию большого эндотелина-1 в образце определяют непосредственно по кривой доза-эффект.

Считывали оптическую плотность (ОП) всех лунок на считывателе планшетов с использованием длины волны 450 нм (опорная длина волны 630 нм). Концентрацию стандартов откладывали по оси X в зависимости от средней абсорбции для каждого стандарта по оси Y и рисовали кривую наилучшего соответствия по точкам на графике. Концентрацию пробы получали по стандартной кривой в пмоль/л. При расчете конечной концентрации пробы учитывали соответствующие коэффициенты разбавления.

О содержании оксида азота в сыворотке крови судили по уровню его стабильных метаболитов нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-). Для этого использовали набор Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite Parameter Assay Kit фирмы RnD Systems (США) для количественного определения окиси азота методом иммуноферментного анализа. Суть анализа заключается в определении концентрации оксида азота на основе ферментативного превращения нитрата в нитрит под действием нитратредуктазы. За реакцией следует колориметрическое определение нитрита как продукта азокрасителя реакции Грисса. Реакция Грисса основана на двухстадийной реакции диазотирования, в которой подкисленный NO-производит нитрозирующий агент, который реагирует с сульфаниловой кислотой с образованием иона диазония. Затем этот ион соединяется с N-(1-нафтил)этилендиамином с образованием хромофорного азопроизводного, поглощающего свет при 540-570 нм.

Образцы венозной крови собирали в стандартные пробирки для сбора крови, используя ЭДТА в качестве антикоагулянта. Центрифугировали в течение 15 минут при 1000 x g. Отделяли сыворотку и хранили образцы при температуре ≤ -20 °C. Перед началом исследования образцы сыворотки крови доводятся до комнатной температуры, после чего подвергаются 2-кратному разведению (100 мкл отфильтрованного образца + 100 мкл реакционного разбавителя (разбавленный 1:10)).

Для определения концентрации эндогенного нитрита, присутствующего в образцах сыворотки, добавляли 50 мкл реакционного разбавителя (разбавленный 1:10) в пустые лунки и добавляли 50 мкл образцов сыворотки в оставшиеся лунки. Во все лунки вносили по 50 мкл реакционного буфера. Добавляли по порядку во все лунки по 50 мкл реагента Грисса I и по 50 мкл реагента Грисса II. Перемешивали, осторожно постукивая по краю пластины и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. Определяли оптическую плотность каждой лунки с помощью устройства для считывания микропланшетов, настроенного на 540 нм (коррекция длины волны на 690 нм).

Общее количество нитритов измеряли путем преобразования нитратов в нитриты. Чтобы определить концентрацию нитратов в образце, концентрацию эндогенных нитритов, измеренную с помощью процедуры анализа нитритов, вычитали из преобразованной концентрации нитритов, измеренной в этой процедуре. После подготовки всех реагентов, рабочих стандартов и образцов сыворотки крови, как указано в предыдущих разделах, добавляли 50 мкл реакционного разбавителя (разбавленный 1:10) в лунки бланка и 50 мкл образца в оставшиеся лунки. Во все лунки добавляли по 25 мкл NADH и по 25 мкл разбавленной нитратредуктазы. Перемешали, накрывали прилагаемой клейкой лентой и инкубировали в течение 30 минут при 37 °С. После чего добавляли 50 мкл реагента Грисса I и 50 мкл реагента Грисса II. во все лунки. Перемешивали, осторожно постукивая по краю пластины, и инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Оптическую плотность каждой лунки определяли с помощью устройства для считывания микропланшетов, настроенного на 540 нм (коррекция длины волны на 690 нм).

Для подсчета результатов использовали стандартную кривую, отложив среднее поглощение для каждого стандарта по оси ординат в зависимости от концентрации по оси абсцисс, и строили кривую наилучшего соответствия по точкам на графике. Концентрацию нитрита, соответствующую среднему поглощению, рассчитывали по стандартной кривой нитрита в мкмоль/л.

2.4. Описание методов исследования содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах и 5-ГИУК в плазме крови

Перед исследованием уровня серотонина и 5-ГИУК необходимо было исключить из рациона пациента бананы, ананасы, сыр, крепкий чай и кофе, продукты, содержащие ванилин. Перед взятием крови пациенту предоставляли полный физический и эмоциональный покой (минимум на 20 минут).

Венозную кровь для определения серотонина и 5-ГИУК в плазме крови брали утром натощак путем пункции локтевой вены в объеме 4,0 мл непосредственно в сухую пластиковую пробирку и отстаивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Надосадочную жидкость помещали в эппендорф с помощью пипетки, и образец центрифугировали в течение 10 минут при 2000 об/мин при комнатной температуре. Полученные образцы замораживали.

Для получения плазмы крови, обогащенной тромбоцитами, 4,0 мл цельной крови собирали из локтевой вены в пластиковые пробирки, содержащие 100 мкл 5% ЭДТА с 50 мкл 10% метабисульфата калия, осторожно смешивали и затем центрифугировали в течение 10 минут при 2000 об/мин. Надосадочную жидкость переносили в другую пробирку и производили подсчет тромбоцитов на гематологическом автоматическом анализаторе Sysmex KX-21 N (Япония). Далее забирали 200 мкл надосадочной жидкости с помощью пипетки, помещали в эппендорф, добавляли 800 мкл физиологического раствора и повторно центрифугировали в течение 10 минут при 4500 об/мин при температуре 4°C. Надосадочную жидкость удаляли. К осадку тромбоцитов добавляли 200 мкл дистиллированной воды и тщательно перемешивали. Полученные образцы замораживали и хранили до начала биохимических исследований (не более 60 дней) при -20°C.

Разделение серотонина и 5-ГИУК происходило на колонке для обратно-фазовой хроматографии ("Dr. Maisch, Reprosil-Pur", C-18, 4x100 мм, диаметр частиц 3 мкм) при температуре 23 °C в условиях постоянного давления. Перед измерением проб проводили тестовый анализ 20 мкл смеси стандартов 5-НТ и 5-

ГИУК до воспроизводимости времен удерживания компонентов (2 раза), после чего строили градуировочные графики (выполняли градуировку системы обработки данных на ПК или интеграторе) по площадям под кривой пиков на хроматограммах. В дальнейшем проводили хроматографический анализ проб. Содержание серотонина и 5-ГИУК в образцах рассчитывали по площади под кривой пиков определяемых компонентов (5-НТ и 5-ГИУК).

Для определения 5-НТ и 5-ГИУК в плазме крови к 0,5 мл размороженной плазмы добавляли 50 мкл внутреннего стандарта - 3,4-дигидроксибензиламина HCl (ДГБА 5 нмоль/мл в 0,1 М HClO₄) и 100 мкл 1,0М HClO₄. Для определения 5-НТ в тромбоцитах к осадку тромбоцитов добавляли 1.0 мл 0,1 М HClO₄ с 0,5 нмоль/мл внутреннего стандарта ДГБА. Пробы встряхивали на вибромиксере VORTEX 10 сек и на 5 мин помещали на лед для осаждения перхлоратов, после чего центрифугировали 3-5 мин при 8-10000 g (на центрифуге EPPENDORF). Надосадочную жидкость (20 мкл) аккуратно переносили пипеткой на 100 мкл и вводили в петлю инжектора высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимическим детектором и подвергали хроматографическому разделению.

Для количественных расчетов в данной методике использовали метод внутреннего стандарта программы Мультихром 1.5 (Амперсенд). Площади пиков определяемых 5-НТ и 5-ГИУК на хроматограмме относили к площади пика внутреннего стандарта - 3,4-диоксибензиламина (ДОБА) и полученные значения относительных площадей пиков серотонина и его метаболита использовали для построения градуировочных графиков - зависимостей относительной площади пика от концентрации компонента.

Исследование проводилось в лаборатории нейрохимической фармакологии на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (зав. лабораторией Кудрин В.С.).

2.5. Описание методов исследования содержания 5-ГИУК в суточной моче

За два дня до исследований из рациона пациента исключались бананы, ананасы, сыр, крепкий чай и кофе, продукты, содержащие ванилин. За день до исследования и в день сдачи биоматериала исключался прием диуретиков, лекарственных препаратов, содержащих теofilлин, нитроглицерин и кофеин. Рекомендовался полный физический и эмоциональный покой.

Для проведения исследования 5-ГИУК в суточной моче рекомендовалось опорожнить мочевой пузырь в унитаз, не собирая первую порцию мочи и зафиксировать время данного мочеиспускания. После гигиенического туалета наружных половых органов моча собиралась в специальный контейнер. Пациент, соблюдая привычный питьевой режим, в течение 24-х часов собирал все последующие порции мочи в чистую ёмкость содержащим консервант – борную кислоту. Хранилась ёмкость в течение сбора суточной мочи в тёмном прохладном месте (+2 +8 °C). Последняя порция мочи собиралась через 24 часа от отмеченного накануне времени. После завершения сбора мочи фиксировался объём суточного диуреза. Содержимое ёмкости тщательно перемешалось, после чего в контейнер с жёлтой крышкой со встроенным устройством бесконтактного взятия мочи отливалось 50-100 мл мочи. Моча отбиралась в вакуумную пробирку и доставлялась в лабораторию для проведения исследования.

Исследование проводилось в лаборатории на базе ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала» методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ/МС)

2.6. Описание методов статистического анализа результатов исследования

Статистический анализ материалов диссертационного исследования проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик - общество с ограниченной ответственностью "Статтех", Россия). Формирование базы данных,

коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$; $Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни.

Однофакторный дисперсионный анализ применялся при сравнении вариационных рядов, для того чтобы понять, оказал ли фактор существенное влияние на разброс выборочных средних или разброс является следствием случайностей, вызванных небольшими объемами выборок. В качестве статистического критерия использовался критерий Фишера. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Шеффе.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от

нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Значения коэффициента корреляции Спирмена интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка, называемый коэффициентом детерминации.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

В исследование было включено 120 пациентов с гемолитико-уремическим синдромом, ассоциированным с шига-токсин-продуцирующей E.Coli, госпитализированных в нефрологическое и реанимационное отделения ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с 2006 по 2022 год.

С 2017 года в Республике Татарстан зарегистрировано нарастание количества выявляемых пациентов до 12 новых случаев гемолитико-уремического синдрома в год. Тогда как с 2006 по 2016 год ГУС был диагностирован у 67 детей от 4 до 8 новых случаев в год. Необходимо отметить, что пик заболеваемости ГУС в Республике Татарстан приходится на 2021 год ($n = 12$), в 2017 году зарегистрировано 10 случаев заболевания, в 2018 году 11 случаев, в 2019 году 6 случаев, в 2020 году 8 случаев заболевания.

При распределении исследуемых пациентов с гемолитико-уремическим синдромом по полу преобладали дети мужского пола, доля которых составляла 54,2% ($n = 65$), тогда как доля девочек составила 45,8% ($n = 55$).

Среди детей с гемолитико-уремическим синдромом преобладали городские жители 84 (70%) по сравнению с сельскими жителями 36 (30%) ($p < 0,05$). Наибольшее количество детей с ГУС проживали в городе Казань 42 (35%) и Набережных Челнах 19 (15,8%), в Нижнекамске 10 (8,3%) и Альметьевске 9 (7,5%).

По данным анализа случаев заболевания в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с 2006 по 2022 год чаще гемолитико-уремический синдром регистрировался в летне-осенний период (69,1%; $n = 83$) по сравнению с зимне-весенним сезоном (30,9%; $n = 37$) (рисунок 3.1).

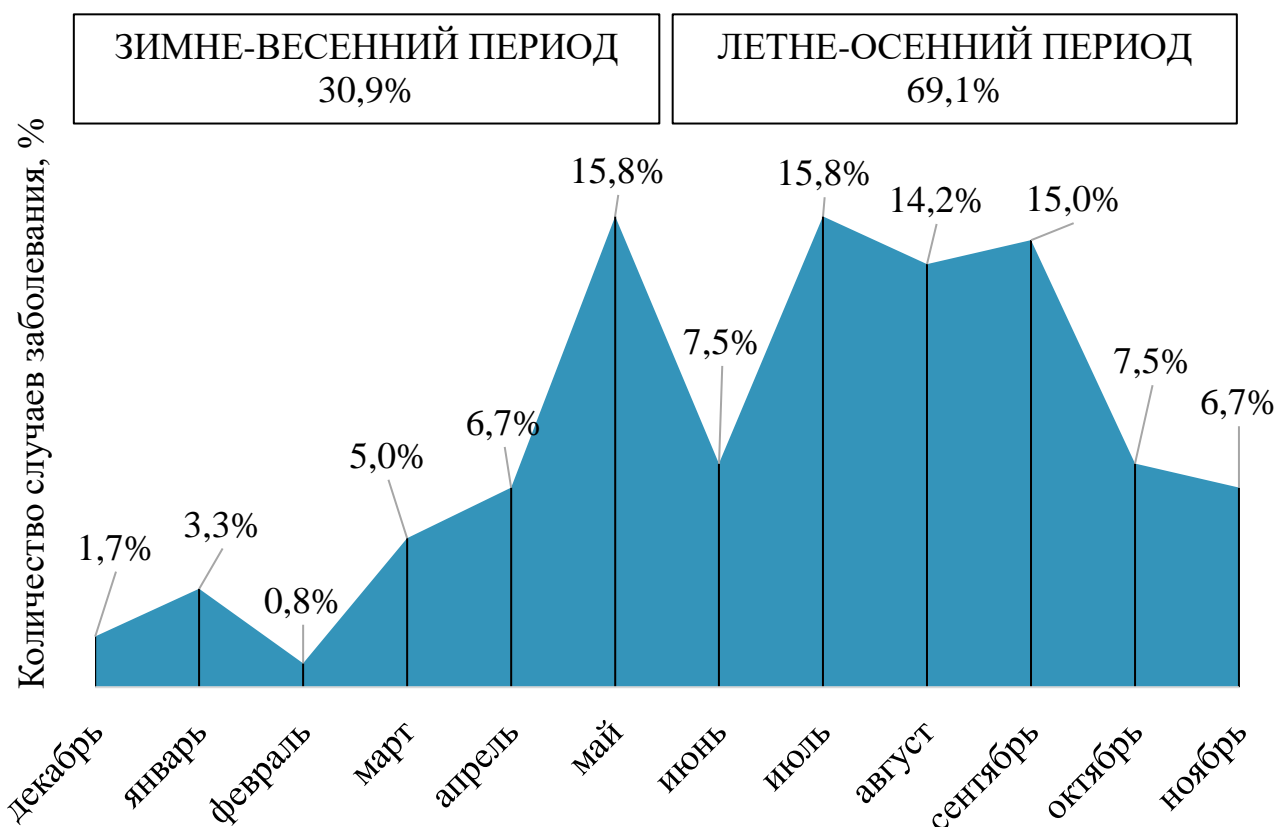


Рисунок 3.1 – Сумма случаев заболевания ГУС по данным ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с 2006 по 2022гг.

Все пациенты с ГУС, участвовавшие в исследовании были распределены на две группы, в зависимости от наличия или отсутствия хронической болезни почек, согласно клиническим рекомендациям: «Хроническая болезнь почек (у детей)» 2022 года [21]. После перенесенного ГУС хроническая болезнь почек разных стадий развилась у 54 (45%) детей из них 43 ребенка из ретроспективной группы исследуемых, 11 человек из проспективной. На рисунке 3.2 представлено распределение детей с ГУС по стадиям хронической болезни почек:

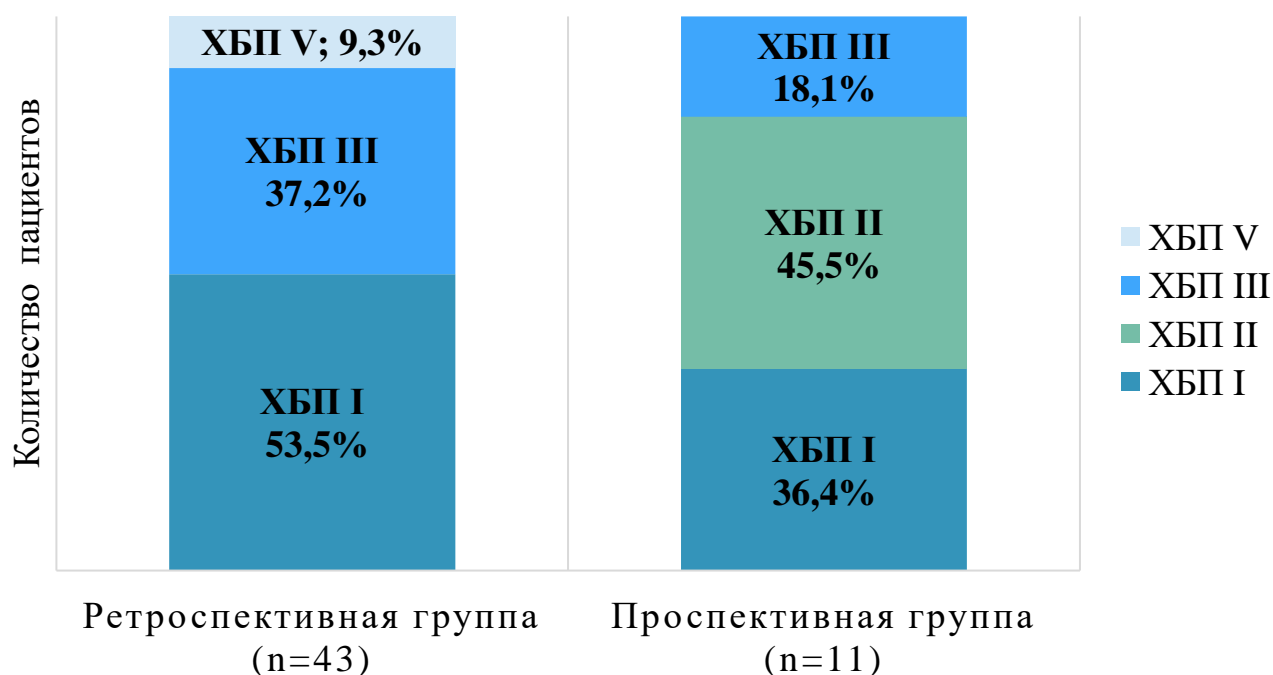


Рисунок 3.2 – Распределение детей с ГУС по стадиям ХБП

Среди пациентов с ХБП наибольшая доля принадлежала мужскому полу, составив 74,1% (n = 40). В ходе исследования была проанализирована зависимость развития хронической болезни почек у детей с ГУС от пола, выявлены статистически значимые различия ($p = 0,003$). Шансы исхода гемолитико-уремического синдрома в ХБП в группе мальчиков были выше в 4,2 раза, по сравнению с девочками, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,59 – 11,36) (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Распределение сравниваемых групп пациентов с ГУС по полу

Категории	Пол				p
	девочки		мальчики		
	абс.	%	абс.	%	
ГУС без ХБП (n=66)	39	59,1	27	40,9	0,003*
ГУС с ХБП (n=54)	14	25,9	40	74,1	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Дети с гемолитико-уремическим синдромом в зависимости от развития ХБП были распределены по возрастным группам (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Частота развития ХБП у детей с ГУС в зависимости от возрастной группы

Категории	Возраст пациентов, полных лет								p
	до 1 года		от 1 до 3 лет		от 3 до 5 лет		старше 5 лет		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ГУС без ХБП (n=66)	2	33,3	31	44,9	21	75	12	70,5	0,24
ГУС с ХБП (n=54)	4	66,7	38	55,1	7	25	5	29,5	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе развития ХБП в зависимости от возрастной группы, к которой относятся дети с ГУС, статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,24$).

Дебют ГУС у детей наиболее часто (82,5%, $n = 99$) протекал по типу острой кишечной инфекции (ОКИ), 19 (15,8%) детей были госпитализированы с явлениями острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) из которых абдоминальный синдром развился у 4 (3,3%) детей, у 1 ребенка ГУС развился после флегмонозного аппендицита, у 1 ребенка после ангионевротического отека (рисунок 3.3).

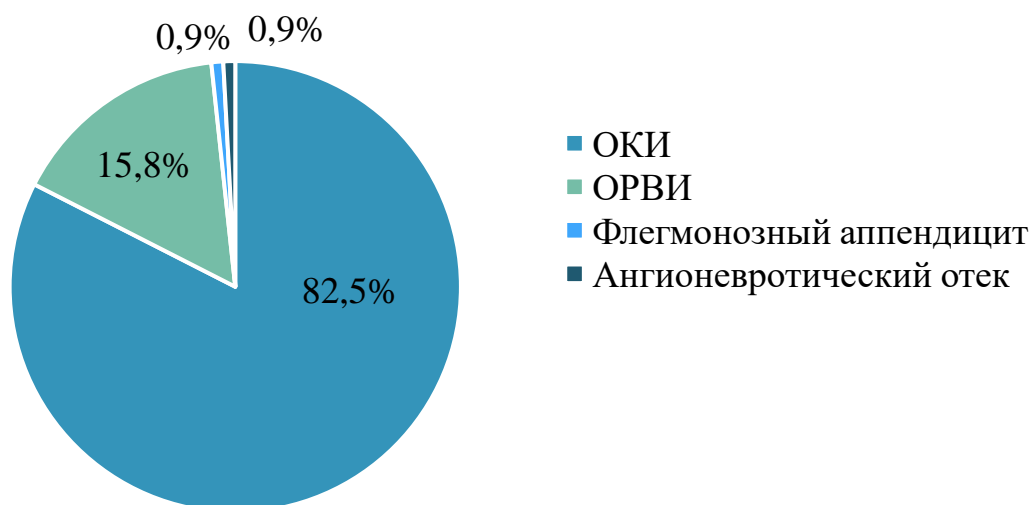


Рисунок 3.3 – Структура заболеваний на фоне которых развился ГУС

Диагноз ГУС, в среднем, был выставлен через 5,4 (3,6) дней с момента проявления первых патологических симптомов. Продромальная фаза, в основном, характеризовалась наличием диареи 93 (77,5%), диареи с явлениями гемоколита у 51 (42,5%) ребенка у одного пациента с частотой стула до 26 раз в сутки, вплоть до выпадения прямой кишки. У 105 (87,5%) больных была рвота, у двух детей - рвота кофейной гущей. У 114 детей (95%) в начале заболевания наблюдалось повышение температуры тела, в среднем, до $38,2 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$.

Нами была проанализирована частота развития ХБП у детей с ГУС в зависимости от характера дебюта заболевания (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Характер дебюта ГУС у детей

Показатели	Категории	ГУС с ХБП (n=54)	ГУС без ХБП (n=66)	всего (n=120)
повышение температуры тела	без повышения	9 (13,6%)	12 (18,2%)	21 (17,5%)
	субфебрилитет	9 (13,6%)	10 (15,2%)	19 (15,8%)
	фебрилитет	23 (42,6%)	28 (42,4%)	51 (42,5%)
	высокая	13 (24%)	16 (24,2%)	29 (24,2%)
		$p = 0,32$		
диарея	без диареи	24 (88,9%)	3 (11,1%)	27(23,5%)
	однократная	15 (34,9%)	28 (65,1%)	43 (35,8%)
	многократная	15 (30%)	35 (70%)	50 (41,7%)
		$p = 0,012^*$ $p_{\text{без диареи} - \text{однократная}} = 0,038^*$ $p_{\text{без диареи} - \text{многократная}} = 0,014^*$		
гемоколит	без гемоколита	37 (54%)	32 (46%)	69(57%)
	с гемоколитом	30 (59%)	21 (41%)	51 (43%)
		$p = 0,34$		
рвота	без рвоты	5 (33%)	10 (67%)	15 (13%)
	однократно	3 (33%)	6 (67%)	9 (7%)
	многократно	46 (48%)	50 (52%)	96 (80%)
		$p = 0,14$		

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке развития ХБП у детей с ГУС в зависимости от выраженности лихорадки, статистически значимых различий установить не удалось. При сравнении характера течения продромального периода ГУС у детей в сравниваемых группах установлено, что развитие ХБП характерно для детей с ГУС без диареи ($p = 0,012$) (таблица 3.4). Шансы развития ХБП у детей без гемоколита в продромальный период ГУС были выше в 1,5 раза, по сравнению с группой детей, для которых было характерно развитие гемоколита в продромальный период ГУС (ОШ = 0,639; 95% ДИ: 0,25 -1,62), что согласуется с данными исследований долгосрочного прогноза ГУС у детей, проведенными Siegler R.L. и соавт. (1994), Rosales A. и соавт. (2012) в Германии и Австрии, где установлено, что одним из факторов неблагоприятного исхода ГУС является отсутствие гемоколита [176, 161].

У всех пациентов диагностирована микроангиопатическая гемолитическая анемия различной степени тяжести (тяжелой степени – 50,8%, средней степени – 33,3%, легкой степени – 15,8%) характеризующаяся снижением уровня гемоглобина (66 ± 18 г/л), эритроцитов ($2,96 \pm 0,7 \times 10^{12}$ /л), сопровождающаяся наличием в мазках шизоцитов от 0 до 3 в поле зрения, снижением уровня гаптоглобина ($0,03 \pm 0,01$ г/л) и повышением уровня ЛДГ до 2646 ± 955 ЕД/л у 109 детей (90,8%). Проба Кумбса у всех детей была отрицательная. Тромбоцитопения выявлена в 100% случаев ($54 \pm 22 \times 10^9$ /л). Лейкоцитоз до $17 \pm 10 \times 10^9$ /л был выявлен у 88 (73,3%) пациентов с ГУС при поступлении.

При сравнении показателей клинического анализа периферической крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом с ХБП и без ХБП были получены следующие данные (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Показатели клинического анализа периферической крови у детей с ГУС в остром периоде заболевания

Показатель	ГУС с ХБП (n=54)	ГУС без ХБП (n=66)	p
	Me (Q ₁ – Q ₃)/ M ± SD/95% ДИ		
тромбоциты (10 ⁹ /л)	57 (36 – 68)	42 (34 – 72)	0,41
гемоглобин (г/л)	82±21 (56 – 107)	69±24 (46 – 92)	0,37
эритроциты (10 ¹² /л)	3,4±0,4 (3,0 – 3,7)	3,1±0,7 (2,7 – 3,6)	0,40
лейкоциты (10 ⁹ /л)	16 (8 – 24)	9 (6 – 18)	0,006*
СОЭ (мм/ч)	36±15 (31 – 40)	31±15 (24 – 37)	0,20

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

У пациентов с исходом в ХБП выявлен статистически значимо более выраженный лейкоцитоз по сравнению с группой детей с ГУС без ХБП (p = 0,006). Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями Garg A.X. и соавт. (2003), Rosales A. и соавт. (2012), Байко С.В. (2019), Орловой О.М. (2021) [7, 31, 161, 165, 176]. При сравнении уровня тромбоцитопении, анемии и повышения СОЭ у детей с ГУС в исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено (p > 0,05). Следует отметить, что длительность тромбоцитопении у детей с ХБП после перенесенного ГУС была значительно выше по сравнению с группой детей с ГУС без ХБП (p = 0,016) (рисунок 3.4). При оценке показателя длительности анемии, лейкоцитоза в зависимости от развития ХБП, статистически значимых различий не выявлено (p = 0,32).

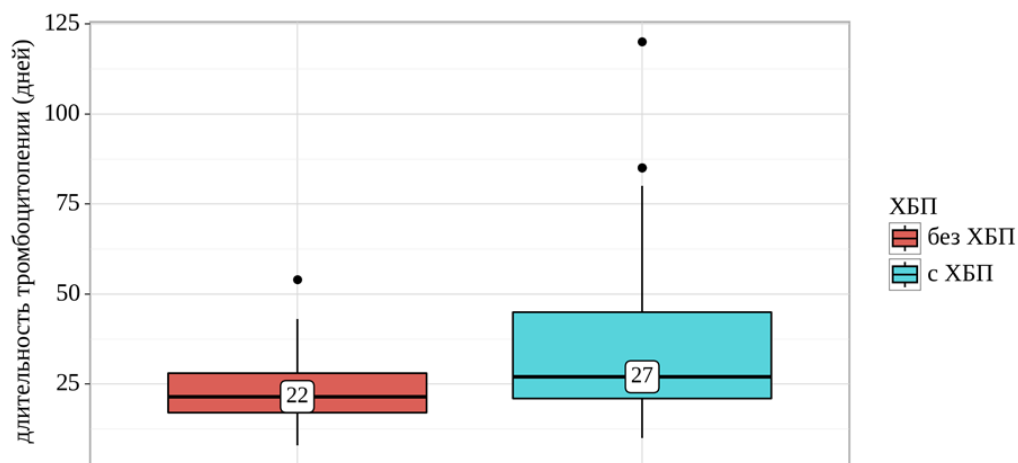


Рисунок 3.4 – Длительность тромбоцитопении у детей с ГУС в остром периоде заболевания

У всех пациентов с ГУС отмечалась гиперазотемия, характеризующаяся повышением уровня мочевины ($27,4 \pm 7,0$ ммоль/л) и креатинина крови (263 ± 133 мкмоль/л). При анализе показателей печеночных проб у всех детей с ГУС в остром периоде выявлено повышение уровня АЛТ у 101 (84,2%) ребенка 110 ± 48 ЕД/л и АСТ 161 ± 60 ЕД/л у 90 (75%).

Результаты анализа биохимических и иммунологических показателей крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом в зависимости от наличия или отсутствия ХБП представлены в таблице 3.5:

Таблица 3.5 – Биохимические и иммунологические показатели крови у детей с ГУС в остром периоде

Показатель	ГУС с ХБП (n=54)	ГУС без ХБП (n=66)	p
	Me (Q ₁ – Q ₃) / M ± SD/95% ДИ		
креатинин (мкмоль/л)	239 (110 – 403)	366 (174 – 430)	0,16
мочевина (ммоль/л)	24 (18 – 32)	30 (22 – 36)	0,21
ЛДГ (ЕД/л)	2661 ± 1260 / 2199 – 3123	2387 ± 1081 / 1951 – 2824	0,38
АЛТ (ЕД/л)	73 (48 – 192)	50 (34 – 83)	0,019*
АСТ (ЕД/л)	130 (73 – 183)	70 (45 – 123)	0,03*

Продолжение таблицы 3.5

Показатель	ГУС с ХБП (n=54)	ГУС без ХБП (n=66)	p
	Me (Q ₁ – Q ₃) / M ± SD/95% ДИ		
общий белок (г/л)	48 (45 – 54)	50 (48 – 55)	0,23
СРБ (мг/л)	4,3 (1,5 – 13,2)	2,1 (0,75 – 5,1)	0,13
гаптоглобин (г/л)	0,09 (0,01 – 0,41)	0,03 (0,02 – 0,12)	0,57
компонент комплемента: С3 (мкг/мл)	81 ± 9/66 – 96	105 ± 29/69 – 141	0,15
компонент комплемента: С4 (мкг/л)	20 (17 – 29)	18 (16 – 26)	0,20

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Для пациентов с исходом в ХБП было характерно статистически значимое увеличение уровней АЛТ и АСТ по сравнению с группой детей с ГУС без ХБП ($p = 0,019$ и $p = 0,03$, соответственно). При анализе других параметров биохимического анализа крови в исследуемых группах, статистически значимых различий не выявлено.

С целью оценки значимости изменения уровня АЛТ в качестве одного из предикторов развития хронической болезни почек у детей с ГУС в остром периоде заболевания была построена ROC-кривая (рисунок 3.5).

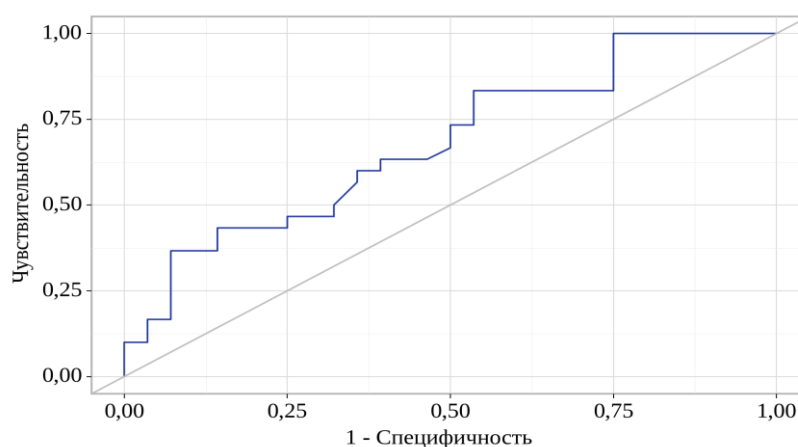


Рисунок 3.5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХБП у детей с ГУС от показателя АЛТ в остром периоде заболевания

Площадь под ROC-кривой составила $0,679 \pm 0,070$ с 95% ДИ: 0,542 – 0,817. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,019$). Пороговое значение показателя АЛТ у детей с ГУС в точке cut-off, составило 45,0 ЕД/л. Развитие ХБП у детей с ГУС прогнозировалось при значении показателя АЛТ в остром периоде заболевания выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 83,3% и 46,4%, соответственно.

Для пациентов с ГУС с исходом в хроническую болезнь почек было характерно статистически значимое длительное повышение уровня ЛДГ 30 ± 9 дней, тогда как у детей с ГУС без ХБП 18 ± 6 дней ($p = 0,016$). При оценке значимости длительно сохраняющихся высоких концентраций ЛДГ в качестве одного из факторов развития ХБП у детей с ГУС с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 3.6).

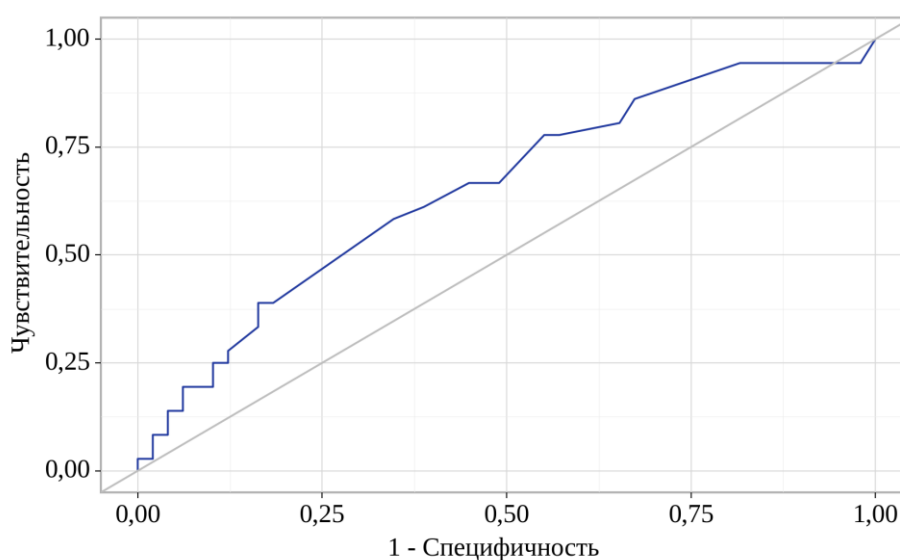


Рисунок 3.6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХБП у детей с ГУС от сохраняющихся высоких концентраций ЛДГ в остром периоде заболевания

Площадь под ROC-кривой составила $0,653 \pm 0,061$ с 95% ДИ: 0,534 – 0,773. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,016$).

Пороговое значение длительности изменений уровня ЛДГ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 30 дней.

Развитие ХБП у детей ГУС прогнозировалось при значении выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 58,3% и 65,3%, соответственно.

Шига-токсин индуцирует опосредованное комплементом повреждение эндотелиальных клеток клубочков и подоцитов [100, 227, 256]. У детей с ГУС активация системы комплемента характеризовалась снижением уровня С3 до 97 ± 26 мкг/мл у 75 (62,5%) и С4 до 20 (17; 26) мкг/мл у 65 (56,7%) пациентов. Клинических данных о том, может ли активация комплемента влиять на течение ГУС недостаточно. В исследованиях Valestracci A. и соавт. (2019) установлено, что гипокомплементемия является независимой детерминантой более тяжелого течения ГУС и снижение концентрации С3 в значительной степени связано с потребностью в заместительной почечной терапии и развитием внепочечных осложнений [83, 84]. При анализе показателей компонентов комплемента в зависимости от исхода гемолитико-уремического синдрома, статистически значимых различий не выявлено, однако, у детей с ГУС с исходом в ХБП уровни С3 были ниже ($p = 0,15$).

Получены данные исследования активности ADAMTS-13 у 24 детей с ГУС, которая составила 69,2 (19,8)%, у детей с ХБП выявлен значительный дефицит активности ADAMTS-13 52 ± 17 % по сравнению с группой ГУС без ХБП 76 ± 17 % ($p = 0,036$), что согласуется с данными авторов Khalifa N.A. (2018) и Орловой О.М. (2021) [31, 64].

Нарушение диуреза диагностировано у 83,3% обследованных детей с ГУС, из которых олигурия наблюдалась у 57 (47,5%) детей, медиана составила 6 (4; 19) дней с максимальной длительностью до 29 дней, анурия у 43 (35,8%) в среднем 12 ± 7 дней с максимальной длительностью до 26 дней (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Длительность периода олигурии и анурии у детей с ГУС в зависимости от исхода в ХБП

Показатели	Длительность	ГУС с ХБП (n=54)	ГУС без ХБП (n=66)
Анурия	до 7 суток	17 (77,3%)	5 (22,7%)
	более 8 суток	13 (61,9%)	8 (38,1%)
Олигурия	до 7 суток	10 (47,6%)	11 (52,3%)
	8-14 суток	7 (53,8%)	6 (46,1%)
	более 15 суток	18 (78,2%)	5 (21,7%)

При сравнении длительности олигурии у детей с ГУС в зависимости от исхода в ХБП были получены следующие данные (рисунок 3.7):

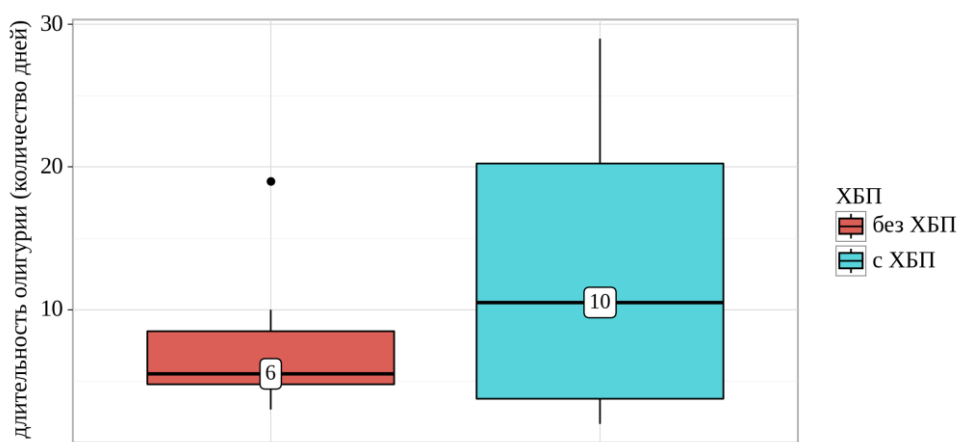


Рисунок 3.7 – Длительность олигурии у детей с ГУС в зависимости от исхода в ХБП

Выявлено, что период олигурии у детей с ГУС с ХБП был более выраженный 10 (4; 20) дней по сравнению с ГУС без ХБП 6 (5; 8) дней, однако результаты не были статистически значимыми ($p = 0,36$).

В качестве маркера тяжести поражения почек в остром периоде заболевания и одним из наиболее значимых факторов риска развития ХБП, развившейся на фоне

ГУС является длительность анурии [44, 163, 176]. При сравнении длительности анурии в зависимости от исхода ГУС, были установлены существенные различия (рисунок 3.8):

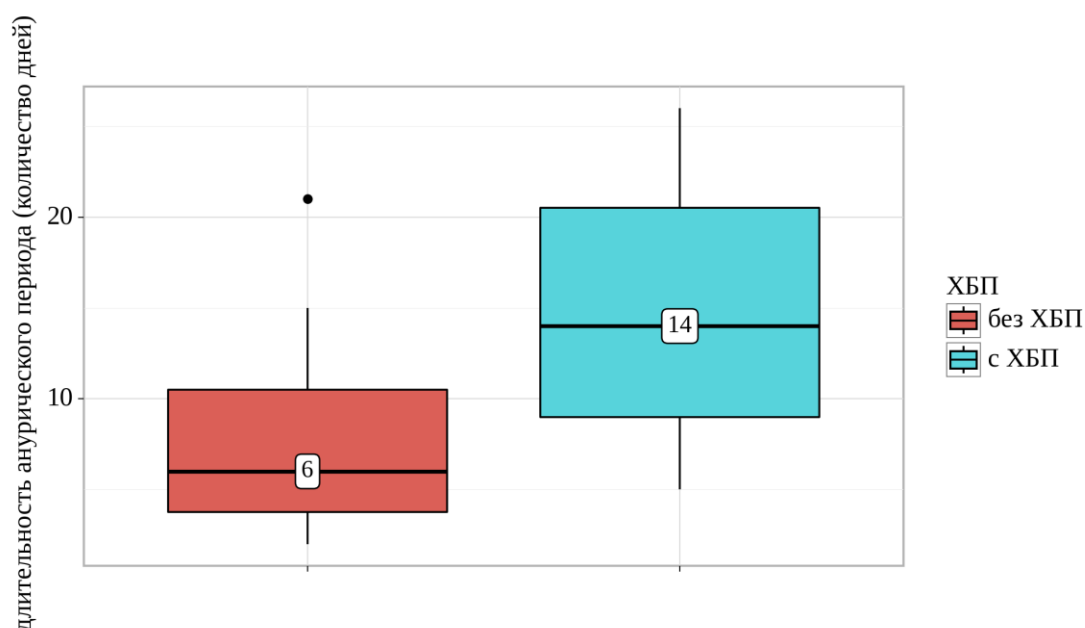


Рисунок 3.8 – Длительность анурии у детей с ГУС в зависимости от исхода в ХБП

Для детей с ГУС без ХБП была характерна анурия длительностью 6 (4; 10) дней, тогда как у детей с ХБП 14 (9; 20) дней ($p = 0,025$).

При оценке зависимости вероятности формирования ХБП у детей с ГУС от длительности анурии с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 3.9):

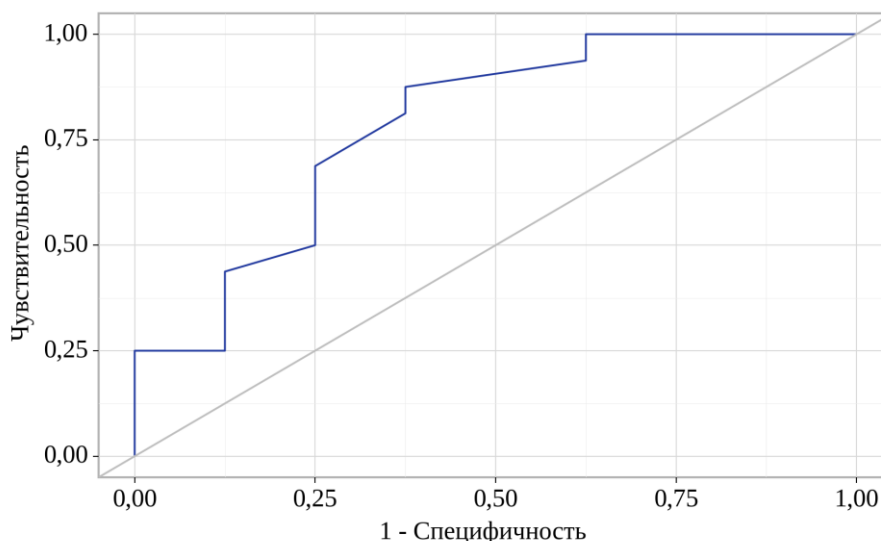


Рисунок 3.9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности формирования ХБП у детей с ГУС от длительности периода анурии

Площадь под ROC-кривой составила $0,785 \pm 0,094$ с 95% ДИ: 0,601 – 0,970. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,025$).

Пороговое значение длительности анурии в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 7,0 дней. Развитие ХБП прогнозировалось при значении длительности периода анурии выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 87,5% и 62,5%, соответственно.

Мочевой синдром у детей с ГУС, характеризующийся протеинурией выявлен у 88 (73,3%) детей с медианой 25 (16; 36) дней, гематурией 24 (16; 36) дней и лейкоцитурией 20 (12; 28) дней у 92 (76,6%) детей. Характеристика течения мочевого синдрома у детей с ГУС в зависимости от исхода в ХБП представлена в таблице 3.7:

Таблица 3.7 – Мочевой синдром у детей с ГУС в остром периоде заболевания

Показатели	ГУС с ХБП (n=54)	ГУС без ХБП (n=66)	p
	Me (Q ₁ – Q ₃)		
Протеинурия, г/л	1,2 (0,47 – 3,03)	0,56 (0,18 – 1,36)	0,08*
Гематурия, ед. в п/з	21 (10 – 27)	13 (8 – 25)	0,15
Лейкоцитурия, ед. в п/з	10 (8 – 25)	9 (2 – 20)	0,07*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Мочевой синдром был более выраженный у детей с ХБП по сравнению с детьми без ХБП, развившегося после перенесенного гемолитико-уремического синдрома.

Сохраняющаяся протеинурия при выписке была у 38 детей (31,6%) с медианой 1,1 (0,2; 1,87) г/л. Протеинурия является одним из неминуемых механизмов прогрессирования заболевания почек и сохраняющуюся протеинурию можно рассматривать как один из предикторов развития ХБП после перенесенного ГУС, что согласуется с данными исследований Milford D.V. и соавт. (1991) [58, 127, 174, 198].

Изменения эхографических показателей структурного состояния почек в виде повышения эхогенности паренхимы выявлены у 81 (67,5%), уплотнения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) у 108 (90%) детей с ГУС, у 7 (5,8%) детей ЧЛС малоструктурна, отек и утолщение паренхимы почек наблюдались у 108 (90%) детей с ГУС, пиелоктазия почек была диагностирована у 37 (30,8%) детей с ГУС. При анализе характера поражения почек в исследуемых группах на УЗ-диагностике установить статистически значимых различий не удалось (p > 0,05).

Течение гемолитико-уремического синдрома характеризуется вовлечением в процесс большинства органов и систем, что приводит к полиорганной недостаточности, поражая не только сосуды почек, но и головного мозга, сердца, легких, печени и поджелудочной железы. У 55 (45,8%) детей ГУС протекал с

поражением ЦНС и проявлялся судорожным синдромом у 31 (25,8%) ребенка, у 9 (7,5%) детей развилась энцефалопатия, в 15 (12,5%) случаях выставлен диагноз: «Острое нарушение мозгового кровообращения» (ОНМК) (рисунок 3.10).

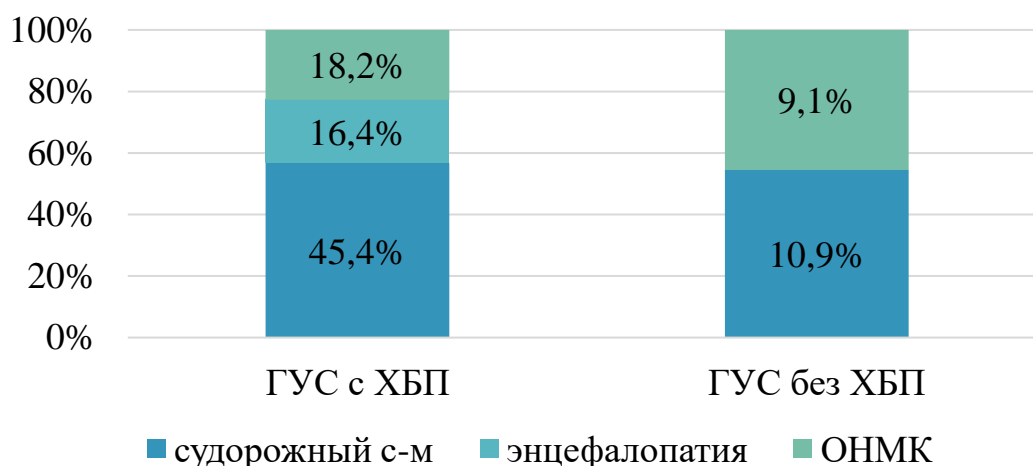


Рисунок 3.10 – Поражение центральной нервной системы у детей с ГУС в остром периоде заболевания

Неврологические симптомы являются часто встречающимися экстраренальными проявлениями при ГУС [151]. Шансы исхода ГУС в ХБП в группе детей с неврологическими симптомами были выше в 1,4 раза, по сравнению с группой детей без поражения ЦНС, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,492 – 4,093).

По данным исследований Kelles A. и соавт. (1994) нарушения со стороны ЦНС и артериальная гипертензия (АГ) в остром периоде заболевания являлись факторами риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома в первые 5 лет наблюдения после перенесенного ГУС [151].

По результатам трехкратного разового измерения артериального давления у 70 (58,3%) пациентов с ГУС было обнаружено повышение АД выше 95-го перцентиля для соответствующего возраста, роста и пола (таблица 3.8) [184].

Таблица 3.8 – Показатели САД и ДАД у детей с ГУС, у которых зарегистрировано повышение АД выше 95 перцентиля при трехкратном измерении

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
САД (мм рт.ст.)	125	112 – 140	70	100	160
ДАД (мм рт.ст.)	83 ± 15	78 – 88	70	50	110

Артериальная гипертензия является неиммунным механизмом прогрессирования заболеваний почек любого генеза. По нашим данным у 46 (65,7%) детей с артериальной гипертензией развивалась ХБП. Наиболее высокие значения САД и ДАД регистрировались у пациентов с ХБП 130 ± 17 мм рт.ст. и 84 ± 15 мм рт.ст., соответственно. Шансы развития ХБП в группе детей с АГ были выше в 1,6 раз, по сравнению с детьми без АГ, однако, различия шансов были статистически не значимыми (95% ДИ: 0,646 – 4,198).

Был проведен анализ показателей САД и ДАД у детей с ГУС в остром периоде заболевания в зависимости от исхода в ХБП. Выявлено статистически значимое повышение САД в группе детей с ХБП ($p = 0,014$) (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Показатели САД и ДАД в зависимости от исхода ГУС в ХБП

Показатель	ГУС с ХБП (n=54)	ГУС без ХБП (n=66)	p
	Me (Q ₁ – Q ₃) / M ± SD / 95% ДИ		
САД (мм рт.ст.)	120 ± 21 (114 – 127)	108 ± 16 (101 – 115)	0,014*
ДАД (мм рт.ст.)	78 (60 – 88)	67 (60 – 80)	0,3

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке прогностической значимости повышения САД у детей с ГУС в остром периоде заболевания с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 3.11):

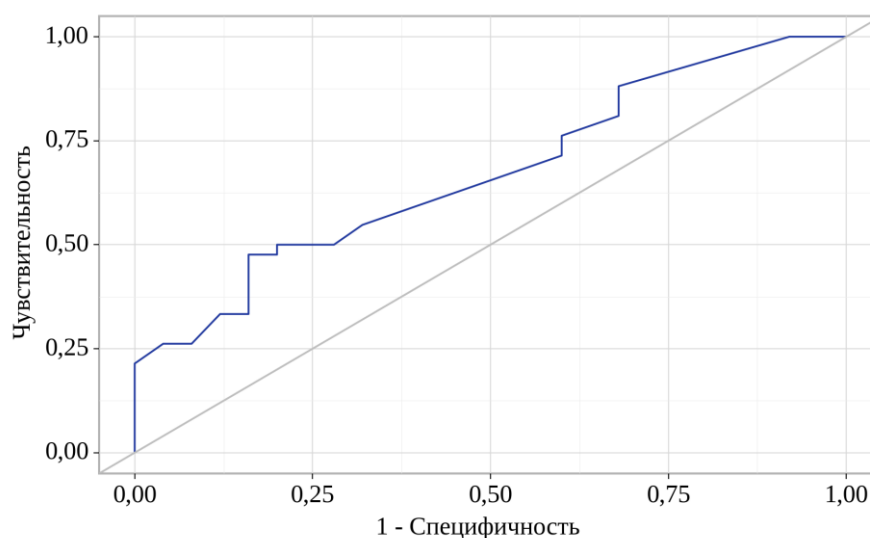


Рисунок 3.11 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХБП у детей с ГУС от показателя САД в остром периоде заболевания

Площадь под ROC-кривой составила $0,670 \pm 0,066$ с 95% ДИ: 0,541 – 0,800. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,020$).

Пороговое значение показателя САД в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 124 мм рт.ст. Исход ГУС в ХБП прогнозировался при значении показателя САД выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 47,6% и 84,0%, соответственно.

Клинические и структурно-функциональные симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в остром периоде ГУС выявлены у 46 (38,3%) детей (рисунок 3.13). При сравнении исхода ГУС в ХБП в зависимости от наличия клинических данных поражения ЖКТ выявить статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,56$).

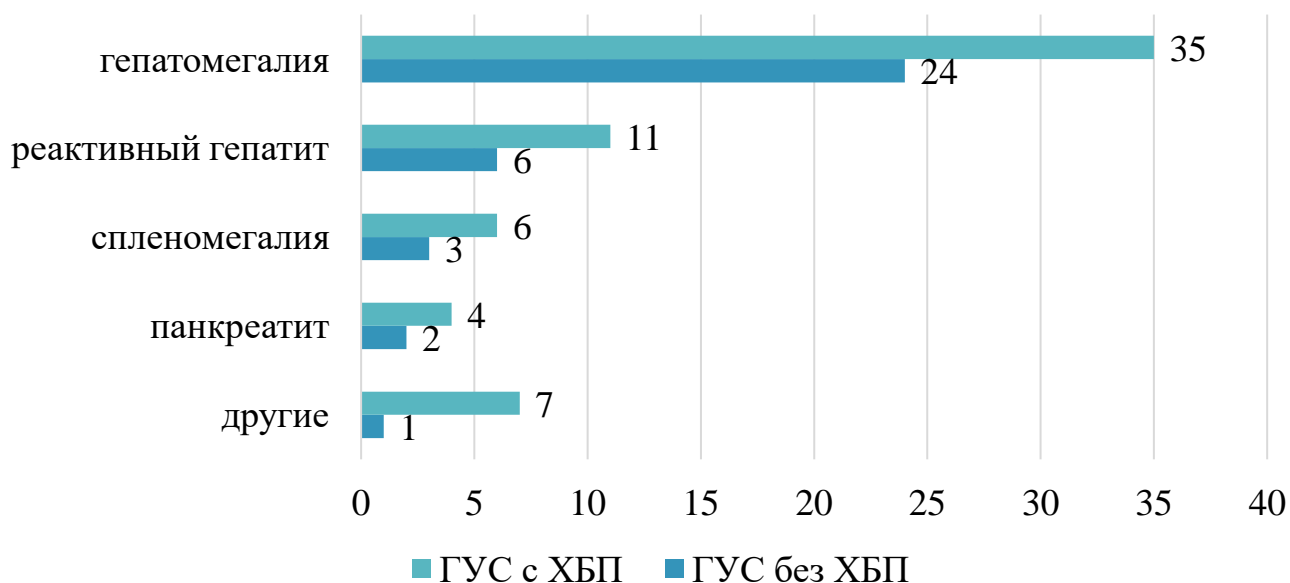


Рисунок 3.12 – Характер поражения ЖКТ у детей с ГУС (количество случаев)

Поражение печени отмечалось у 76 (63,3%) детей с ГУС и проявлялось в виде гепатомегалии и повышения уровня трансаминаз значения которых были статистически значимо выше у детей при формировании ХБП.

Заместительная почечная терапия методом гемодиализа и перитонеального диализа (ПД) в остром периоде ГУС проведена 73 (61%) детям, у 47 (39%) пациентов с ГУС острое повреждение почек купировалось консервативными методами лечения. Шансы развития ХБП в группе детей с ГУС с ЗПТ были выше в 1,5 раза, по сравнению с группой детей, у которых ОПП купировалось без ЗПТ, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,667; 95% ДИ: 0,230 – 1,936) (рисунок 3.13).

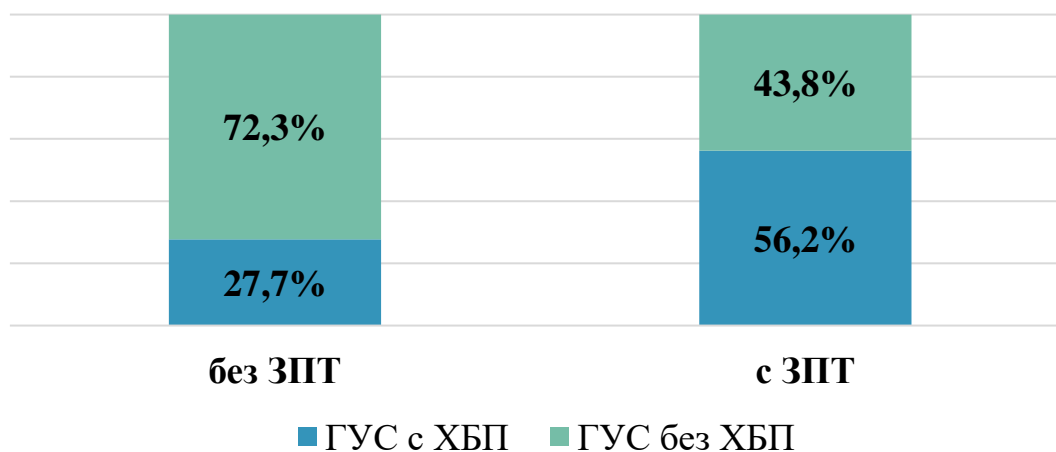


Рисунок 3.13 – Анализ исхода ГУС в ХБП в зависимости от применения заместительной почечной терапии (количество детей)

ЗПТ методом гемодиализа проводилась 65 (89%) больным, из них ХБП развилась у 39 (59,3%) детей, перитонеальный диализ проведен 8 (10,9%) детям с ГУС, из них ХБП развилась у 3 (37,5%), статистически значимых различий выявить не удалось ($p > 0,05$). Шансы развития ХБП в группе детей с ГД были выше в 1,5 раза, по сравнению с группой без ГД, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,544 – 4,194). Шансы развития ХБП у детей с ГУС, которым проведен ПД были ниже в 1,5 раза, по сравнению с группой без ПД, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,657; 95% ДИ: 0,158 – 2,734).

Тяжелый гемолиз при гемолитико-уремическом синдроме у детей часто требует переливания эритроцитов [99], эритроцитарную массу вводят при уровне гемоглобина ниже 70 г/л. Переливание компонентов крови проводилось 110 (91,7%) детям с ГУС, значимых различий в зависимости от исхода в ХБП нам не удалось выявить ($p > 0,05$).

К моменту выписки восстановление функции почек отмечалось у 77 (64,1%) детей, у остальных детей сохранялось снижение СКФ до $58 \pm 5,6$ мл/мин/1,73 м². На момент выписки из нефрологического отделения уровень тромбоцитов у всех детей нормализовался, у 80 (66,6%) детей сохранялась анемия легкой степени тяжести $104 \pm 5,7$ г/л.

В результате наблюдения детей после перенесенного ГУС в динамике установлено: у 54 (45%) детей ХБП была диагностирована, в среднем, через 2 года 9 мес.: в первый год после дебюта ГУС хроническая болезнь почек развилась у 33 (27,5%) детей, у 12 (10%) детей в течение 2-5 лет, у 9 детей ХБП была диагностирована через 7-10 лет (рисунок 3.14).

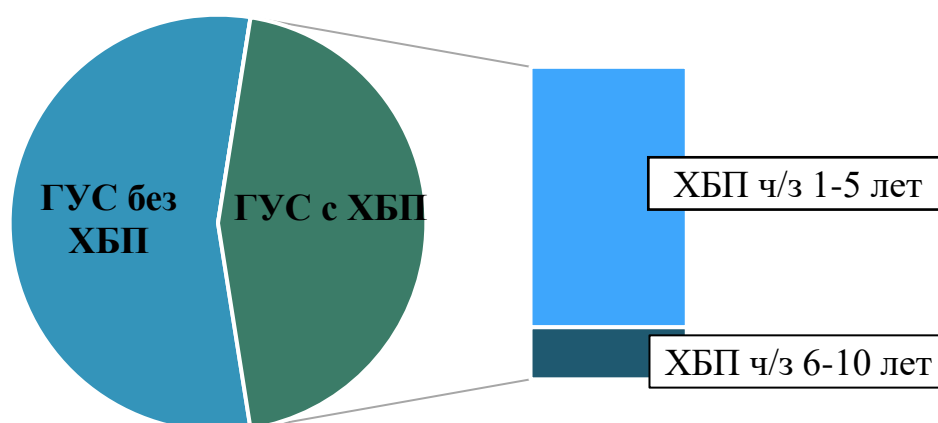


Рисунок 3.14 – Исходы гемолитико-уремического синдрома у детей

Таким образом, согласно полученным нами данным в Республике Татарстан с 2017 года по 2022 год зарегистрирован рост заболеваемости детей ГУС. Гемолитико-уремический синдром является одной из основных причин ОПП у детей раннего возраста. Согласно представленным результатам исследования, предикторами неблагоприятного исхода ГУС являются мужской пол, отсутствие диареи в продромальный период заболевания, длительность олигоанурического периода, выраженный мочевои синдром, выраженный лейкоцитоз, длительная тромбоцитопения, повышение показателей АЛТ, АСТ, ЛДГ, дефицит активности ADAMTS-13, экстрауремические проявления и применение методов ЗПТ. Более раннее выявление клинических маркеров ГУС позволит разработать дополнительные критерии прогнозирования развития ХБП и других внепочечных осложнений, а также снизить потребность в длительной заместительной почечной терапии. Решение этих задач обуславливает актуальность данного исследования.

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Анализ литературных данных за последние годы демонстрирует центральную роль эндотелиальной дисфункции в многочисленных патофизиологических процессах, в том числе и при патологии почек.

Нами проведено изучение дисфункции эндотелия при гемолитико-уремическом синдроме у детей по уровню эндотелина-1 и оксида азота.

В результате проведенных исследований, выявлено, что у всех детей гемолитико-уремический синдром сопровождался эндотелиальной дисфункцией. В проспективной группе детей с ГУС, участвовавших в исследовании установлено статистически значимое повышение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови в острый период заболевания и перед выпиской по сравнению с контрольной группой исследуемых ($p < 0,001$). При обследовании через год высокие значения ЭТ-1 в сыворотке крови у детей реконвалесцентов-ГУС сохранялись, что свидетельствует о сохраняющемся нарушении вазомоторной функции сосудистого эндотелия у детей с ГУС. Результаты определения содержания оксида азота в сыворотке крови у детей с ГУС, напротив, показали снижение концентрации NO в острую стадию заболевания и перед выпиской по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При обследовании детей реконвалесцентов-ГУС через 1 год выявлено повышение содержания NO в сыворотке крови (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Содержание эндотелина – 1 и оксида азота в сыворотке крови у детей с ГУС в зависимости от стадии заболевания

Показатель	Категории	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
эндотелин-1 (пмоль/мл)	контроль	0,25	0,19 – 0,30	26	$< 0,001^*$ $p_{\text{контр} - \text{остр}} < 0,001^*$ $p_{\text{контр} - \text{при выписке}} = 0,027^*$ $p_{\text{остр} - \text{ч/з 1 год}} < 0,001^*$
	острый п-д	0,94	0,66 – 1,21	31	
	при выписке	0,36	0,23 – 0,50	31	
	через 1 год	0,29	0,24 – 0,33	31	

Продолжение таблицы 4.1

Показатель	Категории	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
оксид азота (мкмоль/л)	контроль	24	20 – 26	26	0,004* P _{контр – ч/з 1 год} = 0,022* P _{остр – ч/з 1 год} = 0,039*
	острый п-д	20	18 – 38	31	
	при выписке	24	20 – 32	31	
	через 1 год	42	29 – 56	31	
NO/ЭТ-1	контроль	100	80 – 118	26	< 0,001* P _{ч/з 1 год – остр} < 0,001* P _{остр – контр} < 0,001*
	острый п-д	23	15 – 25	31	
	при выписке	59	57 – 61	31	
	через 1 год	132	92 – 180	31	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При изучении соотношения NO/ЭТ-1 в сыворотке крови у детей с ГУС выявлено статистически значимое снижение показателя соотношения NO/ЭТ-1 в остром периоде заболевания и при обследовании детей перед выпиской (p < 0,001).

При сравнении содержания ЭТ-1 и NO в сыворотке крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом в проспективной группе исследуемых в зависимости от исхода в ХБП выявлены статистически значимые различия (p < 0,05) (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Содержание эндотелина – 1 и оксида азота в сыворотке крови при наличии или отсутствии ХБП у детей с ГУС

Показатель	Группы пациентов	без ХБП (n = 20)	с ХБП (n = 11)	p
		M ± SD/95% ДИ		
эндотелин - 1 (пмоль/мл)	острый п-д	0,65 ± 0,14 (0,47 – 0,82)	1,11 ± 0,34 (0,26 – 1,97)	0,03*
	при выписке	0,32 ± 0,07 (0,16 – 0,48)	0,42 ± 0,09 (0,36 – 0,54)	0,56
	через 1 год	0,17 (0,15 – 0,25)	0,30 (0,27 – 0,35)	0,01*

Продолжение таблицы 4.2

Показатель	Группы пациентов	без ХБП (n = 20)	с ХБП (n = 11)	p
		M ± SD/95% ДИ		
оксид азота (мкмоль/л)	острый п-д	17 ± 6 (11 – 23)	33 ± 14 (16 – 51)	0,01*
	при выписке	18 ± 4 (12 – 25)	30 ± 9 (7 – 52)	0,07*
	через 1 год	26 ± 7 (17 – 35)	45 ± 14 (38 – 51)	0,01*
NO/ЭТ-1	острый п-д	21 ± 10 (5 – 37)	31 ± 19 (7 – 54)	0,37
	при выписке	59 ± 25 (54 – 85)	78 ± 20 (59 – 81)	0,35
	через 1 год	90 ± 26 (26 – 153)	158 ± 54 (123 – 192)	0,05*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Результаты наших исследований показали, что у детей с ГУС с формированием ХБП значения эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови были статистически значимо выше по сравнению с группой детей без формирования ХБП (p < 0,05).

Установлено, что дисфункция эндотелия прогрессирует с ранних стадий ХБП и постепенным нарастанием по мере прогрессирования стадий хронической болезни почек (рисунок 4.1).

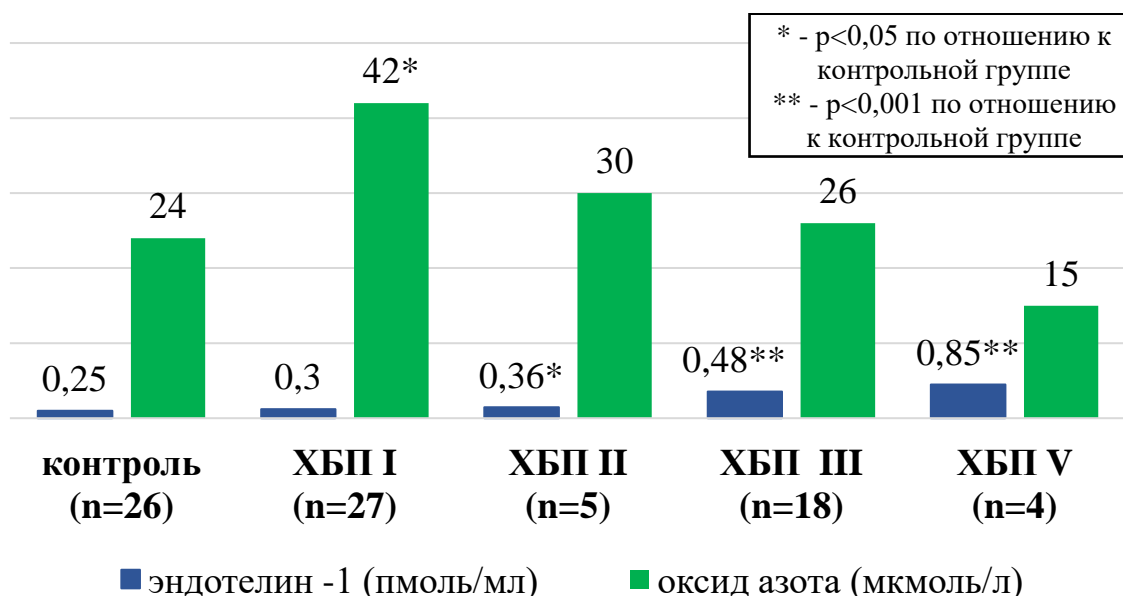


Рисунок 4.1 – Содержание эндотелина-1, оксида азота в сыворотке крови у детей с ГУС в зависимости от стадии ХБП

При изучении содержания уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов с ХБП в зависимости от стадии, выявлено статистически значимое повышение его содержания во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Максимальные значения эндотелина-1 в сыворотке крови отмечены у пациентов с ХБП V стадии ($p < 0,001$). В результате определения содержания оксида азота в сыворотке крови у детей с ХБП на фоне ГУС установлено постепенное снижение как концентрации NO, так и соотношения NO/ЭТ-1 по мере прогрессирования хронической болезни почек с минимальными значениями в ХБП V стадии.

В качестве одного из маркеров неблагоприятного прогноза ГУС в виде выхода на ХБП, можно рассматривать сохраняющиеся высокие уровни ЭТ-1 в сыворотке крови. Была проведена оценка прогностической значимости содержания эндотелина-1 в сыворотке крови у детей с ГУС для определения вероятности исхода в ХБП с помощью ROC-анализа (рисунок 4.2).

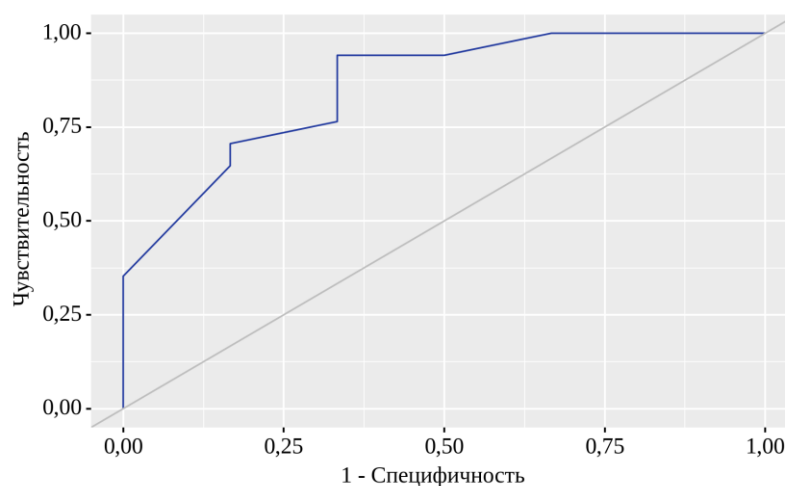


Рисунок 4.2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХБП у детей с ГУС от содержания эндотелина-1 в сыворотке крови

Площадь под ROC-кривой составила $0,858 \pm 0,080$ с 95% доверительным интервалом $0,702 - 1,000$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,010$). Пороговое значение эндотелина-1 в сыворотке крови в точке cut-off составило $0,240$ пмоль/мл. Риск развития ХБП прогнозировался при значении

ЭТ – 1 в сыворотке крови выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 94,1% и 66,7%, соответственно.

Высокие концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови могут быть кофактором снижения почечного клиренса, что подтверждается наличием обратной корреляции между ЭТ – 1 и СКФ у детей с ГУС ($\rho = -0,501$, $p = 0,002$). Полученные нами данные наличия связи ЭТ – 1 и NO в сыворотке крови с показателями тяжести нарушения функции почек подтверждают развитие и прогрессирование ХБП у детей с сохраняющимися признаками эндотелиальной дисфункции.

Был выполнен анализ концентрации эндотелина – 1 в сыворотке крови у детей с ГУС в зависимости от характера течения продромальной стадии ГУС в виде диареи с явлениями гемоколита и рвоты, статистически значимых различий не установлено. Установлены существенные различия в содержании ЭТ – 1 у детей с гемоколитом в продромальную стадию ГУС 0,54 (0,3; 0,63) пмоль/мл и без явлений гемоколита 0,27 (0,24; 0,34) пмоль/мл ($p = 0,007$) (рисунок 4.3).

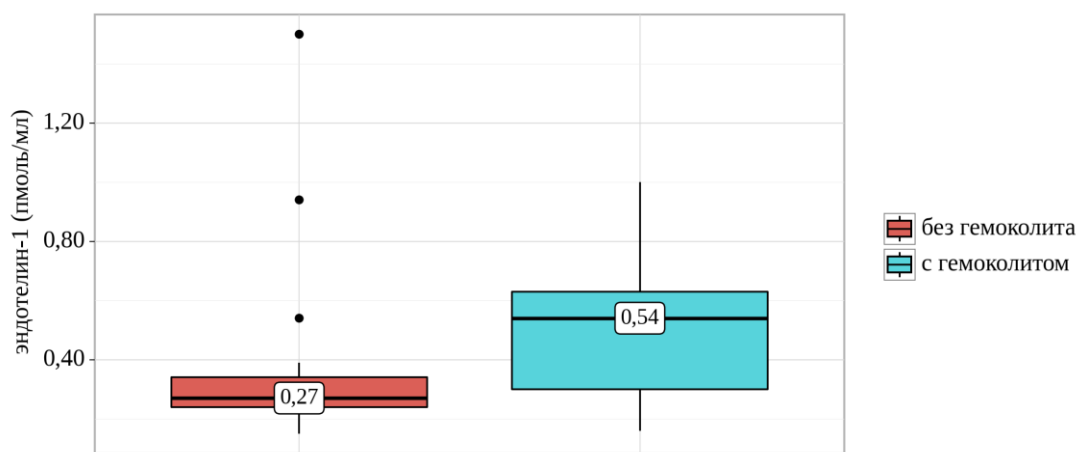


Рисунок 4.3 – Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови в зависимости от характера течения диарейного синдрома у детей с ГУС

Проведен корреляционный анализ связи эндотелина-1 в сыворотке крови и результатов лабораторных исследований у детей с гемолитико-уремическим синдромом (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Результаты корреляционного анализа связи эндотелина–1 в сыворотке крови и показателей лабораторных исследований у детей с ГУС

Показатели		Характеристика корреляционной связи		
		Р	Теснота связи по шкале Чеддока	р
Эндотелин–1	тромбоциты	-0,551	Заметная	< 0,001*
	гемоглобин	-0,565	Заметная	< 0,001*
	эритроциты	-0,440	Умеренная	0,007*
	креатинин	0,550	Заметная	< 0,001*
	мочевина	0,642	Заметная	< 0,001*
	АЛТ	0,358	Умеренная	0,030*
	ЛДГ	0,451	Умеренная	0,005*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи показателя уровня тромбоцитов и содержания ЭТ–1 в сыворотке крови была установлена заметной тесноты обратная связь. Использование метода парной линейной регрессии позволило более точно описать зависимость уровня тромбоцитов от содержания эндотелина – 1 в сыворотке крови (1):

$$Y_{Tp} = -245,848 \times X_{ЭТ-1} + 336,961, \quad (1)$$

где, Y_{Tp} – содержание тромбоцитов в крови ($\times 10^9/\text{л}$), $X_{ЭТ-1}$ – концентрация эндотелина – 1 в сыворотке крови у детей с ГУС (пмоль/мл).

При увеличении концентрации эндотелина – 1 в сыворотке крови на 0,1 пмоль/мл следует ожидать уменьшение показателя уровня тромбоцитов на $24,58 \times 10^9/\text{л}$. Полученная модель объясняет 40,3% наблюдаемой дисперсии показателя уровня тромбоцитов.

Наиболее значимая связь содержания эндотелина-1 в сыворотке крови у детей с ГУС была выявлена с уровнем креатинина (рисунок 4.4).

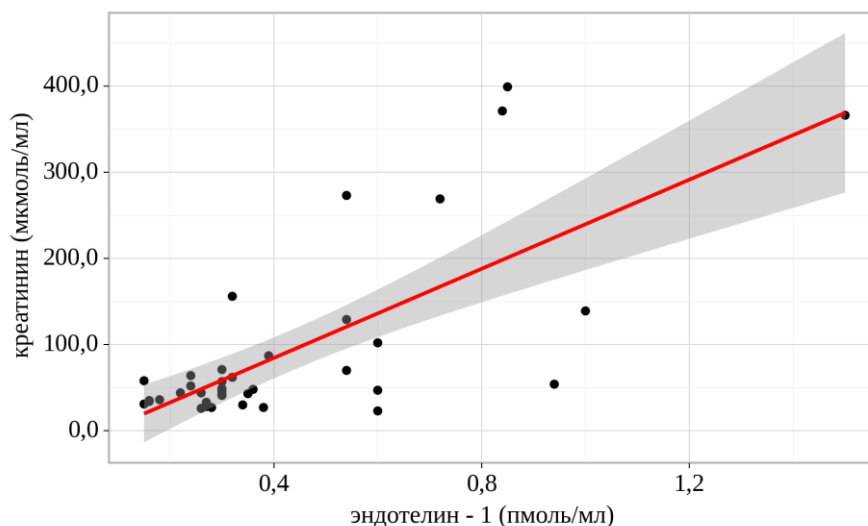


Рисунок 4.4 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня креатинина от содержания эндотелина–1 в сыворотке крови у детей с ГУС

Более точно зависимость концентрации креатинина в сыворотке крови и показателя ЭТ-1 в сыворотке крови у детей с ГУС описывается с использованием метода парной линейной регрессии следующим уравнением (2):

$$Y_{\text{креатинин}} = 258,535 \times X_{\text{ЭТ-1}} - 18,927, \quad (2)$$

где $Y_{\text{креатинин}}$ – содержание креатинина в сыворотке крови (мкмоль/мл), $X_{\text{ЭТ-1}}$ – концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови (пмоль/мл).

При увеличении показателя эндотелина-1 на 0,1 пмоль/мл следует ожидать увеличение содержания креатинина в сыворотке крови на 25,85 мкмоль/мл. Полученная модель объясняет 52,2% наблюдаемой дисперсии показателя креатинина в сыворотке крови.

При оценке связи показателя концентрации мочевины и содержания эндотелина–1 в сыворотке крови у детей с ГУС была установлена заметной тесноты прямая связь. Использование метода парной линейной регрессии позволило более точно описать зависимость концентрации мочевины от показателя эндотелина–1 в сыворотке крови (3):

$$Y_{\text{мочевина}} = 18,875 \times X_{\text{ЭТ-1}} + 1,303, \quad (3)$$

где, $Y_{\text{мочевина}}$ – концентрация мочевины в сыворотке крови (ммоль/л), $X_{\text{ЭТ-1}}$ – содержание эндотелина – 1 в сыворотке крови у детей с ГУС (пмоль/мл).

При увеличении концентрации эндотелина-1 на 0,1 пмоль/мл следует ожидать увеличение концентрации мочевины на 1,88 ммоль/л. Полученная модель объясняет 43,2% наблюдаемой дисперсии показателя мочевины в сыворотке крови.

В результате проведенного корреляционного анализа между показателями эндотелиальной дисфункции и СКФ у детей с ГУС установлена заметной тесноты обратная связь между СКФ и эндотелином-1 в сыворотке крови и прямая связь слабой тесноты была между СКФ и оксидом азота (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Результаты корреляционного анализа связи показателей эндотелиальной дисфункции и СКФ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	P
ЭТ-1 – СКФ	-0,501	Заметная	0,002*
NO - СКФ	0,293	Слабая	0,048*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Использование метода парной линейной регрессии позволило более точно описать зависимость СКФ от концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови (рисунок 4.5).

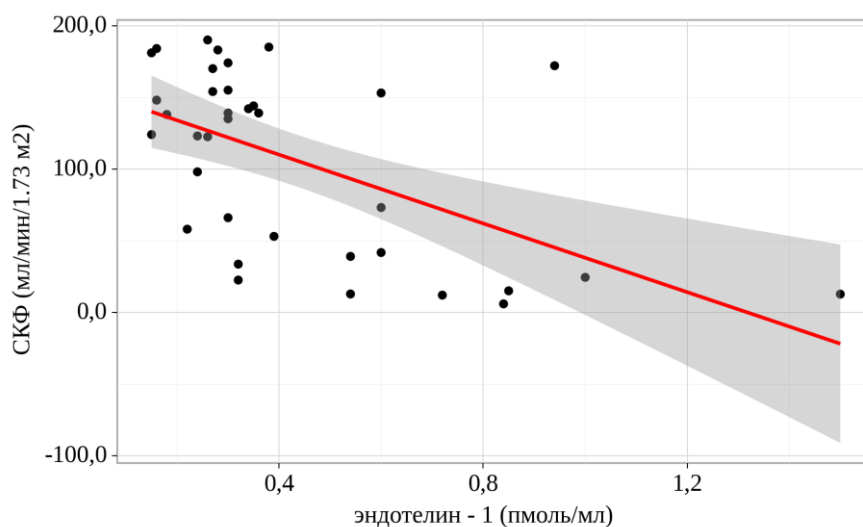


Рисунок 4.5 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя СКФ от содержания эндотелина – 1 в сыворотке крови

Так, зависимость СКФ от эндотелина-1 описывается следующим уравнением регрессии (4):

$$Y_{\text{СКФ}} = -119,869 \times X_{\text{ЭТ-1}} + 157,91, \quad (4)$$

где, $Y_{\text{СКФ}}$ – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²),
 $X_{\text{ЭТ-1}}$ – содержание эндотелина – 1 в сыворотке крови у детей с ГУС (пмоль/мл).

При увеличении показателя эндотелина-1 на 0,1 пмоль/мл следует ожидать уменьшение СКФ на 11,98 мл/мин/1,73 м². Полученная модель объясняет 30,9% наблюдаемой дисперсии показателя СКФ.

Таким образом, проведенные исследования показали, что формирование ХБП после перенесенного ГУС и ее прогрессирование сопровождаются достоверным повышением концентрации ЭТ-1 и снижением концентрации NO во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении вазомоторной функции эндотелия. По мере прогрессирования стадий ХБП у детей после перенесенного ГУС отмечалось повышение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови, постепенное снижение как концентрации NO, так и соотношения NO/ЭТ-1 с минимальными значениями в V стадии, что демонстрирует прогностическое значение вазоконстрикции на всех этапах формирования нефросклероза.

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В настоящее время особую значимость в патогенезе гемолитико-уремического синдрома придают изменениям в серотонинергической системе. Нарушение метаболизма серотонина поврежденными эндотелиальными клетками может быть связано с прогрессирующим снижением функции почек, развитием нефросклероза и является предиктором развития хронической болезни почек.

Результаты наших исследований по изучению показателей серотонинергической системы в проспективной группе больных с тГУС в зависимости от стадии заболевания выявили статистически значимое повышение концентрации серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у всех детей с ГУС на остро́те заболевания, перед выпиской, а также сохраняющиеся высокие значения изучаемых показателей через год после перенесенного ГУС, по сравнению с данными контрольной группы ($p \leq 0,001$). Анализ содержания серотонина в тромбоцитах крови, напротив, выявил достоверное его снижение у всех пациентов с ГУС во всех изучаемых периодах заболевания относительно контрольной группы ($p \leq 0,001$). При этом самые низкие значения данного показателя выявлены у пациентов в остром периоде заболевания ГУС (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Содержание серотонина в плазме крови, тромбоцитах и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови в зависимости от периода заболевания у детей с ГУС

Показатель	контроль n=26	острый период n=31	при выписке n=31	через 1 год n=31	p
	Me (Q ₁ – Q ₃)				
5-НТ в плазме (пмоль/мл)	27 (17 – 45)	109 (42 – 230)	501 (238 – 700)	1129 (586-1776)	0,001* P _{остр – ч/з 1г} < 0,001*
5-НТ в тромбоцитах (пмоль/мл)	244 (211 – 307)	3 (3 – 6)	9 (4 – 27)	38 (9 – 142)	0,001* P _{остр – ч/з 1г} = 0,066*
5-ГИУК в плазме (пмоль/мл)	11 (6 – 17)	587 (208 – 1816)	64 (22 – 106)	51 (32 – 62)	0,001* P _{остр – ч/з 1г} < 0,001*
5-ГИУК/ 5-НТ	1,28 (0,82 – 2)	5,2 (0,86 – 17,3)	0,15 (0,08 – 0,33)	0,04 (0,02 – 0,1)	<0,001* P _{остр – ч/з 1г} <0,001* P _{остр – при выписке} = 0,024*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Отношение 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови, отражающее активность метаболизма серотонина, в остром периоде заболевания повышалось с последующим снижением, что возможно связано с существенным повышением концентрации серотонина в плазме крови у детей с ГУС (p < 0,001).

С целью определения прогностической значимости изучаемых показателей, нами проведен анализ уровня серотонина в плазме крови и тромбоцитах у детей с ГУС с исходом в хроническую болезнь почек (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Концентрация серотонина в плазме крови и тромбоцитах в зависимости от исхода в ХБП в проспективной группе детей с ГУС

Показатель	Группы пациентов	без ХБП Me (Q ₁ – Q ₃)	n	с ХБП Me (Q ₁ – Q ₃)	n	p
5-НТ в плазме (пмоль/мл)	острый п-д	70 (21 – 131)	20	571 (498 – 766)	11	0,02*
	при выписке	422 (177 – 496)	20	779 (559 – 1262)	11	0,03*
	через 1 год	445 (65 – 974)	20	1619 (1052 – 2579)	11	0,02*
5-НТ в тромбоцитах (пмоль/мл)	острый п-д	4,4±1,4 (2,6 – 6,1)	20	8,8±2,2 (6,1 – 11,6)	11	0,005*
	при выписке	34,4 (7,1 – 62,2)	20	7,3 (6,8 – 12,1)	11	0,41
	через 1 год	149 (112 – 173)	20	23 (19 – 30)	11	0,02*
5-ГИУК в плазме (пмоль/мл)	острый п-д	612 (487 – 2202)	20	213 (81 – 523)	11	0,11
	при выписке	96 (50 – 141)	20	120 (87 – 326)	11	0,57
	через 1 год	49 (35 – 62)	20	50 (35 – 65)	11	0,89
5-ГИУК/ 5-НТ	острый п-д	16 (8 – 146)	20	2 (0 – 5)	11	0,03*
	при выписке	0,24 (0,16 – 0,92)	20	0,02 (0,01 – 0,04)	11	0,01*
	через 1 год	0,22 (0,08 – 0,47)	20	0,03 (0,01 – 0,05)	11	0,01*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Статистически значимое повышение содержания серотонина в плазме крови у детей с ГУС, на фоне которого сформировалась ХБП, было выявлено как в острый период повреждения почек, так и через год после перенесенного заболевания, по сравнению с группой пациентов без формирования ХБП ($p < 0,05$). Напротив, содержание тромбоцитарного серотонина существенно снижалось во всех изучаемых периодах заболевания в обеих группах. Однако, необходимо отметить, что на остоте ГУС и через год наблюдения у пациентов, сформировавших ХБП, сохранялись очень низкие значения серотонина в тромбоцитах в отличие от детей без ХБП ($p = 0,005$ и $p = 0,02$, соответственно). В свою очередь, значимых различий

при сравнении показателей содержания 5-ГИУК в плазме крови у детей с ГУС не установлено.

При определении содержания уровня серотонина и его метаболита в плазме крови у пациентов с ХБП в зависимости от стадии, нами выявлено достоверное повышение их концентраций во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что свидетельствует о продолжающейся активации тромбоцитов, повышенном высвобождении и нарушении захвата серотонина. По мере прогрессирования стадий ХБП отмечалось повышение их уровней в плазме крови. Сохраняющиеся высокие уровни серотонина в плазме крови можно рассматривать в качестве дополнительного маркера прогрессирования ХБП после перенесенного ГУС у детей (рисунок 5.1).

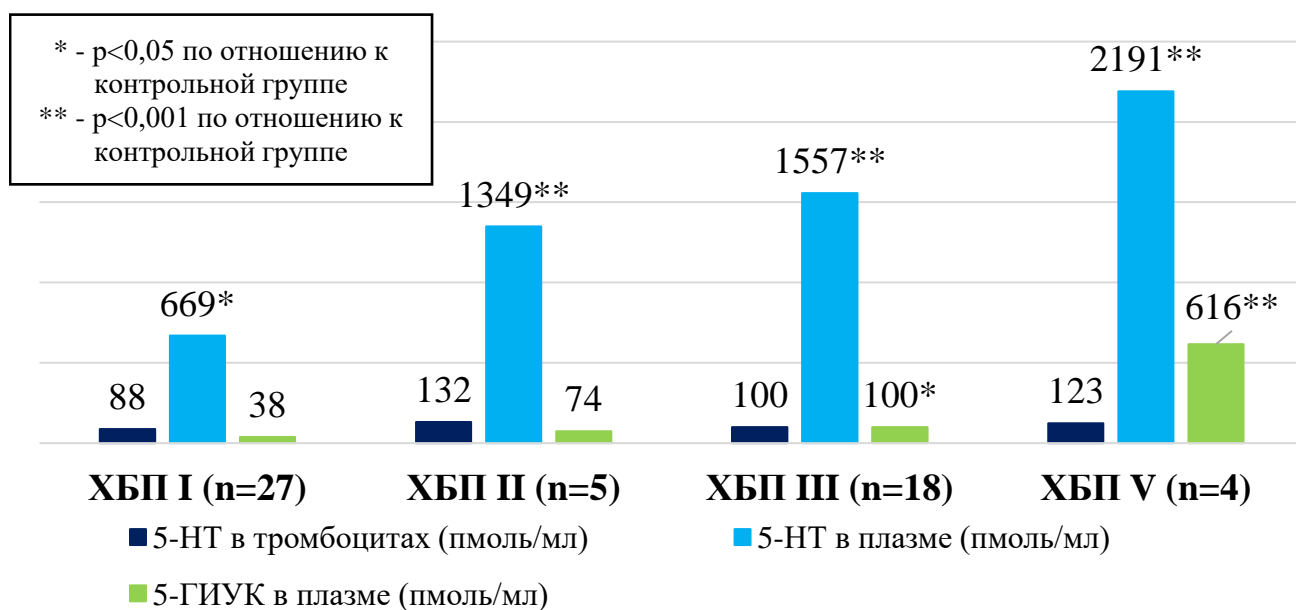


Рисунок 5.1 – Содержание серотонина в плазме крови и тромбоцитах, метаболита серотонина – 5-ГИУК в плазме крови у пациентов с различными стадиями ХБП

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей с ХБП на фоне ГУС наблюдаются изменения в серотонинергической системе, в виде повышения концентрации серотонина и его метаболита в плазме крови, начиная с I стадии развития ХБП. Степень выраженности данных изменений зависит от стадии ХБП, с максимальной реализацией в V стадии ($p < 0,05$).

Нами была проведена оценка прогностической значимости соотношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови у детей с ГУС при выписке для определения вероятности развития ХБП с помощью метода ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой составила $0,934 \pm 0,036$ с 95% ДИ: 0,864 – 1,000. Пороговое значение отношения 5-ГИУК/5-НТ в точке cut-off, составило 0,099. При уровне данного показателя ниже указанного значения или равном ему, прогнозируется высокий риск развития ХБП у детей с типичной формой ГУС. Чувствительность и специфичность метода прогнозирования развития ХБП, исходя из значения показателя 5-ГИУК/5-НТ в точке cut-off, составили 100,0% и 84,8%, соответственно.

В нашей работе рассмотрена возможность прогнозирования риска прогрессирования ХБП при последующем диспансерном наблюдении детей после перенесенного ГУС с помощью неинвазивной методики определения концентрации 5-ГИУК в суточной моче. Содержание 5-ГИУК в моче используется в качестве косвенного показателя уровня серотонина в плазме крови [219]. Результаты исследования концентрации 5-ГИУК в суточной моче у всех обследованных детей после перенесенного ГУС составили $9,03 \pm 2,9$ мг/сут (рисунок 5.2).

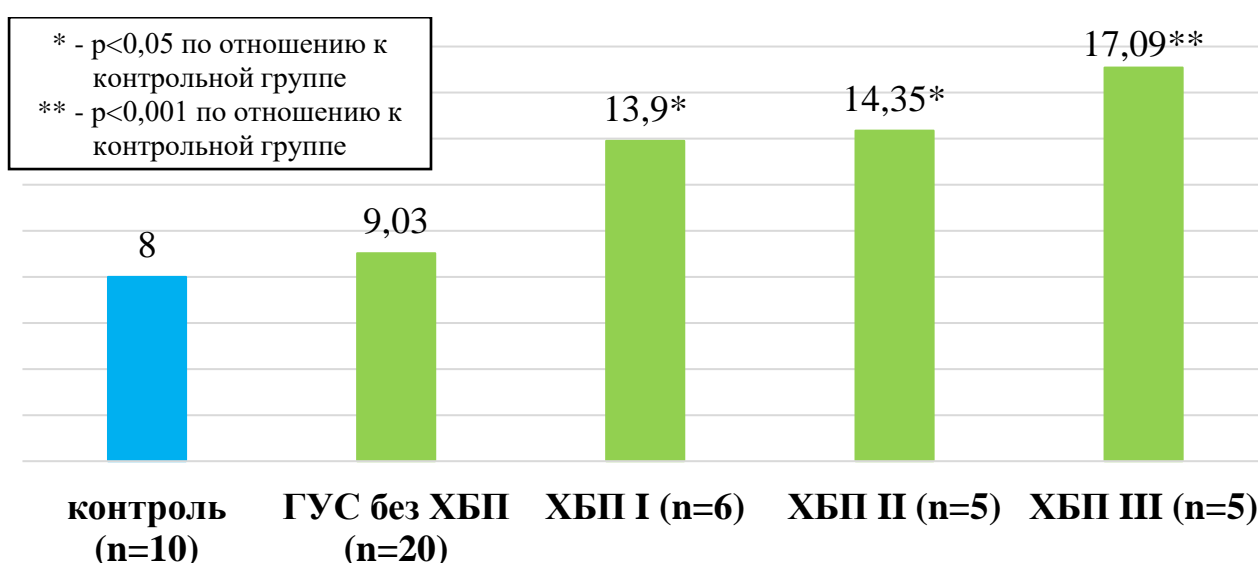


Рисунок 5.2 – Содержание 5-ГИУК в моче у пациентов с различными стадиями ХБП (Me, мг/сут)

Высокий уровень 5-ГИУК является показателем прогрессирования поражения почек. Максимальные значения 5-ГИУК в суточной моче были зарегистрированы у пациентов после перенесенного гемолитико-уремического синдрома с ХБП III стадии 17,09 мг/сут.

С целью оценки клинического значения изменений концентраций серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у пациентов с ГУС был проведен корреляционный анализ связи 5-НТ и 5-ГИУК с изменениями лабораторных показателей у детей с ГУС (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Результаты корреляционного анализа связи содержания 5-НТ и 5-ГИУК и соотношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови с лабораторными показателями у детей с ГУС

Показатели		Характеристика корреляционной связи		
		ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
5-НТ в плазме крови	тромбоциты	0,556	Заметная	<0,001*
	гемоглобин	0,497	Умеренная	<0,001*
	креатинин	-0,303	Умеренная	0,020*
	мочевина	-0,387	Умеренная	0,002*
	АЛТ	-0,457	Умеренная	<0,001*
	АСТ	-0,417	Умеренная	0,001*
	ЛДГ	-0,518	Заметная	<0,001*
5-ГИУК в плазме крови	гемоглобин	-0,426	Умеренная	< 0,001*
	креатинин	0,454	Умеренная	< 0,001*
	мочевина	0,386	Умеренная	0,003*
	АЛТ	0,370	Умеренная	0,005*
	АСТ	0,296	Слабая	0,027*
	ЛДГ	0,373	Умеренная	0,004*
	СРБ	0,352	Умеренная	0,026*
5-ГИУК/5-НТ в плазме крови	гемоглобин	-0,597	Заметная	< 0,001*
	тромбоциты	-0,546	Заметная	< 0,001*
	креатинин	0,478	Умеренная	< 0,001*
	мочевина	0,455	Умеренная	< 0,001*
	АЛТ	0,513	Заметная	< 0,001*

Продолжение таблицы 5.3

Показатели		Характеристика корреляционной связи		
		ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
5-ГИУК/ 5-НТ в плазме крови	АСТ	0,476	Умеренная	< 0,001*
	ЛДГ	0,505	Заметная	< 0,001*
	СРБ	0,429	Умеренная	0,006*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи уровня креатинина в сыворотке крови и показателя 5-ГИУК/5-НТ была установлена умеренной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость показателя креатинина в сыворотке крови от показателя 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови описывается уравнением парной линейной регрессии (1):

$$Y_{\text{креатинин}} = 0,99 \times X_{5\text{-ГИУК/5-НТ}} + 85,228, \quad (1)$$

где, $Y_{\text{креатинин}}$ – содержание креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л), $X_{5\text{-ГИУК/5-НТ}}$ – отношение 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови.

Исходя из коэффициента регрессии при увеличении показателя 5-ГИУК/5-НТ на 1 следует ожидать увеличение показателя креатинина в сыворотке крови на 0,99 мкмоль/л. Полученная модель объясняет 22,7% наблюдаемой дисперсии показателя креатинина в сыворотке крови.

При анализе содержания серотонина в плазме крови в проспективной группе детей с ГУС в зависимости от стадии ОПП установлены статистически значимые различия ($p = 0,042$) (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Содержание 5-НТ в плазме крови у детей с ГУС в зависимости от варианта ОПП

Категории	5-НТ в плазме крови (пмоль/мл)			p
	Me	$Q_1 - Q_3$	n	
неолигоанурическое ОПП	529	93 – 915	6	0,042*
анурическое ОПП	1588	707 – 2354	10	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

У детей с полной анурией уровень серотонина в плазме крови был статистически значимо выше по сравнению с детьми с неолиганурическим вариантом презентации острого повреждения почек ($p = 0,042$).

При анализе концентрации 5-ГИУК в плазме крови в острую фазу ГУС выявлены статистически значимые высокие значения метаболита серотонина у детей с гемоколитом ($p = 0,025$) (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Концентрация 5-ГИУК в плазме крови в зависимости от наличия гемоколита при ГУС у детей

Показатель	Категории	5-ГИУК в плазме крови (пмоль/мл)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Гемоколит	без гемоколита	55	29 – 88	18	0,025*
	с гемоколитом	86	50 – 369	13	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы, у детей с ГУС с гемоколитом содержание в плазме крови 5-ГИУК было достоверно выше по сравнению с детьми без гемоколита ($p < 0,05$). Наиболее высокие концентрации 5-ГИУК в плазме крови выявлены у детей с многократной диареей при ГУС ($p=0,029$) (рисунок 5.4).

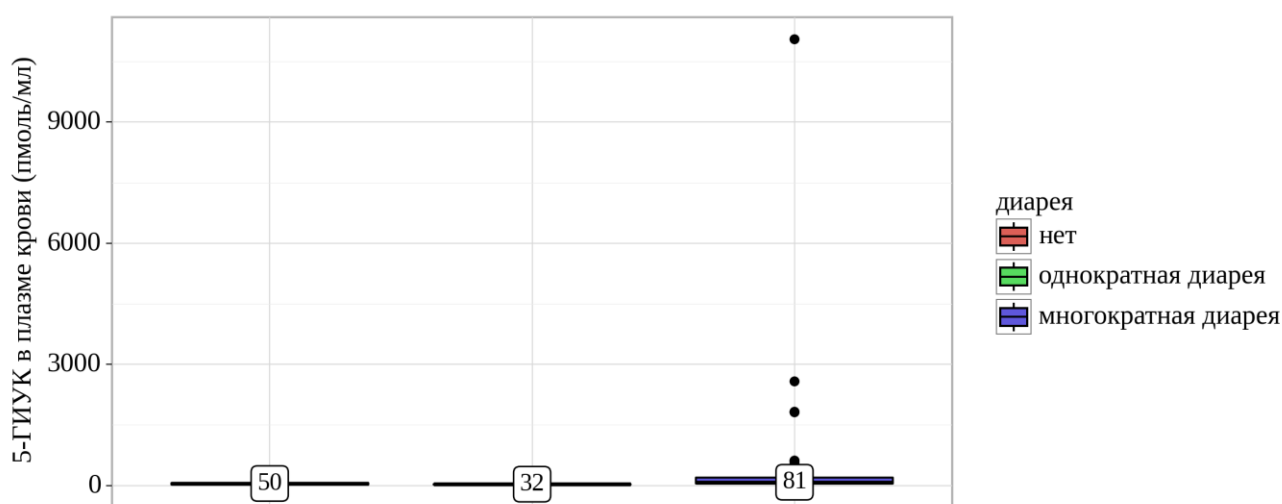


Рисунок 5.3 – Анализ концентрации 5-ГИУК в плазме крови у детей с ГУС в зависимости от наличия диарейного синдрома

С целью оценки клинического значения изменений концентраций серотонина в плазме крови и тромбоцитах и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у пациентов с ГУС был проведен корреляционный анализ связи указанных показателей со СКФ (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Результаты корреляционного анализа связи содержания 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах и 5-ГИУК в плазме крови со СКФ

Показатель	Характеристика корреляционной связи со СКФ (мл/мин/1,73 м ²)		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р
5-ГИУК в плазме крови (пмоль/мл)	-0,617	Заметная	<0,001*
5-ГИУК/5-НТ	-0,498	Умеренная	<0,001*
5-НТ в тромбоцитах	0,552	Заметная	0,018*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (р < 0,05)

Более точно описать зависимость СКФ от содержания 5-ГИУК в плазме крови позволило использование метода парной линейной регрессии. Так, зависимость СКФ от содержания 5-ГИУК в плазме крови описывается следующим уравнением регрессии (2):

$$Y_{\text{СКФ}} = -0,013 \times X_{5\text{-ГИУК}} + 96,201, \quad (2)$$

где, $Y_{\text{СКФ}}$ – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²), $X_{5\text{-ГИУК}}$ – содержание 5-ГИУК в плазме крови у детей с ГУС.

При увеличении показателя 5-ГИУК в плазме крови на 1 пмоль/мл следует ожидать уменьшение СКФ на 0,013. Полученная модель объясняет 13,8% наблюдаемой дисперсии показателя СКФ.

При анализе изменений в серотонинергической системе в зависимости от применения заместительной почечной терапии в анурической стадии ОПП на фоне ГУС статистически значимых различий не выявлено. Полученные данные позволяют утверждать об отсутствии зависимости уровня серотонина в плазме крови, тромбоцитах и 5-ГИУК в плазме крови от применения ЗПТ (таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Анализ изменений серотонинергической системы у детей с ГУС в зависимости от применения ЗПТ

Показатель	Категории	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
5-НТ в тромбоцитах (пмоль/мл)	с ЗПТ	11	5 – 45	19	0,225
	без ЗПТ	4	3 – 9	12	
5-НТ в плазме крови (пмоль/мл)	с ЗПТ	606	116 – 1428	19	0,776
	без ЗПТ	407	103 – 1221	12	
5-ГИУК в плазме крови (пмоль/мл)	с ЗПТ	185	98 – 1215	19	0,176
	без ЗПТ	100	46 – 284	12	

Полученные данные согласуются с исследованиями Sebekova K. и соавт. (1989), которые выявили, что у пациентов с почечной недостаточностью свободный серотонин накапливается в плазме крови и не выводится при диализе [219].

Была разработана прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии с целью определения вероятности развития ХБП у детей с гемолитико-уремическим синдромом в зависимости от содержания 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови и их соотношения. Число наблюдений составило 43 пациента. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (3):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad (3)$$

где: P – вероятность развития ХБП, e - математическая константа, приблизительно равная 2,71828, $z = 0,005 - 0,002 \times 5\text{-НТ в плазме} + 0,002 \times 5\text{-ГИУК}/5\text{-НТ в плазме} - 0,036 \times 5\text{-ГИУК в плазме} + 0,058 \times 5\text{НТ в тромбоцитах} + 0,108 \times 5\text{-НТ в плазме}/5\text{-НТ в тромбоцитах}$.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,015$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 74,7% наблюдаемой дисперсии показателя развития ХБП у детей с ГУС.

При оценке зависимости вероятности формирования хронической болезни почек у детей с ГУС от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 5.4):

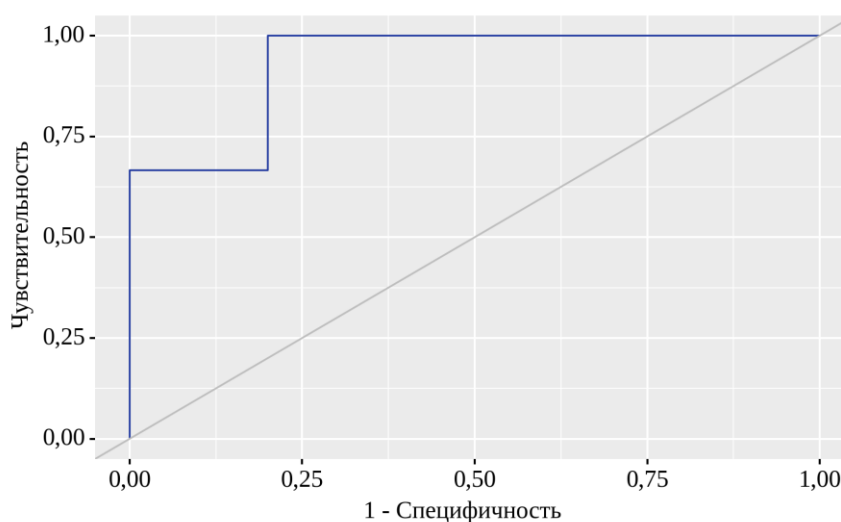


Рисунок 5.4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя развития ХБП у детей с ГУС от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,933 \pm 0,056$ с 95% ДИ: 0,823 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,577. Развитие ХБП прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 80,0%, соответственно.

Таким образом, в результате проведенных исследований было выявлено, что для детей с ГУС характерны изменения в серотонинергической системе: повышение содержания серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови, снижение 5-НТ в тромбоцитах. Высокое содержание серотонина в плазме крови, которое наблюдалось у наших пациентов с ГУС, вероятно, связано с продолжающейся активацией тромбоцитов, что может отражать повышенное высвобождение и провоспалительное действие серотонина на почки. Кроме того, повышение концентрации 5-НТ в плазме крови может быть связано, как со снижением активности ферментов гидролиза 5-НТ в плазме крови у детей с ГУС, так и с нарушением захвата серотонина в тромбоцитах в связи с дефектом мембранного переносчика серотонина (SERT) и нарушением метаболизма 5-НТ

поврежденными эндотелиальными клетками. Повышение основного метаболита серотонина 5-ГИУК в плазме крови у пациентов с ГУС свидетельствует о его активности и может быть следствием усиленного распада высоких концентраций серотонина под действием МАО с одной стороны, и снижением СКФ с другой. Нарушение метаболизма серотонина, возможно, связано с повреждением эндотелиальной выстилки, которое наблюдается у детей с ГУС.

Таким образом, в качестве маркеров развития и прогрессирования ХБП у детей с гемолитико-уремическим синдромом, можно рассматривать сохраняющиеся высокие уровни серотонина и его метаболита в плазме крови, низкие значения тромбоцитарного серотонина, которые наблюдаются у детей с ГУС начиная с I стадии ХБП, с максимальной реализацией на V стадии.

В нашей работе был проведен корреляционный анализ связи показателей дисфункции эндотелия и изменения серотонинергической системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Результаты корреляционного анализа связи концентрации эндотелина – 1 в сыворотке крови и содержания серотонина и его метаболита в плазме крови у детей с ГУС

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ЭТ-1 – 5-НТ в тромбоцитах	-0,547	Заметная	0,053*
ЭТ-1 – 5-ГИУК в плазме крови	0,646	Заметная	<0,001*
ЭТ-1 – 5-ГИУК/5-НТ	0,520	Заметная	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи содержания 5-НТ в тромбоцитах с содержанием эндотелина-1 в сыворотке крови у детей с ГУС была установлена статистически значимая обратная связь, напротив с содержанием 5-ГИУК в плазме крови и отношением 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови установлена статистически значимая прямая связь ($p \leq 0,05$).

Наблюдаемая зависимость показателя 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови от концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови описывается следующим уравнением парной линейной регрессии (4):

$$Y_{5\text{-ГИУК}/5\text{-НТ}} = 158,263 \times X_{\text{ЭТ-1}} - 50,735, \quad (4)$$

где, $Y_{5\text{-ГИУК}/5\text{-НТ}}$ – отношение 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови, $X_{\text{ЭТ-1}}$ – содержание эндотелина – 1 в сыворотке крови у детей с ГУС (пмоль/мл).

При увеличении содержания эндотелина-1 в сыворотке крови на 1 пмоль/мл следует ожидать увеличение показателя 5-ГИУК/5-НТ на 158,263. Полученная модель объясняет 43,7% наблюдаемой дисперсии показателя отношения 5-ГИУК/5-НТ.

В результате корреляционного анализа содержания NO в сыворотке крови у детей с ГУС и содержанием 5-ГИУК и отношением 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови установлена статистически значимая обратная связь ($p < 0,05$), тогда как статистически значимой связи с содержанием 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах не было установлено (таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Результаты корреляционного анализа связи содержания NO в сыворотке крови с изменениями серотонинергической системы у детей с ГУС

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
NO – 5-НТ в плазме крови	0,173	Слабая	0,240
NO – 5-НТ в тромбоцитах	0,065	Нет связи	0,804
NO – 5-ГИУК в плазме крови	-0,473	Умеренная	<0,001*
NO – 5-ГИУК/5-НТ	-0,356	Умеренная	0,012*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Серотонин и 5-ГИУК в плазме крови, оксид азота и эндотелин-1 в сыворотке крови являются патогенетическими маркерами поражения почек у детей с ГУС, а также кофакторами в формировании и прогрессировании ХБП. Локальная активация тромбоцитов в местах эндотелиальной дисфункции способствует

повреждению сосудов, отчасти за счет высвобождения вазоактивных факторов, включая серотонин.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что формирование ХБП после перенесенного ГУС и ее прогрессирование сопровождаются достоверным повышением содержания серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови, снижением содержания тромбоцитарного серотонина у всех детей, участвовавших в исследовании по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). По мере прогрессирования стадий хронической болезни почек у пациентов после перенесенного ГУС отмечалось повышение уровня 5-НТ в плазме крови, 5-ГИУК в плазме крови и в суточной моче, постепенное снижение соотношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови с максимальными значениями в V стадии, что демонстрирует прогностическое значение изменения серотонинергической системы у детей с ГУС.

ГЛАВА 6. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Хроническая болезнь почек сопровождается высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти пациентов на последних стадиях ХБП. Оценка риска развития кардиоваскулярной патологии у детей с ГУС и исходом в ХБП является важным этапом не только для выявления потенциальных факторов риска, которые можно изменить, но и для оценки эффективности лечения, направленного на снижение этой вероятности. Исходя из этого, следующим этапом нашей работы было изучение состояния сердечно-сосудистой системы у детей с ГУС.

Нами были изучены данные эхокардиографического обследования 28 детей с ХБП после перенесенного ГУС (ХБП I – 8 детей, ХБП II – 5 детей, ХБП III – 11 детей, ХБП V – 4 детей), которые были разделены на 2 группы исходя из площади поверхности тела (ППТ), с целью устранения неоднородности групп по возрастному составу (таблица 6.1). В связи с незначительным количеством детей с ХБП, развившейся на фоне ГУС, с площадью поверхности тела $<0,6 \text{ м}^2$ ($n = 5$), сравнение структурно-функциональных показателей сердца у детей с ГУС было проведено только для пациентов с ППТ $>0,6 \text{ м}^2$ ($n = 23$): ХБП I стадии - 3 детей, ХБП II – 5 детей, ХБП III – 11 детей, ХБП V стадии включало 4 детей с ГУС.

Таблица 6.1 – Показатели ЭхоКГ у детей с ГУС с исходом в ХБП

Показатель	ГУС с ХБП (n = 23)	контроль (n = 16)	p
	Me (Q ₁ – Q ₃) / M ± SD		
Размер ЛП, см	2,58 (2,5 – 2,8)	2,21 (2,21 – 2,25)	0,03*
КДР, см	4,01 ± 0,1	3,88 ± 0,1	0,33
КСР, см	2,77 ± 0,35	2,15 ± 0,44	0,008*
МЖП, см	0,7 (0,68 – 1,13)	0,61 (0,57 – 0,64)	0,04*
ТЗСЛЖ, см	0,71 (0,66 – 1,0)	0,58 (0,56 – 0,6)	0,01*

Продолжение таблицы 6.1

Показатель	ГУС с ХБП (n = 23)	контроль (n = 16)	p
	Me (Q ₁ – Q ₃)/ M ± SD		
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	39,3 (32,3 – 62,4)	20,4 (20,2 – 20,7)	0,008*
ММЛЖ, г	98,1 (51 – 106,8)	74 (69,5 – 76,5)	0,31
ИОТС	0,32 ± 0,05	0,26 ± 0,04	0,06*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно полученным результатам, эхокардиографические показатели сердца существенно различались у исследуемых пациентов с ГУС с исходом в ХБП по сравнению с контрольной группой.

Нами было проведено сравнение показателей, позволяющих оценить наличие гипертрофии отделов сердца. К ним были отнесены масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка из расчета на рост^{2,7} и на площадь поверхности тела исследуемых, а также индекс относительной толщины стенки левого желудочка. Результаты сравнения показателей, позволяющих оценить наличие гипертрофии отделов сердца у детей с ХБП после перенесенного ГУС в зависимости от стадии, представлены в таблице 6.2:

Таблица 6.2 – Структурно-функциональные показатели сердца у детей с ГУС в зависимости от стадии ХБП

Показатель	контроль (n=16)	ХБП I (n=3)	ХБП II (n=5)	ХБП III (n=11)	ХБП V (n=4)	p
	Me (Q ₁ – Q ₃)					
Размер ЛП (см)	2,21 (2,21 – 2,25)	2,4 (2,15 – 2,52)	2,7 (2,62 – 2,75)	2,8 (2,65–2,95)	3,05 (2,87–3,23)	0,07*
КДР (см)	3,9 (3,8 – 4,08)	4,2 (3,8 – 4,48)	4,2 (3,6 – 4,35)	4,1 (3,75–4,45)	4,41 (4,32– 4,49)	0,65
КСР (см)	2,2 (1,9 –2,45)	2,33 (2,14– 2,51)	2,7 (2,6 – 2,8)	2,8 (2,78 – 2,83)	3,13 (2,96– 3,29)	0,07*
МЖП (см)	0,61 (0,57 – 0,64)	0,64 (0,58 – 1,89)	0,7 (0,62 – 0,8)	0,7 (0,69 – 0,7)	0,91 (0,8 – 1,02)	0,28

Продолжение таблицы 6.2

Показатель	контроль (n=10)	ХБП I (n=9)	ХБП II (n=5)	ХБП III (n=8)	ХБП V (n=4)	p
	Me (Q ₁ – Q ₃)					
ТЗСЛЖ (см)	0,58 (0,56 – 0,6)	0,63 (0,59 – 0,67)	0,67 (0,63 – 0,72)	0,7 (0,67 – 0,72)	0,84 (0,76 – 0,92)	0,12
ММЛЖ (г)	74 (69,5 – 76,5)	89,6 (79,4 – 92,5)	101,9 (99,4 – 104,3)	110,55 (108,67 – 112,42)	147,55 (122,82 – 172,28)	0,07*
ИММЛЖ (г/м ^{2,7})	20,4 (20,2 – 20,7)	29,5 (27,05 – 31,15)	39,45 (37,17 – 41,73)	40 (36,1 – 44,05)	52,9 (45,75 – 60,5)	0,03*
ИОТС	0,26 (0,24 – 0,28)	0,28 (0,27 – 0,32)	0,31 (0,3 – 0,34)	0,34 (0,33 – 0,36)	0,36 (0,34 – 0,38)	0,10

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно результатам проведенного анализа, показатели ЭхоКГ у детей с ГУС по мере прогрессирования стадий ХБП наблюдалось увеличение толщины сердечных стенок и размеров полостей сердца.

Проведенный анализ показал, что ИММЛЖ статистически значимо увеличивался по мере прогрессирования стадий ХБП (p < 0,05). Медиана ИММЛЖ, рассчитанного на рост^{2,7}, в контрольной группе принимала минимальные среди всех исследуемых значения, составляя 20,4 г/м^{2,7}. У пациентов с ХБП I стадии медиана показателя увеличивалась до 29,5 г/м^{2,7}, а у пациентов с ХБП III стадии – до 40 г/м^{2,7}. Наивысшим значением характеризовались пациенты с ХБП V стадии, у которых медиана ИММЛЖ составляла 52,9 г/м^{2,7}.

При индивидуальной оценке индекса массы миокарда левого желудочка учитывая возрастную группу пациентов с ГУС, рассчитанного на рост^{2,7}, используя нормы установленные Philip R. Khoury (2009) [2, 25, 203], установлено что ИММЛЖ соответствующий 99-му перцентилю распределения имели 4,3% детей с ХБП I стадии, 13,0% детей с ХБП III стадии и 17,4% детей с ХБП V стадии, что свидетельствует о гипертрофии миокарда левого желудочка у детей с гемолитико-уремическим синдромом с исходом в ХБП.

Дополнительно была выделена группа пациентов с погранично высокими показателями ИММЛЖ на рост на рост^{2,7} с учетом возраста пациента, значения которых соответствуют 95-му перцентилю распределения вошли 8,7% детей с ХБП I стадии, 21,7% детей с ХБП II стадии, 34,8% детей с ХБП III стадии. Эти пациенты с ХБП, развившейся на фоне ГУС, относятся к группе высокого риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка [25, 140].

Многие осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, по крайней мере, частично, связаны с эндотелиальной дисфункцией, особенно с нарушением регуляции сосудистого тонуса, вызванным дисбалансом между NO и ЭТ-1. Следовательно, снижение биодоступности NO в связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний также может объяснить рост ЭТ-1. Впоследствии ЭТ-1 может стимулировать выработку повреждающих АФК [212] и ускорять снижение эндотелиальной функции; с другой стороны предотвращение продукции NO увеличивает высвобождение ЭТ-1 [85, 242].

Был проведен корреляционный анализ связи параметров ЭхоКГ и показателей эндотелиальной дисфункции у детей с ГУС (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Результаты корреляционного анализа связи параметров дисфункции эндотелия в сыворотке крови и параметров ЭхоКГ у детей с ГУС (n = 23)

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ЭТ-1 – ИММЛЖ	0,949	Весьма высокая	0,051*
NO – ТЗСЛЖ	-0,648	Заметная	0,116
NO – МЖП	-0,791	Высокая	0,209

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно данным ранее проведенных исследований Kedzierski R.M. и соавт. (2001) повышение содержания ЭТ-1 в сыворотке крови наблюдалось у пациентов с гипертонией, связанной с почечной недостаточностью [148]. В результате оценки содержания эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови в зависимости от наличия артериальной гипертензии у детей с гемолитико-уремическим синдромом

в острый период были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Содержание эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови в зависимости от развития артериальной гипертензии у детей с ГУС

Показатель	Группы пациентов	без АГ (n = 17)	с АГ (n = 14)	p
		M ± SD/95% ДИ		
эндотелин-1 (пмоль/мл)	острый п-д	0,58 ± 0,29 (0,27 – 0,89)	0,99 ± 0,30 (0,62 – 1,36)	0,049*
	при выписке	0,43 (0,32 – 0,43)	0,60 (0,45 – 0,75)	0,696
	через 1 год	0,24 ± 0,06 (0,19 – 0,3)	0,3 ± 0,07 (0,26 – 0,33)	0,084*
оксид азота (мкмоль/л)	острый п-д	41 ± 19 (21 – 61)	21 ± 6 (14 – 28)	0,047*
	при выписке	29 ± 18 (10 – 48)	27 ± 13 (-5 – 58)	0,846
	через 1 год	34 ± 15 (24 – 44)	32 ± 12 (26 – 38)	0,740
NO/ЭТ-1	острый п-д	38 ± 25 (6 – 70)	22 ± 9 (11 – 33)	0,227
	при выписке	60 (54 – 61)	45 (42 – 55)	0,268
	через 1 год	143 ± 31 (94 – 191)	99 ± 19 (76 – 123)	0,035*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе отношения NO/ЭТ-1 в сыворотке крови у детей с ГУС через 1 год в зависимости от наличия АГ были установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Полученные данные, согласуются с ранее проведенными исследованиями на животных моделях, которые установили, что хроническое экспериментальное ингибирование NOS у нормальных крыс приводит к артериальной гипертензии и повреждению почек, тяжесть которых увеличивается с увеличением уровня ингибирования NOS [215].

Нами была проведена оценка прогностической значимости отношения NO/ЭТ-1 в сыворотке крови у детей через 1 год после перенесенного ГУС с целью определения вероятности прогрессирования артериальной гипертензии с помощью ROC-анализа (рисунок 6.1)

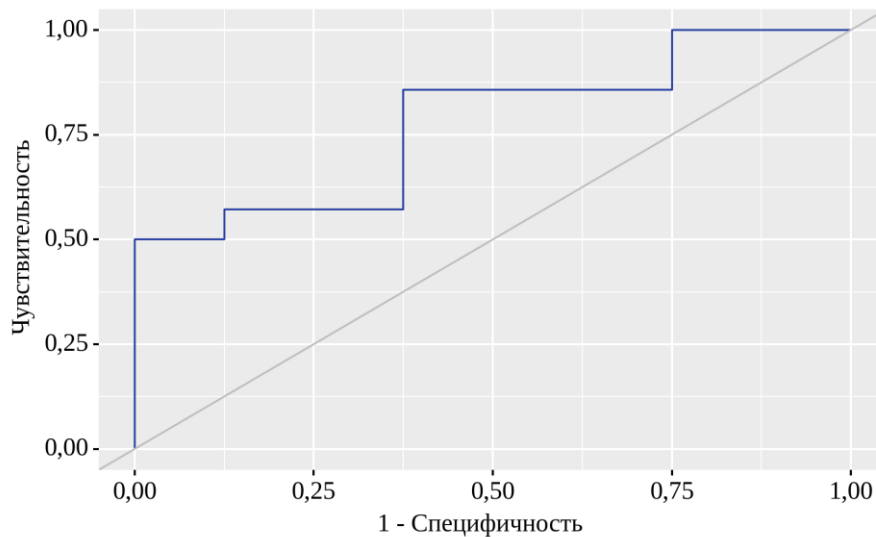


Рисунок 6.1 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности прогрессирования артериальной гипертензии от отношения NO/ЭТ-1 в сыворотке крови у детей после перенесенного ГУС

Площадь под ROC-кривой составила $0,777 \pm 0,111$ с 95% ДИ: 0,559 – 0,994. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,034$).

Пороговое значение соотношения NO/ЭТ–1 в сыворотке крови в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 87,00. Риск прогрессирования артериальной гипертензии у детей с ГУС был при значении показателя отношения NO/ЭТ–1 в сыворотке крови ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 50,0% и 100,0%, соответственно.

Периферический серотонин участвует в ремоделировании сердца и фиброзе клапанов. Периферические уровни 5-НТ в основном зависят от его высвобождения из активированных тромбоцитов и деградации моноаминоксидазой А [193]. Был проведен корреляционный анализ связи параметров ЭхоКГ и изменений уровня серотонина и его метаболита в плазме крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом. При этом были получены следующие данные (таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Результаты корреляционного анализа связи серотонинергической системы и параметров ЭхоКГ у детей с ГУС (n = 23)

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
5-НТ в плазме – МЖП	0,738	Высокая	0,010*
5-НТ в плазме – ТЗСЛЖ	0,655	Заметная	0,029*
5-НТ в плазме – ИММЛЖ	0,954	Высокая	0,006*
5-ГИУК/5-НТ – ММЛЖ	-0,586	Заметная	0,097*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным, содержание серотонина в плазме крови имело статистически значимые прямые корреляции с МЖП и ТЗСЛЖ ($p < 0,05$). Также выявлена заметной тесноты прямая связь 5-НТ в плазме крови с ИММЛЖ и обратная связь показателя 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови с ММЛЖ. Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, которые установили, что 5-НТ посредством стимуляции кардиомиоцитарных и фибробластных серотониновых рецепторов может участвовать в гипертрофии желудочков, также зависящей от перегрузки давлением [193].

Был проведен анализ показателя 5-НТ в плазме крови у детей с ГУС в зависимости от развития артериальной гипертензии (рисунок 6.2).

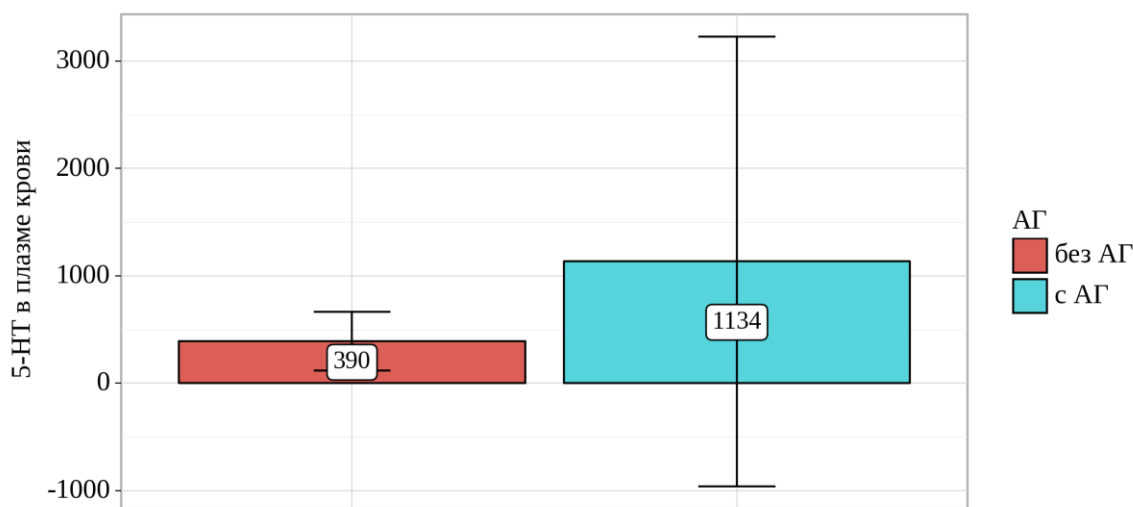


Рисунок 6.2 – Содержание 5-НТ в плазме крови у детей с ГУС в зависимости наличия артериальной гипертензии

У детей с артериальной гипертензией, развившейся после перенесенного ГУС содержание серотонина в плазме крови было значительно выше по сравнению с детьми без АГ ($p = 0,052$). Согласно данным Ott M. и соавт. (2019), повышенное содержание серотонина в плазме крови возникает в результате стимуляции рецепторов 5HT1A и 5HT2, что приводит к нервно-мышечной гипервозбудимости, увеличивая риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанный с развитием артериальной гипертензии [171, 201].

Был проведен корреляционный анализ связи содержания 5-НТ в плазме крови и показателя САД у детей после перенесенного ГУС (таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Результаты корреляционного анализа связи содержания 5-НТ в плазме крови у детей с ГУС и показателей САД и ДАД

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
5-НТ в плазме крови – САД	0,885	Высокая	0,004*
5-НТ в плазме крови – ДАД	0,772	Высокая	0,025*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Установлена статистически значимая прямая связь зависимости САД и ДАД у детей реконвалесцентов-ГУС от содержания серотонина в плазме крови.

Серотонин влияет на АД посредством множества механизмов. В периферической системе кровообращения серотонин связывается с 5-НТ-рецепторами в кровеносных сосудах, вызывая преимущественно прямую артериальную констрикцию [107, 201].

Был проведен анализ отношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови у детей с ГУС в зависимости от наличия артериальной гипертензии (рисунок 6.3).

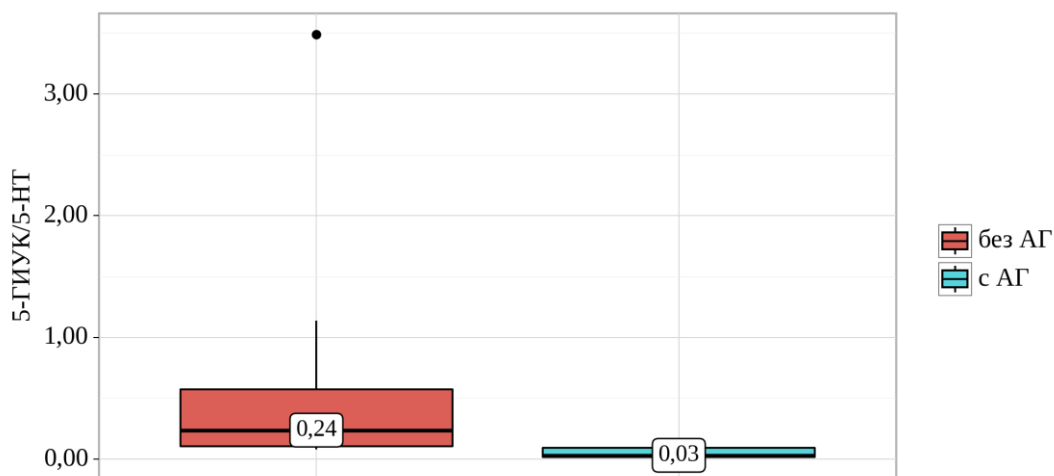


Рисунок 6.3 – Анализ отношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови в зависимости от наличия артериальной гипертензии

При оценке соотношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови у детей с ГУС в зависимости от наличия АГ статистически значимых различий установлено не было ($p = 0,066$). Однако для детей с АГ было характерно снижение соотношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови, что связано с существенным повышением концентрации серотонина в плазме крови и риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с ГУС.

Была разработана прогностическая модель для определения риска развития поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ГУС в зависимости от содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах в острой стадии, длительности анурической стадии ОПП методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 31. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad (1)$$

$$z = -1,942 - 0,014X_{5\text{-НТ в тромбоцитах}} - 0,001X_{5\text{-НТ в плазме крови}} + 0,135X_{\text{анурия}}$$

где P – вероятность поражения сердечно-сосудистой системы, $X_{5\text{-НТ в тромбоцитах}}$ – содержание 5-НТ в тромбоцитах (пмоль/мл), $X_{5\text{-НТ в плазме крови}}$ – содержание 5-НТ в плазме крови, $X_{\text{анурия}}$ – длительность анурии (дней).

Полученная регрессионная модель, позволяющая определить вероятность развития кардиоваскулярной патологии у детей с ГУС, является статистически

значимой ($p = 0,028$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 59,0% наблюдаемой дисперсии показателя развития сердечно-сосудистых осложнений у детей с ГУС.

Площадь под ROC-кривой составила $0,883 \pm 0,086$ с 95% ДИ: 0,715 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,013$). Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,599. Развитие структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у детей с ГУС прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 90,0% и 83,3%, соответственно.

Таким образом, данные, полученные в результате проведенных исследований, свидетельствуют о том, что для детей с ГУС по мере формирования и прогрессирования ХБП характерны существенные структурно-функциональные изменения сердца. Следует отметить, что развитие патологических изменений миокарда, размеров сердечных полостей и толщины стенок, наблюдается уже на ранних стадиях формирования ХБП и увеличиваются с прогрессированием стадий ХБП. Изменения в серотонинергической системе и эндотелиальная дисфункция оказывают комплексное воздействие на развитие патологических изменений миокарда, как за счет стимуляции кардиомиоцитарных и фибробластных серотониновых рецепторов, так и за счет их участия в развитии артериальной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром представляет собой серьезную проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин острого повреждения почек с потенциальной трансформацией в терминальную хроническую болезнь почек в различные сроки от начала заболевания [20]. В основе гемолитико-уремического синдрома лежит тромботическая микроангиопатия с преимущественным поражением сосудов почек и развитием почечной недостаточности, однако, в ряде случаев возможна генерализация тромботической микроангиопатии, приводящая к развитию полиорганной ишемии с картиной полиорганной недостаточности. Риск прогрессирования почечной недостаточности вплоть до терминальной стадии у детей с ГУС чрезвычайно высок, особенно у детей раннего возраста. В связи с чем необходим поиск ранних маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, что имеет особое значение в детском возрасте для оптимизации ведения таких пациентов.

Степень выраженности дисфункции эндотелия связана с прогрессирующим снижением функции почек, развитием нефросклероза и является предиктором неблагоприятного прогноза

Эндотелиальной дисфункции на сегодняшний день отводят одну из ключевых ролей в развитии прогрессирующего снижения функции почек, нефросклероза и особенно в возникновении осложнений при ХБП. Нарушение функции эндотелия сосудов важна не только как механизм, посредством которого снижается функция почек, но и как фактор, запускающий развитие осложнений, обусловленных кардиоваскулярной патологией.

В настоящее время особую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома отводят связи дисфункции эндотелия с изменениями в серотонинергической системе. Анализ литературных данных демонстрирует большое влияние серотонина в плазме крови и 5-НТ в тромбоцитах на фибрино-воспалительные процессы в почках. Изменения в серотонинергической системе у

пациентов с ГУС могут рассматриваться как один из факторов риска формирования и прогрессирования хронической болезни почек.

Таким образом, выявление дисфункции эндотелия и изменений в серотонинергической системе у пациентов уже в дебюте гемолитико-уремического синдрома представляет большой интерес с целью разработки новых диагностических подходов, позволяющих оптимизировать раннюю диагностику и замедлить прогрессирование повреждения почек. Комплексная оценка влияния дисфункции эндотелия и изменений серотонинергической системы на течение и исход ГУС, формирование кардиоваскулярных нарушений у этих детей позволит не только установить клиничко-патогенетическое значение этих факторов, но и разработать критерии прогнозирования ХБП, что обуславливает актуальность данного исследования.

Целью нашего исследования было определение клиничко-диагностического и прогностического значения эндотелиальной дисфункции, уровня серотонина и его метаболита у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Дизайн исследования: ретроспективная сравнительная часть исследования включала анализ 89 историй болезни детей с ГУС в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом и реанимационном отделениях ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» за период с 2006 по 2019 гг. Проанализированы следующие данные: паспортная часть, диагноз, динамика заболевания, данные общего клиничского анализа крови, биохимических анализов крови (мочевина, креатинин, ЛДГ, общий белок, С-реактивный белок, АЛТ, АСТ, билирубин, гаптоглобин), иммунологического обследования, коагулограмма, мазок крови на шизоциты, проба Кумбса, активность и уровень металлопротеиназы ADAMTS-13, общий анализ мочи, оценка концентрационной способности почек, скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца. Также были проанализированы данные инструментального обследования: данные УЗИ органов брюшной полости, ЭхоКГ, ЭКГ и трехкратное измерение АД.

Когортное проспективное исследование включало проведение полного перечня клиничского и лабораторного обследования с углубленным

лабораторным исследованием (содержания серотонина в плазме крови, в тромбоцитах и 5-ГИУК в плазме крови методом ВЭЖХ, 5-ГИУК в суточной моче методом ГХ/МС, концентрации эндотелина-1 и оксида азота методом иммуноферментного твердофазного анализа) 31 пациента с ГУС при первом поступлении в стационар и в динамике во время последующих госпитализаций через 1 год после перенесенного ГУС, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» за период с 2019 по 2022 год.

Выборочное поперечное исследование включало себя комплексное клинико-лабораторное обследование с углубленным лабораторным исследованием 43 детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХБП, приглашенных для участия в исследовании по результатам ретроспективного анализа истории болезни 89 детей с ГУС.

Математическая и статистическая обработка результатов исследований и их наглядное отображение проводилось с использованием программ StatTech v. 2.6.5, Microsoft Excel, Microsoft Word.

По данным ретроспективного анализа хроническая болезнь почек выявлена у 43 (48,4%) детей: I стадии – у 23 пациентов, III стадии – у 16 и V стадии – у 4 детей. По данным проспективного исследования ХБП из 31 ребенка с ГУС у 11 (35,4%) детей развилась ХБП: I стадии – у 4 детей, II стадии – у 5 и III стадии – у 2 пациентов.

Дебют ГУС у детей наиболее часто (82,5%) протекал по типу острой кишечной инфекции. Продромальная фаза в основном характеризовалась наличием диареи у 77,5% пациентов из них с явлениями гемоколита у 42,5% детей с ГУС. Установлено, что с развитием диареи ГУС чаще протекал у детей без ХБП ($p = 0,012$). Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями Trompeter R.S. и соавт. (1983), где диарея в продормальный период была одним из предикторов благоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома [123]. В свою очередь шансы развития ХБП в группе детей без гемоколита были выше в 1,5 раза, что согласуется с данными исследований Siegler

R.L. и соавт. (1994), Rosales A. и соавт. (2012), однако полученные нами данные не были статистически значимыми ($p > 0,05$) [161, 176].

У всех пациентов, участвовавших в исследовании в остром периоде заболевания была диагностирована микроангиопатическая гемолитическая анемия различной степени тяжести, характеризующаяся снижением медианы уровня гемоглобина, эритроцитов, сопровождающаяся наличием в мазках шизоцитов от 0 до 3 в поле зрения, снижением уровня гаптоглобина и у 90,8% детей повышением уровня ЛДГ. Проба Кумбса у всех детей была отрицательная. Тромбоцитопения выявлена в 100% случаев. Лейкоцитоз был у 73,3% пациентов с гемолитико-уремическим синдромом.

При сравнении показателей периферической крови у детей с ГУС в исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Выраженный лейкоцитоз выявлен в группе детей с ГУС с ХБП ($p = 0,006$), что согласуется с ранее представленными результатами исследований отечественной и зарубежной литературы, в которых установлено, что высокий уровень лейкоцитоза более $10,1 - 20 \times 10^9/\text{л}$ в остром периоде заболевания является одним из предикторов неблагоприятного исхода ГУС [6, 44, 165, 176, 216].

У всех пациентов с гемолитико-уремическим синдромом отмечалась гиперазотемия, характеризующаяся повышением уровня мочевины и креатинина крови. При анализе показателей печеночных проб в остром периоде заболевания выявлено повышение уровня АЛТ у 84,2% и АСТ у 75% детей с ГУС. Для пациентов с исходом в ХБП было характерно статистически значимое увеличение уровней АЛТ и АСТ по сравнению с группой детей с ГУС без ХБП ($p = 0,019$ и $p = 0,03$, соответственно).

При оценке значимости изменения уровня АЛТ в качестве одного из предикторов развития хронической болезни почек у детей с ГУС в остром периоде заболевания с помощью ROC-анализа было установлено, что развитие ХБП прогнозировалось при значении показателей АЛТ выше или равном 45,0 ЕД/л (чувствительность модели 83,3% и специфичность 46,4%). Полученные данные согласуются с ранее исследованиями проведенными Байко С.В. в 2019 году [6].

Для детей с ГУС с исходом в ХБП было характерно статистически значимое длительное повышение уровня ЛДГ ($p = 0,016$). При оценке зависимости вероятности развития ХБП у детей с ГУС с помощью ROC-анализа было установлено, что развитие ХБП прогнозировалось при сохраняющихся высоких значениях ЛДГ 30 дней и выше. Чувствительность и специфичность модели составили 58,3% и 65,3%, соответственно.

В исследованиях Morigi M. и соавт. (2011) экспериментально продемонстрировано, что шига-токсин вызывает комплементзависимый тромбоз микрососудов [69]. Несмотря на растущее понимание роли комплемента в физиопатологии STEC-ГУС, клинических данных о том, может ли активация комплемента влиять на течение болезни недостаточно. Об активации системы комплемента у детей с ГУС судили по снижению уровня C3 у 62,5% и C4 56,7% пациентов. При анализе показателей компонентов комплемента в зависимости от исхода ГУС в ХБП, статистически значимых различий выявить не удалось, однако у детей с ХБП уровни C3 были ниже ($p = 0,15$), что согласуется с данными исследований Balestracci A. и соавт. (2019) [84, 149].

Изучение ADAMTS-13 является важным показателем при дифференциальной диагностике тромботической тромбоцитопенической пурпуры и ГУС, клиническая симптоматика тромботической тромбоцитопенической пурпуры возникает, если плазменная активность ADAMTS-13 составляет менее 10%. ADAMTS-13 является одним из наиболее информативных показателей при оценке тяжести состояния детей с гемолитико-уремическим синдромом [31, 63]. Снижение уровня ADAMTS-13 у детей с ГУС коррелировало с тяжестью гемолиза, тромбоцитопении и ОПП. Нами получены данные исследования активности ADAMTS-13 у 24 детей с ГУС, которая составила 69,2 (19,8) %, у детей с ХБП выявлен значительный дефицит активности ADAMTS-13 ($p = 0,036$), что согласуется с данными авторов Khalifa N.A. (2018) и Орловой О.М. (2021) [31, 64].

По данным исследований Oakes R.S. и соавт. (2008) предикторами развития артериальной гипертензии, длительно сохраняющейся протеинурии и развития ХБП являются анурия более 5 дней или олигурия более 10 дней [98]. Согласно

нашим результатам, нарушение диуреза диагностировано у 83,3% обследованных детей с ГУС, из которых олигурия наблюдалась у 47,5%, анурия у 35,8% пациентов.

Продолжительность олигурии более 7-14 дней является предиктором неблагоприятного исхода при гемолитико-уремическом синдроме [80, 84, 161]. По полученным нами данным период олигурии для детей с ГУС с ХБП 10 (4; 20) дней был более выраженный по сравнению с группой пациентов без ХБП 6 (5; 8) дней, однако результаты не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Одним из наиболее значимых факторов риска развития хронической болезни почек у пациентов с ГУС является длительность анурии [7, 31, 163, 176]. При оценке зависимости прогностической значимости длительности анурии у детей с ГУС с помощью ROC-анализа вероятность развития ХБП прогнозировалась при анурии 7,0 и более дней. Чувствительность и специфичность модели составили 87,5% и 62,5%, соответственно. В среднем, у детей с ГУС без ХБП анурия была 6 (4; 10) дней, тогда как у детей с ХБП 14 (9; 20) дней ($p = 0,025$). Полученные данные подтверждают результаты предыдущих исследований, в которых выявлена связь между продолжительностью периода анурии и развитием хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом [98, 161, 185, 204].

Длительная протеинурия в течение ≥ 1 года, согласно данным Robitaille P. и соавт. (2012), Spinale J.M. и соавт. (2013), является одним из предикторов развития ХБП у детей, перенесших ГУС. Сохраняющаяся протеинурия при выписке была у 38 детей (31,6%) с медианой 1,1 (0,2; 1,87) г/л [127, 162].

Течение гемолитико-уремического синдрома характеризуется вовлечением в процесс большинства органов и систем, что приводит к полиорганной недостаточности. Экстраренальные проявления ГУС включают поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы, неврологические нарушения и поражение сердечно-сосудистой системы. По данным литературы в настоящее время смертность пациентов с ГУС, составляющая 3-5% и, в первую очередь, связана с осложнениями, вызванными кардиоваскулярной патологией и поражением центральной нервной системы [129]. По нашим данным у 45,8% детей ГУС протекал с поражением ЦНС в виде судорожного синдрома - 25,8%,

энцефалопатии - 7,5%, в 12,5% случаях выставлен диагноз: «Острое нарушение мозгового кровообращения». Шансы исхода ГУС в ХБП в группе детей с поражением ЦНС были выше в 1,4 раза, однако различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,492 – 4,093).

Артериальная гипертензия является неиммунным механизмом прогрессирования заболеваний почек любого генеза и фактором, увеличивающим риск развития кардиоваскулярных осложнений и летальных исходов [1, 48, 125]. В нашем исследовании у детей, имеющих артериальную гипертензию в остром периоде заболевания, формирование ХБП выявлено у 65,7% детей. При оценке зависимости вероятности развития ХБП у детей с ГУС от показателя САД с помощью ROC-анализа развитие ХБП прогнозировалось при значении показателя САД равном или более 124 мм рт.ст. ($p = 0,020$). Чувствительность и специфичность модели составили 47,6% и 84,0%, соответственно. Полученные данные сопоставимы с предыдущими исследованиями, которые так же показали значимость артериальной гипертензии в остром периоде заболевания в развитии осложнений и прогрессировании ХБП [17, 163, 176].

Клинические симптомы и лабораторно-инструментальные данные поражения ЖКТ в остром периоде ГУС выявлены у 38,3% детей. Поражение печени у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом может быть результатом ишемии, гемолиза и повреждения эндотелия в печеночных сосудах [134, 223]. Более выраженные функциональные изменения печени в виде повышения уровня АЛТ и АСТ, изменения структурного состояния печени наблюдались у детей с исходом в ХБП по данным ультразвукового исследования.

Таким образом, установлено что у детей с ХБП, развившейся на фоне ГУС, чаще отмечалось полиорганное поражение: сердечно-сосудистой и нервной систем, гепатолиенальной системы и ЖКТ по сравнению с детьми без ХБП. Полученные нами данные подтверждают выявленные ранее предикторы неблагоприятного исхода ГУС, такие как артериальная гипертензия, неврологические нарушения, лейкоцитоз и продолжительность анурии [98, 126, 164].

По данным литературы высокий риск возникновения осложнений и прогрессирования почечной недостаточности был у пациентов, находившиеся на диализе в течение длительного периода [127, 176, 216]. В остром периоде заболевания ЗПТ была проведена 61% детей с ГУС. Шансы развития ХБП в группе детей с ГУС с ЗПТ были выше в 1,5 раза, по сравнению с группой детей, у которых ОПП купировалось без ЗПТ.

Впервые в рамках исследования было проведено комплексное исследование уровня эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови и серотонина в плазме крови, тромбоцитах, метаболита серотонина в плазме крови и в суточной моче у детей с гемолитико-уремическим синдромом, изучено влияние эндотелиальной дисфункции и изменений в серотонинергической системе на формирование и прогрессирование ХБП после перенесенного гемолитико-уремического синдрома.

В результате проведенных исследований было выявлено, что для детей с ГУС характерно изменение баланса между продукцией вазоактивных веществ, которые участвуют в регуляции тонуса сосудов. Изменение баланса характеризуется повышенной активностью эндотелина-1 в сыворотке крови у детей и сниженной продукцией оксида азота в остром периоде ГУС, оказывая влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, воспаление и функцию тромбоцитов.

У всех детей, участвовавших в исследовании, гемолитико-уремический синдром сопровождался эндотелиальной дисфункцией, которая зависит от стадии заболевания с максимальными значениями в острый период заболевания. При проспективном исследовании для пациентов с ГУС в острый период заболевания и перед выпиской было характерно статистически значимое повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови у детей с ГУС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ и $p = 0,02$, соответственно). О сохраняющемся нарушении вазомоторной функции эндотелия сосудов свидетельствуют высокие значения эндотелина-1 в сыворотке крови у детей реконвалесцентов-ГУС.

Результаты определения содержания оксида азота в сыворотке крови у детей с ГУС, напротив, показали снижение концентрации NO в острую стадию

заболевания и перед выпиской по сравнению с контрольной группой ($p = 0,004$), тогда как при обследовании детей через 1 год выявлено повышение содержания NO в сыворотке крови ($p = 0,03$). Статистически значимое снижение показателя соотношения NO/ЭТ-1 по сравнению с контрольной группой было выявлено в остром периоде заболевания и при обследовании детей перед выпиской ($p < 0,001$).

Высокие значения эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови в остром периоде ГУС и через 1 год были связаны с повышенным риском развития ХБП у детей с ГУС ($p < 0,05$). Возможно, что изменения в концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови у детей с ГУС через год могут свидетельствовать о прогрессировании повреждения почек на фоне повышения продукции эндотелина-1 и активации рецепторов эндотелина-1 в условиях продолжающегося повреждения почек. Другой вероятный механизм, с помощью которого эндотелин-1 способствует прогрессированию почечной патологии, связан с основной ролью эндотелина-1 как вазоконстриктора, что приводит к ригидности артерий и гипертонии [81, 252]. В свою очередь высвобождение провоспалительных цитокинов с активацией NOS в остром периоде ГУС приводит к образованию больших количеств NO и способствует повреждению эндотелия сосудов почек свободными радикалами, что ведет к ретракции клеток, обнажению внеклеточного матрикса и тромбозу сосудов почек [209].

Статистически значимое снижение показателя соотношения NO/ЭТ-1 в сыворотке крови у детей с ГУС установлено в остром периоде заболевания и при обследовании детей перед выпиской ($p < 0,001$). Полученные данные согласуются с исследованиями Su E. и соавт. (2020), Dawood A.F. и соавт. (2022), показывающими аналогичную картину экспрессии ЭТ-1 и NO в гладкомышечных клетках сосудов почек [65, 173].

Установлено, что дисфункция эндотелия прогрессирует с ранних стадий ХБП и постепенным нарастанием по мере прогрессирования стадий хронической болезни почек. При определении содержания уровня ЭТ-1 в сыворотке крови у пациентов с ХБП в зависимости от стадии, нами выявлено достоверное повышение его содержания во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой

($p < 0,05$) с максимальными значениями у пациентов с пятой стадией ХБП ($p < 0,001$).

В результате определения содержания оксида азота в сыворотке крови у детей с ХБП на фоне ГУС выявлено постепенное снижение как концентрации NO, так и соотношения NO/ЭТ-1 по мере прогрессирования ХБП с минимальными значениями в V стадии. Сохраняющийся дисбаланс вазоактивных веществ у детей с ГУС приводит к компенсаторной дезадаптации эндотелия, гиперпродукции фактора роста эндотелия сосудов и функциональному истощению его регенеративной способности, что способствует прогрессированию почечной недостаточности [33, 116].

По данным Kohan D.E. и соавт. (2014) ЭТ-1 усиливает протеинурию, фиброз и хронические заболевания почек [154]. В качестве одного из маркеров развития и прогрессирования ХБП у детей с гемолитико-уремическим синдромом, можно рассматривать сохраняющиеся высокие уровни ЭТ-1 в сыворотке крови. Нами была проведена оценка прогностической значимости содержания эндотелина-1 в сыворотке крови у детей с ГУС для определения вероятности исхода в ХБП с помощью ROC-анализа ($p = 0,010$). Развитие и прогрессирование ХБП прогнозировалось при значении ЭТ-1 в сыворотке крови более или равном 0,240 пмоль/мл. Чувствительность и специфичность модели составили 94,1% и 66,7%, соответственно.

Высокие концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови могут быть кофактором снижения почечного клиренса, что подтверждается наличием обратной корреляции между ЭТ-1 и СКФ у детей с ГУС ($\rho = -0,501$, $p = 0,002$), и наличием прямой корреляции между NO и СКФ ($\rho = 0,293$, $p = 0,048$). Полученные данные наличия связи ЭТ-1 и NO в сыворотке крови с показателями тяжести нарушения функции почек подтверждают развитие и прогрессирование ХБП у детей с сохраняющимися признаками эндотелиальной дисфункции.

В результате корреляционного анализа связи содержания эндотелина-1 и уровня тромбоцитов в сыворотке у детей с гемолитико-уремическим синдромом была установлена заметной тесноты обратная связь ($p < 0,001$). Наиболее значимая

прямая корреляция эндотелина-1 в сыворотке крови у детей с ГУС была выявлена с уровнем креатинина и мочевины ($p < 0,001$). У детей с многократной диареей и явлениями гемоколита при ГУС были установлены статистически значимо высокие концентрации ЭТ – 1 в сыворотке крови ($p < 0,05$).

Известно, что тромбоциты играют сложную роль в воспалительной реакции, гемостазе и микрососудистой проницаемости. Тромбоциты активируются и высвобождают различные медиаторы, которые влияют на коагуляцию и функцию эндотелия у детей с ГУС. Одним из таких медиаторов является серотонин, который хранится в плотных гранулах тромбоцитов и высвобождается в плазму при активации тромбоцитов. Концентрация 5-НТ в крови жестко регулируется специфическим транспортером 5-НТ (SERT), экспрессируемым на поверхности тромбоцитарной и эндотелиальной клетки, который удаляет 5-НТ из крови и повышает внутриклеточные уровни 5-НТ. Хотя передача сигналов 5-НТ может увеличить проницаемость эндотелиального барьера, его роль в развитии и прогрессировании почечной недостаточности у детей с ГУС не была достаточно изучена [206].

В результате проведенных исследований в проспективной группе больных в зависимости от стадии заболевания нами было выявлено статистически значимое повышение концентрации серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у всех детей с ГУС на остроте заболевания, перед выпиской, а также сохраняющиеся высокие значения изучаемых показателей через год после перенесенного ГУС, по сравнению с данными контрольной группы ($p \leq 0,001$).

Анализ содержания серотонина в тромбоцитах крови выявил достоверное его снижение у всех пациентов с ГУС во всех изучаемых периодах заболевания относительно контрольной группы ($p \leq 0,001$), при этом самые низкие значения наблюдались у пациентов в остром периоде заболевания. Внутрисосудистая активация тромбоцитов является основной причиной тромбоцитопении у пациентов с ГУС и сохраняется в течение нескольких недель после начала заболевания. При этом продолжается дегрануляция и циркуляция тромбоцитов с низким содержанием серотонина, что демонстрирует высокие показатели

серотонина в плазме крови у пациентов и снижение содержания серотонина в тромбоцитах у детей с ГУС по сравнению с контрольной группой [45].

Высокое содержание серотонина в плазме крови, которое наблюдалось у наших пациентов с ГУС, вероятно, связано с продолжающейся активацией тромбоцитов, что может отражать повышенное высвобождение и провоспалительное действие серотонина на почки. Кроме того, повышение концентрации 5-НТ в плазме крови может быть связано, как со снижением активности ферментов гидролиза 5-НТ в плазме крови у детей с ГУС, так и с нарушением захвата серотонина в тромбоцитах в связи с дефектом мембранного переносчика серотонина (SERT) и нарушением метаболизма 5-НТ поврежденными эндотелиальными клетками [195, 239, 245]. Повышение основного метаболита серотонина 5-ГИУК в плазме крови у пациентов с ГУС свидетельствует о его активности и может быть следствием усиленного распада высоких концентраций серотонина под действием MAO с одной стороны, и снижением СКФ с другой. Нарушение метаболизма серотонина, возможно, связано с повреждением эндотелиальной выстилки, которая наблюдается у детей с ГУС [35, 221, 225].

Отношение 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови, отражающее активность метаболизма серотонина, в остром периоде заболевания было повышено, что может быть следствием участия метаболита серотонина, полученного из тромбоцитов в воспалении, а также усиленной продукции 5-ГИУК тучными клетками, способствующего миграции нейтрофилов в поврежденные участки эндотелия [158]. Наблюдающееся в последующем значительное снижение отношения 5-ГИУК/5-НТ, возможно, связано с существенным повышением концентрации серотонина в плазме крови у детей с почечной патологией. Можно предположить, что активность фермента моноаминоксидазы, участвующего в метаболизме серотонина, сохраняется на низком уровне у детей с ГУС, даже в период ремиссии. Вместе с тем, высока вероятность, что снижение фильтрационной способности почек у детей с ГУС способствует накоплению 5-ГИУК в крови.

С целью определения прогностической значимости изучаемых показателей был проведен анализ уровня 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах у детей с ГУС, на фоне которого сформировалась ХБП. Статистически значимое повышение содержания 5-НТ в плазме крови у детей с ХБП, было выявлено как в острый период повреждения почек, так и через год после перенесенного заболевания, по сравнению с группой пациентов без хронической болезни почек ($p < 0,05$). Напротив, содержание тромбоцитарного серотонина снижалось во всех изучаемых периодах заболевания в обеих группах. Однако, необходимо отметить, что через 1 год после перенесенного ГУС сформировавших ХБП наблюдались очень низкие значения серотонина в тромбоцитах, по сравнению с группой без ХБП ($p = 0,02$). Значимых различий при сравнении показателей содержания 5-ГИУК в плазме крови у детей с ГУС не установлено. Тогда как соотношение 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови было статистически значимо ниже у детей с ХБП как острый период заболевания, так и при обследовании перед выпиской и через 1 год после перенесенного ГУС ($p < 0,05$).

По мере прогрессирования стадий ХБП отмечалось повышение уровней 5-НТ и 5-ГИУК в плазме крови ($p < 0,05$). Сохраняющиеся высокие уровни серотонина в плазме крови можно рассматривать в качестве дополнительного маркера прогрессирования ХБП после перенесенного ГУС у детей.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей с ХБП на фоне ГУС наблюдаются изменения в серотонинергической системе, в виде снижения концентрации серотонина в тромбоцитах и повышения в плазме крови, начиная с I стадии развития ХБП. Степень выраженности данных изменений зависит от стадии ХБП, с максимальной реализацией при ХБП V стадии ($p < 0,05$).

Была проведена оценка прогностической значимости отношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови у детей с типичной формой ГУС при выписке для определения вероятности развития ХБП с помощью метода ROC-кривых. Высокий риск развития ХБП у детей с ГУС прогнозируется при уровне отношения 5-ГИУК/5-НТ ниже или равном 0,099 (чувствительность 100,0% и специфичность 84,8%).

Результаты исследования концентрации 5-ГИУК в суточной моче у всех обследованных детей после перенесенного ГУС составили $9,03 \pm 2,9$ мг/сут. Максимальные значения 5-ГИУК были зарегистрированы у пациентов после перенесенного ГУС с ХБП III стадии $17,09$ мг/сут, средние значения составили $13,99 \pm 4,37$ мг/сут.

Таким образом, можно предположить, что сохраняющиеся высокие значения 5-ГИУК в суточной моче у детей с ГУС свидетельствуют об усиленном распаде серотонина и являются одним из показателей нарушения клубочковой фильтрации. Выведение 5-ГИУК с мочой находится в определенном соотношении с нарушением функции почек. Увеличение экскреции 5-ГИУК с мочой у детей с ГУС, косвенно указывает на усиленный метаболизм 5-ГИУК из серотонина при помощи МАО-А в почечных тканях [219].

При анализе содержания серотонина в плазме крови в проспективной группе детей с ГУС в зависимости от характера нарушения мочеиспускания установлены статистически значимые различия, наиболее высокие значения 5-НТ в плазме были характерны для детей с анурией ($p = 0,04$). Статистически значимые высокие значения метаболита серотонина были характерны для детей с многократной диареей и гемоколитом в дебюте ГУС ($p = 0,02$).

С целью оценки клинического значения изменений концентраций серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у пациентов с ГУС был проведен корреляционный анализ связи указанных показателей со СКФ. Были выявлены статистически значимые обратные корреляции между соотношением 5-ГИУК, 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови и СКФ у детей ($p < 0,001$) и прямая корреляция между уровнем СКФ у детей с ГУС с уровнем серотонина в тромбоцитах ($p < 0,05$).

Использование метода парной линейной регрессии позволило более точно описать зависимость СКФ от соотношения 5-ГИУК в плазме крови. При увеличении содержания 5-ГИУК в плазме крови на 1 пмоль/мл следует ожидать уменьшение СКФ на $0,013$ мл/мин/ $1,73$ м² через 1 год после выписки. Полученная модель объясняет $13,8\%$ дисперсии показателя СКФ у детей с ГУС.

У пациентов с почечной недостаточностью свободный 5-НТ накапливается в плазме крови и не выводится при диализе [219]. Установить зависимость содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови от применяемых методов ЗПТ у детей с ГУС не удалось, что согласуется с ранее проведенными исследованиями.

Повышение концентрации 5-НТ в плазме крови также может быть связано с дефицитом рецепторов серотонина, расположенных на эндотелии сосудов. Функциональные связи между компонентами серотонинергической системы в сосудах почек вызывают могут вызывать пролиферацию эндотелиальных клеток, гладкой мускулатуры и фибробластов [233]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о связи серотонинергической системы с функцией эндотелия [60].

При оценке корреляционной связи показателей дисфункции эндотелия и изменений серотонинергической системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом установлена статистически значимая связь ($p < 0,05$). Обратная корреляция была между содержанием 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах с концентрацией эндотелина-1 в сыворотке крови у детей с ГУС ($p < 0,05$), напротив с содержанием 5-ГИУК в плазме крови и отношением 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови установлена статистически значимая прямая связь ($p < 0,001$).

В результате корреляционного анализа концентрации NO в сыворотке крови у детей с ГУС с содержанием 5-ГИУК и отношением 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови установлена статистически значимая обратная связь ($p < 0,05$), тогда как статистически значимой связи с содержанием 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах не было установлено.

С целью прогнозирования развития и прогрессирования хронической болезни почек у детей с ГУС были разработаны прогностические модели методом бинарной логистической регрессии.

Согласно, разработанной прогностической модели сохраняющиеся высокие концентрации в плазме крови серотонина и его метаболита - 5-ГИУК являются предикторами прогрессирования почечной патологии при ГУС. Заявляемый способ

диагностики хронической болезни почек у детей и подростков с гемолитико-уремическим синдром, основанный на измерении содержания серотонина и его метаболита в плазме крови прост и достаточно точен, отсутствуют противопоказания, экономичен. Может быть использован при скрининговых обследованиях, позволяет выявлять как пограничные состояния, так и диагностировать поражения на ранних этапах развития патологического процесса, что улучшает адекватность проводимых лечебных мероприятий и повышает качество здоровья ребенка.

Поражение сердечно-сосудистой системы играет важную роль как в исходе при ГУС у детей, так и при формировании и прогрессировании ХБП у детей. Гипертрофия левого желудочка является одной из наиболее распространенных проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, характерной для детей с ХБП [79, 90, 131], которая развивается рано и прогрессирует на протяжении всей ХБП, а при отсутствии лечения риск летального исхода становится значительно выше [237].

Оценка риска развития кардиоваскулярной патологии у детей с ГУС с исходом в ХБП является важным этапом не только для выявления потенциальных факторов риска, которые можно изменить, но и для оценки эффективности лечения, направленного на снижение этой вероятности. Определены структурно-функциональные изменения сердца у детей с ГУС с исходом в ХБП в зависимости от стадии. При сравнении показателей, позволяющих оценить наличие гипертрофии отделов сердца, выявлены статистически значимые различия. Отмечалось увеличение показателей размеров левого предсердия, ИММЛЖ, ТЗСЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП) ($p < 0,05$) и индекса относительной толщины стенки ($p = 0,06$). По мере прогрессирования стадий ХБП наблюдалось увеличение толщины сердечных стенок и размеров полостей сердца.

При индивидуальной оценке индекса массы миокарда левого желудочка учитывая возрастную группу пациентов с ГУС, установлено, что ИММЛЖ соответствующий 99-му перцентилю распределения имели 4,3% с ХБП I стадии,

13,04% с ХБП III стадии и 17,4% детей с ХБП V стадии, что свидетельствует о гипертрофии миокарда левого желудочка у детей.

Кроме того, была выделена группа пациентов с погранично высокими показателями ИММЛЖ, значения которых соответствуют 95-му перцентилю распределения. В эту группу вошли 8,7% детей с ХБП I стадии, 21,7% с ХБП II стадии, 34,8% детей с ХБП III стадии. Эти пациенты относятся к группе высокого риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка.

Как оксид азота, так и эндотелин-1 играют важную роль в физиологии сердечно-сосудистой системы, и нарушение их выработки может быть предиктором или ассоциироваться с большинством сердечно-сосудистых заболеваний. В результате корреляционного анализа была выявлена связь показателей эндотелиальной дисфункции и структурно-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы: содержание ЭТ-1 в сыворотке крови имело статистически значимую прямую корреляцию с ИММЛЖ ($\rho = 0,65$, $p = 0,05$). У детей с ГУС в зависимости от наличия артериальной гипертензии установлено статистически значимое повышение содержания ЭТ-1 и снижение NO в сыворотке крови ($p < 0,05$), что согласуется с данными Kedzierski R.M. и соавт. (2001) [148]. Снижение доступности оксида азота у пациентов с артериальной гипертензией объясняется нарушением выработки ЭТ-1 и биологически активных веществ, опосредующих вазоконстрикцию, полученных из циклооксигеназы.

При оценке прогностической значимости отношения NO/ЭТ-1 в сыворотке крови у детей с ГУС установлено, что при значении отношения NO/ЭТ-1 ниже или равном 87,0 прогнозировалось развитие АГ ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями Taddei S. и соавт. (2000), где у пациентов с эссенциальной гипертензией было установлено, что тоническая выработка оксида азота снижена, в связи с преобладающим вазоконстрикторным эффектом эндогенного ЭТ-1, который объясняется снижением активации оксида азота, опосредованной рецептором ЭТ_B [250].

Серотонин играет важную роль в регуляции работы сердечно-сосудистой системы. С целью оценки прогностической значимости изменений в

серотонинергической системе у детей с ГУС с исходом в ХБП был проведен корреляционный анализ связи параметров ЭхоКГ и изменений серотонинергической системы у детей с ГУС. Установлена статистически значимая прямая корреляция 5-НТ в плазме крови с МЖП ($\rho = 0,73$, $p < 0,05$) и ТЗСЛЖ ($\rho = 0,65$, $p < 0,05$), ИММЛЖ ($\rho = 0,95$, $p < 0,05$) и обратная связь показателя 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови с ММЛЖ. Высокие значения 5-НТ в плазме крови были характерны для детей после перенесенного ГУС с артериальной гипертензией ($p = 0,05$). В результате корреляционного анализа связи содержания 5-НТ в плазме крови при выписке и показателей САД и ДАД у детей через 1 год после перенесенного ГУС, была установлена статистически значимая прямая связь ($\rho = 0,88$ и $\rho = 0,77$, соответственно ($p < 0,05$)).

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ГУС в зависимости от содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах в острой стадии, длительности анурии методом бинарной логистической регрессии. Развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с ГУС прогнозировалось при значении логистической функции P выше или равном 0,599 ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о существенных структурно-функциональных изменениях сердца при формировании и прогрессировании ХБП у детей с ГУС. Изменения в серотонинергической системе и эндотелиальная дисфункция оказывают комплексное воздействие на развитие патологических изменений миокарда, как за счет стимуляции кардиомиоцитарных и фибробластных серотониновых рецепторов, так и за счет их участия в развитии артериальной гипертензии.

Таким образом, данные, полученные в результате проведенных исследований, свидетельствуют о том, что для детей с ГУС по мере формирования и прогрессировании ХБП характерны существенные структурно-функциональные изменения сердца и сосудов. Следует отметить, что развитие патологических изменений миокарда, размеров сердечных полостей и толщины стенок,

наблюдается уже на ранних стадиях формирования ХБП и увеличиваются с прогрессированием стадий ХБП. Изменения в серотонинергической системе и эндотелиальная дисфункция оказывают комплексное воздействие на развитие патологических изменений миокарда, как за счет стимуляции кардиомиоцитарных и фибробластных серотониновых рецепторов, так и за счет их участия в развитии артериальной гипертензии.

Резюмируя результаты проведенного комплексного исследования эндотелиальной дисфункции и изменений серотонинергической системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом, нами были выявлены существенные изменения всех показателей, как в остром периоде заболевания, через 1 год после перенесенного ГУС, так и у детей реконвалесцентов-ГУС с хронической болезнью почек начиная с первой стадии ХБП. Необходимо отметить, что выраженность изучаемых показателей зависит от периода заболевания, развития, стадии ХБП и усугубляется при прогрессировании от I к V стадии ХБП. Эндотелиальная дисфункция и изменения серотонинергической системы у детей с ГУС оказывают существенное влияние на функцию почек, состояние сердечно-сосудистой системы у детей с ГУС и на прогрессирование ХБП.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что гемолитико-уремический синдром сопровождается эндотелиальной дисфункцией, характеризующийся статистически значимым повышением в сыворотке крови содержания эндотелина-1 до 0,94 (0,66-1,21) пмоль/мл, снижением оксида азота до 20 (18-38) мкмоль/л и снижением соотношения NO/ЭТ-1 до 23 (15-25) в активную стадию заболевания по сравнению с контрольной группой. При формировании и прогрессировании ХБП выявлены сохраняющиеся высокие значения эндотелина-1 и снижение содержания оксида азота в сыворотке крови ($p < 0,05$) с максимальной реализацией в V стадии ХБП.

2. Изменения в серотонинергической системе у детей с ГУС в активной стадии заболевания носят разнонаправленный характер: повышение содержания серотонина до 109 (42 – 230) пмоль/мл и его метаболита – 5-ГИУК в плазме крови до 587 (208 – 1816) пмоль/мл отмечалось на фоне снижения 5-НТ в тромбоцитах до 3 (3 – 6) пмоль/мл по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,001$). Формирование ХБП сопровождалось нарастанием 5-НТ в плазме крови с незначительным увеличением 5-НТ в тромбоцитах и высокими значениями метаболита серотонина – 5-ГИУК в суточной моче по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

3. Эндотелиальная дисфункция и изменения серотонинергической системы являются кофакторами в формировании и прогрессировании ХБП. Повышение уровня ЭТ-1 и снижение уровня 5-ГИУК/5-НТ имеют диагностическую значимость в формировании и прогрессировании ХБП у детей с ГУС. Разработаны прогностические модели развития хронической болезни почек у детей-реконвалесцентов ГУС в зависимости от концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови, 5-НТ в тромбоцитах, 5-НТ и 5-ГИУК в плазме крови и их соотношения.

4. Определены структурно-функциональные изменения сердца у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом. Повышенные значения ММЛЖ, ИММЛЖ, характеризующие развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, выявлены уже на ранних стадиях ХБП после перенесенного ГУС. ИММЛЖ, соответствующий 99-му перцентилю распределения, имели 4,3% детей с ХБП I

стадии, 13,04% детей с ХБП III стадии и 17,4% детей с ХБП V стадии, , что свидетельствует о гипертрофии миокарда левого желудочка у детей. Выделена группа высокого риска по развитию гипертрофии миокарда левого желудочка: индекс массы миокарда левого желудочка, соответствующий 95-му перцентилю распределения, выявлен у 8,7% детей с ХБП I стадии, 21,7% детей с ХБП II стадии, 34,8% детей с ХБП III стадии.

5. Выявлено сочетанное влияние на риск развития хронической болезни почек и вероятность развития структурно-функциональных изменений сердца у детей с ГУС таких факторов, как эндотелиальная дисфункция, содержание 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах, содержание 5-ГИУК в плазме крови и их соотношения, длительность анурии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более точного прогнозирования риска развития ХБП у детей с ГУС рекомендовано комплексное обследование пациентов с ГУС с оценкой содержания серотонина в плазме крови, тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови, с подсчетом риска развития ХБП при помощи формулы (патент на изобретение №2797633 «Способ прогнозирования развития риска и прогрессирования хронической болезни почек у детей с типичной формой гемолитико-уремического синдрома») в остром периоде и ежегодно после перенесенного ГУС.
2. Всем детям после перенесенного ГУС рекомендован неинвазивный метод прогноза риска прогрессирования ХБП с определением уровня 5-ГИУК в суточной моче ежегодно.
3. С целью выявления структурно-функциональных изменений сердца необходимо проводить динамическое эхокардиографическое обследование пациентов после перенесенного ГУС с частотой не реже 1 раза в год с определением индекса массы миокарда левого желудочка. При выявлении ИММЛЖ более 95 перцентиля следует выделять группу высокого риска по развитию гипертрофии миокарда левого желудочка.
4. Для практического здравоохранения предложен сервис «ХБП.NET» (<http://hbp.net.ru/>) для оценки вероятности риска развития ХБП у детей перенесших ГУС на основании многофакторного анализа полученных данных как клинического, так и лабораторного исследования с использованием алгоритмов глубокого машинного обучения на основе искусственных нейронных сетей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное диссертационное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы формирования хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом. Необходимо дальнейшее изучение и других маркеров риска развития и прогрессирования ХБП, а также факторов оказывающих влияние на развитие сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного ГУС, с целью предупреждения развития осложнения и прогрессирования ХБП.

Дальнейшего изучения требует и установление причинно-следственной связи эндотелиальной дисфункции, изменений со стороны серотонинергической системы и структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, включая изменения не только со стороны сердца, но и сосудов.

Также актуальной проблемой на сегодняшний день являются методы и способы коррекции эндотелиальной дисфункции и изменений серотонинергической системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом и реконвалесцентов-ГУС с ХБП. Учитывая важную роль серотонина и его метаболита в развитии и прогрессировании ХБП, а также развитии осложнений со стороны остальных органов и систем, предполагаются попытки изучения влияния блокаторов серотониновых рецепторов на течение и формирование хронической болезни почек.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» – ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ»

ГУС – гемолитико-уремический синдром

ГХ/МС – газовая хроматография с масс-спектрометрией

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – диагностический индекс

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИОТС – индекс относительной толщины сердца

КДР – конечно-диастолический размер

КСР – конечно-систолический размер

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛП – левое предсердие

МАО – моноаминоксидаза

МАО-А – моноаминоксидаза А

МЖП – межжелудочковая перегородка

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
ОКИ – острая кишечная инфекция
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП – острое повреждение почек
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОШ – отношение шансов
ПД – перитонеальный диализ
ПОТ – плазма, обогащенная тромбоцитами
ППТ – площадь поверхности тела
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ - С-реактивный белок
тГУС – типичный гемолитико-уремический синдром
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦНС – центральная нервная система
ЧЛС – чашечно-лоханочная система
ЭВМ – электронная вычислительная машина
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭДТА – этилендиаминтетраацетат
ЭКГ – электрокардиография
ЭТ-1 – эндотелин – 1
ЭхоКГ – эхокардиография
5-НТ – серотонин
E. Coli – *Escherichia coli*
М – средняя арифметическая величина
Me – медиана
NO – оксид азота

p – уровень достоверности различий

Q – квартиль

SD – стандартное отклонение

STEC-ГУС – типичный гемолитико-уремический синдром

Stx – шигатоксин

t – коэффициент Стьюдента

ρ – коэффициент корреляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова, М. Е. Патология сердечно-сосудистой системы у детей с хроническими болезнями почек : эпидемиология, факторы риска, патогенез / М. Е. Аксенова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 2. – С. 22-28.
2. Актуальные вопросы детской кардиологии для педиатров: учебное пособие для врачей / С. А. Царькова, Ю. А. Трунова, Г. С. Кокоулин [и др.]. – Екатеринбург, 2016. – 119 с.
3. Александров, А. А. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А. А. Александров, О. А. Кисляк, И. В. Леонтьева // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 7-35.
4. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей / Т. П. Макарова, Х. М. Эмирова, Д. В. Зверев, Н. В. Осипова // Практическая медицина. – № 7-1. – С. 57-61.
5. Ахметзянов, В. Ф. Современные представления о роли серотонинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой деятельности в норме и патологии / В. Ф. Ахметзянов, И. А. Латфуллин, Р. Р. Нигматуллина // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, № 2. – С. 119-121.
6. Байко, С. В. Диагностическая значимость NGAL, белков системы комплемента C3 и C4, иммуноглобулинов крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом / С. В. Байко, А. В. Сукало, А. И. Бураковский // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 39-46.
7. Байко, С. В. Ключевые предикторы неблагоприятного исхода постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей / С. В. Байко // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 5. – С. 8-13.
8. Байко, С. В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей / С. В. Байко, А. В. Сукало // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 404-415.

9. Биологическая оценка выраженности депрессии: новый метод определения концентрации тромбоцитарного серотонина / М. В. Безруков, Ю. Е. Шилов, Н. В. Шестакова, Т. П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 51-57.
10. Болевич, С. Б. Молекулярные механизмы в патологии человека : монография / С. Б. Болевич, В. А. Войнов. – Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 208 с.
11. Булатов, В. П. Гемолитико-уремический синдром у детей : учебное пособие / В. П. Булатов, Т. П. Макарова, Н. В. Самойлова. – Казань: Медицина, 2016. – 144 с.
12. Влияние серотонина на структурно-функциональное состояние почек (обзор литературы и собственные данные) / А. Э. Лычкова, Ю. А. Хоценко, П. Г. Осипов, В. В. Фентисов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – Т. 12, № 233. – С. 22-26.
13. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей / А. А. Вялкова, И. В. Зорин, Л. М. Гордиенко [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – Т. 6, № 75. – С. 72-77.
14. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин-продуцирующей *Esherichia coli* / Х. М. Эмирова, Е. М. Толстова, М. Ю. Каган [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 18-32.
15. Гунькова, Е. В. Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов: дис. канд. мед. наук: 3.1.21 / Гунькова Елена Викторовна. – Самара, 2021. – 151 с.
16. Дисфункция эндотелия при нефротическом синдроме у детей / А. Г. Тимофеева, Т. В. Маргиева, Т. В. Сергеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 99-100.
17. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия и уровня серотонина в крови при гемолитико-уремическом синдроме у детей / Т.П. Макарова, Р.Р. Нигматуллина, Л.А. Давлиева, Ю.С. Мельникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т.66, № 5. – С. 157-162.

18. Игнатова, М. С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века / М. С. Игнатова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86, № 6. – С. 6-14.
19. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома / Н. Л. Козловская, Е. И. Прокопенко, Х. М. Эмирова, С. Ю. Серикова // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 242-264.
20. Клинические рекомендации. Гемолитико-уремический синдром у детей / Министерство здравоохранения Российской Федерации; А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, А. Н. Цыгин [и др.]. – Москва, 2021. – 41 с. – URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ГУС%20дети%20СПР.v2.pdf> (дата обращения 22.03.2020).
21. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (у детей) / Союз педиатров России, Творческое объединение детских нефрологов, Российское трансплантологическое общество // MedElement: профессиональная медицинская платформа. – 2022. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-болезнь-почек-у-детей-кр-рф-2022/17035?ysclid=lu2gny8zt435286735> (дата обращения 22.03.2020).
22. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Ассоциация нефрологов // Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 5. – С. 10-82.
23. Коноплева, Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л. Ф. Коноплева // Терапия. – 2011. – № 3. – С. 26-30.
24. Курапова, М. В. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической почечной недостаточности (обзор литературы) / М. В. Курапова, А. Р. Низямова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2013. – № 1-2. – С. 55-58.
25. Леонтьева, И. В. Поражение органов-мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией / И. В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 2. – С. 30-41.

26. Макарова, Т. П. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей / Т. П. Макарова, Ю. С. Мельникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 48-52.

27. Маргиева, Т. В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита / Т. В. Маргиева, Т. В. Сергеева // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 22-30.

28. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. – Десятый пересмотр. – Москва : Медицина, 2010. – 633 с.

29. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659-665.

30. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек : основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89-115.

31. Орлова, О. М. Клиническое значение системы «Adamts13-фактор фон виллебранда-тромбоциты» при гемолитико-уремическом синдроме у детей : автореферат диссертации кандидата медицинских наук / Орлова Ольга Михайловна ; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. – Москва, 2021. – 24 с.

32. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные / И. Ю. Панина, А. Ш. Румянцев, М. А. Меншутина [и др.] // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 28-46.

33. Показатели эндотелиальной дисфункции у детей с гемолитико-уремическим синдромом / Т.П. Макарова, Л.А. Давлиева, Ю.С. Мельникова, Д.Р. Хуснутдинова // Фарматека. – 2023. – Т.30, №1-2. – С. 221-225.

34. Петрищев, Н. Н. Патогенетическое значение дисфункции / Н. Н. Петрищев // Омский научный вестник. – 2005. – № 13. – С. 20-22.

35. Показатели уровня серотонина, катехоламинов и их метаболитов при гемолитико-уремическом синдроме у детей / Т. П. Макарова, Р. Р. Нигматуллина, В. С. Кудрин [и др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 92-97.
36. Ребров, А. П. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности / А. П. Ребров, Н. Ю. Зелепукина // Нефрология и диализ. – 2001. – № 4. – С. 427-431.
37. Савенкова, Н. Д. Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек / Н. Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 36-42.
38. Садыкова, Д. И. Роль серотонинергической системы в развитии заболеваний сердца и сосудов у детей / Д. И. Садыкова, Р. Р. Нигматуллина, Г. Н. Афлятумова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 665-669.
39. Сергеева, Т. В. Клинико-функциональные параллели при хронической болезни почек у детей / Т. В. Сергеева // Педиатрическая фармакология. – 2012. – № 4. – С. 64-68.
40. Смирнов, А. В. Хроническая болезнь почек на пути к единству представлений / А. В. Смирнов, А. М. Есян, И. Г. Каюков // Нефрология. – 2002. – Т. 6, № 4. – С. 11-17.
41. Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом / Х. М. Эмирова, Т. Ю. Абасеева, А. А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 127-152.
42. Судновская, К. А. Гемолитико-уремический синдром у детей : эпидемиология, диагностика, лечение, предикторы неблагоприятного исхода: автореферат диссертации кандидата медицинских наук / Судновская Карина Алексеевна; Гродненский государственный медицинский университет. – Гродно, 2021. – 26 с.
43. Сукало, А. В. Диагностическая значимость NGAL, белков системы комплемента С3 и С4, иммуноглобулинов крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом / А. В. Сукало, А. И. Бураковский // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 39-46.

44. Течение и исходы лечения пациентов с типичным гемолитико-уремическим синдромом / А. Л. Музуров, Х. М. Эмирова, Т. Е. Панкратенко [и др.] // Российские биомедицинские исследования. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 81-90.

45. Уровни серотонина и его метаболита при гемолитико-уремическом синдроме у детей / Т.П. Макарова, Р.Р. Нигматуллина, Л.А. Давлиева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т.67, №5. – С. 177-183.

46. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом / А. Н. Цыгин, Т. В. Вашурина, Т. В. Маргиева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 447-455.

47. Харламова, У. В. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и поражения брахиоцефальных артерий у больных с хронической болезнью почек / У. В. Харламова, О. Е. Ильичева // Альманах клинической медицины. – 2010. – № 22. – С. 61-65.

48. Чувствительность и специфичность офисного измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек / М. Е. Аксенова, Н. Е. Конькова, Т. В. Лепаева, В. В. Длин // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 61-65.

49. Шишкин, А. Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек / А. Н. Шишкин, Д. В. Кирилюк // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 16-22.

50. Шишкин, А. Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315-319.

51. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А. И. Мартынов, Н. Г. Аветяк, Е. В. Акатова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 4. – С. 94-98.

52. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей / Т. В. Маргиева, И. Е. Смирнов, А. Г. Тимофеева [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 2. – С. 34-38.

53. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей / О. В. Комарова, И. Е. Смирнов, А. Г. Кучеренко [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 5. – С. 23-26.
54. Эндотелий. Функция и дисфункция: учебное пособие / З. А. Лупинская, А. Г. Зарифьян, Т. Ц. Гурович, С. Г. Шлейфер. – Бишкек: КРСУ, 2008. – 373 с.
55. 2013 USRDS Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States / A. J Collins, R. N. Foley, B. Chavers [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 295-306.
56. 5-HT₂ receptor regulation of mitochondrial genes : unexpected pharmacological effects of agonists and antagonists / J. L. Harmon, L. P. Wills, C. E. McOmish [et al.] // J Pharmacol Exp Ther. – 2016. – Vol. 357, № 1. – P. 1-9.
57. 5-HT_{2A} receptors stimulate mitogen-activated protein kinase via H₂O₂ generation in rat renal mesangial cells / E. L. Greene, O. Houghton, G. Collinsworth [et al.] // Am J Physiol-Ren Physiol. – 2000. – Vol. 278, № 4. – P. F650-658.
58. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah / R. L. Siegler, A. T. Pavia, R. D. Christofferson, M. K. Milligan // Pediatrics. – 1994. – Vol. 94, № 1. – P. 35-40.
59. A 5-hydroxytryptamine receptor antagonist, sarpogrelate, reduces renal tubulointerstitial fibrosis by suppressing PAI-1 / Y. Hamasaki, K. Doi, R. Maeda-Mamiya [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol. – 2013. – Vol. 305, № 12. – P. F1796-1803.
60. A systematic review and meta-analysis on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on endothelial function / D. Delialis, G. Mavraganis, A. Dimoula [et al.] // J Affect Disord. – 2022. – № 316. – P. 71-75.
61. Acquired dysfunction due to the circulation of exhausted platelets / F. I. Pareti, A. Capitanio, L. Mannucci [et al.] // Am J Med. – 1980. – Vol. 69, № 2. – P. 235-240.
62. Activation of the JAK/STAT pathway in vascular smooth muscle by serotonin / A. K. Banes, S. M. Shaw, A. Tawfik [et al.] // Am J Physiol Cell Physiol. – 2005. – Vol. 288, № 4. – P. C805-812.

63. ADAMTS13 gene mutations in children with hemolytic uremic syndrome / H. S. Choi, H. I. Cheong, N. K. Kim [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2011. – Vol. 52, № 3. – P. 530-534.
64. ADAMTS-13 level in children with severe diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: Unmasking new association / N. A. Khalifa, H. H. Gawish, N. A. Khalifa [et al.] // *Saudi Journal Kidney Disises Transpl.* – 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 303-309.
65. Aggravated endothelial endocrine dysfunction and intimal thickening of renal artery in high-fat diet-induced obese pigs following renal denervation / E. Su, L. Zhao, X. Yang [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 176.
66. Ahlborg, G. Nitric oxide-endothelin-1 interaction in humans / G. Ahlborg, J. M. Lundberg // *J Appl Physiol.* – 1997. – Vol. 82, № 5. – P. 1593-1600.
67. Albuminuria and estimated GFR 5 years after Escherichia coli O157 hemolytic uremic syndrome: an update / A. X. Garg, M. Salvadori, J. M. Okell [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 435-444.
68. Alonso, D. The nitric oxide-endothelin-1 connection / D. Alonso, M. W. Radomski // *Heart Fail Rev.* – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 107-115.
69. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis / M. Morigi, M. Galbusera, S. Gastoldi [et al.] // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 187, № 1. – P. 172–180.
70. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children / C. Loirat, F. Fakhouri, G. Ariceta [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 15-39.
71. Angerio, A. D. The role of endothelin in heart failure / A. D. Angerio // *Crit Care Nurs Q.* – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 355-359.
72. Association between Endothelin-1 Levels and Kidney Disease among Blacks / C. M. Rebholz, J. L. Harman, M. E. Grams [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2017. – Vol. 28, № 11. – P. 3337-3344.
73. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome After Kidney Transplantation: Lessons Learned From the Good, the Bad, and the Ugly. A Case Series with Literature Review /

S. A. Fayek, S. R. Allam, E. Martinez [et al.] // *Transplant Proc.* – 2020. – Vol. 52, № 1. – P. 146-152.

74. Barton, M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy / M. Barton, M. Yanagisawa // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2008. – Vol. 86, № 8. – P. 485-498.

75. Bianchi, P. A new hypertrophic mechanism of serotonin in cardiac myocytes: Receptor-independent ROS generation / P. Bianchi, D. R. Pimentel, M. P. Murphy [et al.] // *Faseb.* – 2005. – № 19. – P. 641-643.

76. Bilateral nephrectomy stopped disease progression in plasma-resistant hemolytic uremic syndrome with neurological signs and coma / G. Remuzzi, M. Galbusera, M. Salvadori [et al.] // *Kidney International.* – 1996. – Vol. 49, № 1. – P. 282-286.

77. Blackall, D. P. Hemolytic uremic syndrome revisited: Shiga toxin, factor H, and fibrin generation / D. P. Blackall, M. B. Marques // *Am. J. Clin Pathol.* – 2004. – № 121. – P. 81-88.

78. Blockade of serotonin 2A receptor improves glomerular endothelial function in rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy / S. Kobayashi, M. Satoh, T. Namikoshi [et al.] // *Clin Exp Nephrol.* – 2008. – Vol. 12, № 2. – P. 119-125.

79. Blood pressure control and left ventricular mass in children with chronic kidney disease / M. D. Sinha Tibby, P. Rasmussen, D. Rawlins [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2011. – № 6. – P. 543–551.

80. Blood urea nitrogen to serum creatinine ratio is an accurate predictor of outcome in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome, a preliminary study / W. Keenswijk, J. Vanmassenhove, A. Raes [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2017. – Vol. 176, № 3. – P. 355-360.

81. Bohm, F. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease / F. Böhm, J. Pernow // *Cardiovasc Res.* – 2007. – Vol. 76, № 1. – P. 8-18.

82. Boulanger, C. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide / C. Boulanger, T. F. Lüscher // *J Clin Invest.* – 1990. – Vol. 85, № 2. – P. 587-590.

83. C3 levels and acute outcomes in Shiga toxin-related hemolytic uremic syndrome / A. Balestracci, L. M. Bataglia, I. Toledo [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 331-339.

84. Capacidad del período oligoanúrico para predecir secuela renal en niños con síndrome urémico-hemolítico asociado a diarrea [Capacity of the oligoanuric period in the prediction of renal sequelae in patients with postdiarrheal hemolytic uremic syndrome] / A. Balestracci, S. M. Martin, I. Toledo [et al.] // *Arch Argent Pediatr.* – 2012. – Vol. 110, № 3. – P. 221-226.

85. Cardiovascular endothelins : essential regulators of cardiovascular homeostasis / F. Brunner, C. Brás-Silva, A. S. Cerdeira, A. F. Leite-Moreira // *Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 111, № 2. – P. 508-531.

86. Change in cardiac geometry and function in CKD children during strict BP control: a randomized study / M. C. Matteucci, M. Chinali, G. Rinelli [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 203-210.

87. Change in pharmacological effect of endothelin receptor antagonists in rats with pulmonary hypertension: role of ETB-receptor expression levels / S. Sauvageau, E. Thorin, L. Villeneuve, J. Dupuis // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 22, № 4. – P. 311–317.

88. Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques / T. Nilsson, J. Longmore, D. Shaw [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 1999. – Vol. 372, № 1. – P. 49-56.

89. Characterization of the contractile 5-hydroxytryptamine receptor in the autoperfused kidney of L-NAME hypertensive rats / A. Morán, A.V. Ortiz de Urbina, M. L. Martín [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2009. – Vol. 620, № 1-3. – P. 90-96.

90. CKiD Study Group: Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD / M. Mitsnefes, J. Flynn, S. Cohn [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2010. – № 21. – P. 137–144.

91. Coexpression of endothelin-converting enzyme-1 and endothelin-1 in different stages of human atherosclerosis / C. Ihling, T. Szombathy, B. Bohrmann [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 8. – P. 864-869.

92. Contribution of endogenous endothelin to large epicardial coronary artery tone in dogs and humans / E. Thorin, R. Parent, Z. Ming, M. Lavallée // *Am J Physiol.* – 1999. – Vol. 277, № 2. – P. 524–532.
93. Da Prada, M. Content and subcellular localization of catecholamines and 5-hydroxytryptamine in human and animal blood platelets : monoamine distribution between platelets and plasma / M. Da Prada, G. B. Picotti // *Br J Pharmacol.* – 1979. – Vol. 65, № 4. – P. 653-662.
94. Davenport, A. P. The endothelin system in human saphenous vein graft disease / A. P. Davenport, J. J. Maguire // *Curr Opin Pharmacol.* – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 176-182.
95. De Miguel, C. Endothelium-derived ET-1 and the development of renal injury / C. De Miguel, D. M. Pollock, J. S. Pollock // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2015. – Vol. 309, № 9. – P. 1071-1073.
96. Distribution of endothelin-1 (ET) receptors (ET(A) and ET(B)) and immunoreactive ET-1 in porcine saphenous vein-carotid artery interposition grafts / M. R. Dashwood, D. Mehta, M. B. Izzat [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1998. – Vol. 137, № 2. – P. 233-242.
97. Dopamine and angiotensin type 2 receptors cooperatively inhibit sodium transport in human renal proximal tubule cells / J. J. Gildea, X. Wang, N. Shah [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 396-403.
98. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome / R. S. Oakes, J. K. Kirkham, R. D. Nelson, R. L. Siegler // *Pediatr Nephrol.* – 2008. – Vol. 23, № 8. – P. 1303-1308.
99. Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome: a randomized prospective pilot trial / L. Pape, T. Ahlenstiel, M. Kreuzer [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2009. – Vol. 24, № 5. – P. 1061-1064.
100. Early terminal complement blockade and C6 deficiency are protective in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-infected mice / I. Arvidsson, J. Rebetz, S. Loos [et al.] // *J Immunol.* – 2016. – Vol. 15, № 4. – P. 1276-1286.

101. Eddahibi, S. The serotonin pathway in pulmonary hypertension / S. Eddahibi, S. Adnot // *Arch Mal Coeur Vaiss.* – 2006. – Vol. 99, № 6. – P. 621-625.
102. Effects of TNF α on verocytotoxin cytotoxicity in purified human glomerular microvascular endothelial cells / P. A. van Setten, V. W. van Hinsbergh, T. J. van der Velden [et al.] // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 51, № 4. – P. 1245–1256.
103. Effects of Verocytotoxin-1 on Nitric Oxide Production by Human Glomerular Microvascular Endothelial and Mesangial Cells / M. D. Te Loo, V. van Hinsbergh, T. van der Velden [et al.] // *4th International Symposium and Workshop on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing Escherichia Coli Infections.* – 2000. – P. 243-262.
104. Effects of verocytotoxin-1 on nonadherent human monocytes: binding characteristics, protein synthesis, and induction of cytokine release / P. A. van Setten, L. A. Monnens, R. G. Verstraten [et al.] // *Blood.* – 1996. – Vol. 88, № 1. – P. 174–183.
105. Elghozi, J. L. 5-HIAA: perspectives in nephrology / J. L. Elghozi, D. Laude // *C R Seances Soc Biol Fil.* – 1989. – Vol. 183, № 1. – P. 8-25.
106. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi, Y. Kihara // *Circ J.* – 2009. – Vol. 73, № 3. – P. 411-418.
107. Endothelial heterogeneity in Shiga Toxin receptors and responses / T. G. Obrig, C. B. Louise, C. A. Lingwood [et al.] // *J Biol Chem.* – Vol. 268, № 21. – P. 15484-15488.
108. Endothelin antagonism and its role in the treatment of hypertension / R. C. Moorhouse, D. J. Webb, D. C. Kluth, N. Dhaun // *Curr. Hypertens Rep.* – 2013. – Vol. 15, № 5. – P. 489–496.
109. Endothelin-1 increases glomerular permeability and inflammation independent of blood pressure in the rat / M. A. Saleh, E. I. Boesen, J. S. Pollock [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56, № 5. – P. 942–949.
110. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion / A. L. García-Villalón, Y. M. Amezcua, L. Monge [et al.] // *Vascul Pharmacol.* – 2008. – Vol. 48, № 2-3. – P. 109-114.
111. Endothelin-dependent tone limits acetylcholine-induced dilation of resistance coronary vessels after blockade of NO formation in conscious dogs / Z. Ming, R. Parent, E. Thorin, M. Lavallée // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 844–848.

112. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide / L. J. Ignarro, G. M. Buga, K. S. Wood [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1987. – Vol. 84, № 24. – P. 9265-9269.
113. Enhanced leukocyte binding by intestinal microvascular endothelial cells in inflammatory bowel disease / D. G. Binion, G. A. West, K. Ina [et al.] // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112, № 6. – P. 1895-1907.
114. EPA:DHA 6:1 is a superior omega-3 PUFAs formulation attenuating platelets-induced contractile responses in porcine coronary and human internal mammary artery by targeting the serotonin pathway via an increased endothelial formation of nitric oxide / F. Zgheel, S. Perrier, L. Remila [et al.] // *Eur J Pharmacol*. – 2019. – Vol. 15, № 853. – P. 41-48.
115. Erikci, A. Role of serotonin in the regulation of renal proximal tubular epithelial cells / A. Erikci, G. Ucar, S. Yabanoglu-Ciftci // *Ren Fail*. – 2016. – Vol. 38, № 7. – P. 1141-1150.
116. Expanded Hemodialysis Therapy Ameliorates Uremia-Induced Systemic Micro inflammation and Endothelial Dysfunction by Modulating VEGF, TNF- α and AP-1 Signaling / R. Catar, G. Moll, J. Kamhieh-Milz [et al.] // *Front Immunol*. – 2021. – № 12. – P. 774052.
117. Fong, J. S. Impaired and exhausted platelets in modified generalized Shwartzman reaction : an analogue of hemolytic uremic syndrome associated with endotoxemia / J. S. Fong, B. D. King-Hrycaj // *J Lab Clin Med*. – 1983. – Vol. 102, № 6. – P. 847-857.
118. Fong, J. S. Impairment of platelet aggregation in hemolytic uremic syndrome : Evidence for platelet «exhaustion» / J. S. Fong, B. S. Kaplan // *Blood*. – 1982. – Vol. 60, № 3. – P. 564-570.
119. Forstermann, U. Nitric oxide synthases : regulation and function / U. Förstermann, W. C. Sessa // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 829-837.
120. Genetic deletion of MAO-A promotes serotonin-dependent ventricular hypertrophy by pressure overload / O. Lairez, D. Calise, P. Bianchi [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2009, № 46. – P. 587–595.

121. Gilbert, P. Endothelium-derived endothelin-1 reduces cerebral artery sensitivity to nitric oxide by a protein kinase C-independent pathway / P. Gilbert, J. Tremblay, E. Thorin // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, № 10. – P. 2351-2355.
122. Growth regulatory properties of endothelins / B. Battistini, P. Chailier, P. D'Orléans-Juste [et al.] // *Peptides*. – Vol. 14, № 2. – P. 385-399.
123. Haemolytic-uraemic syndrome: Analysis of prognostic features / R. S. Trompeter, R. Schwartz, C. Chantler [et al.] // *Arch. Dis. Child*. – 1983. – Vol. 58, № 2. – P. 101–105.
124. Hannon, J. Molecular biology of 5-HT receptors / J. Hannon, D. Hoyer // *Behav Brain Res*. – 2008. – Vol. 195, № 1. – P. 198-213.
125. Heart rate and blood pressure variability in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD study / G. Barletta, J. Flynn, M. Mitsnefes [et al.] // *Pediatr Nephrol*. – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 1059-1065.
126. Hemolytic Uremic Syndrome: A Contemporary Pediatric Experience / H. Alfandary, C. Rinat, E. Gurevich [et al.] // *Nephron*. – 2020. – Vol. 144, № 3. – P. 109-117.
127. Hemolytic Uremic Syndrome: Late Renal Injury and Changing Incidence – A Single Centre Experience in Canada / P. Robitaille, M. J. Clermont, A. Mérouani [et al.] // *Scientifica (Cairo)*. – 2012. – № 2012. – P. 1–7.
128. Hourani, S. M. Pharmacological receptors on blood platelets / S. M. Hourani, N. J. Cusack // *Pharmacol Rev*. – 1991. – Vol. 43, № 3. – P. 243-298.
129. HUS-induced cardiac and circulatory failure is reversible using cardiopulmonary bypass as rescue / R. F. Andersen, J. V. Bjerre, J. V. Povlsen [et al.] // *Pediatr Nephrol*. – 2017. – Vol. 32, № 11. – P. 2155-2158.
130. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early biomarker for ischemic renal injury / J. Mishra, Q. Ma, A. Prada [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2003. – Vol. 14, № 10. – P. 2534-2543.
131. Importance of serotonergic mechanisms in the thrombotic complications in hemodialyzed patients treated with erythropoietin / J. S. Małyszko, J. Małyszko, K. Pawlak [et al.] // *Nephron*. – 2000. – Vol. 84, № 4. – P. 305-311.

132. Increased platelet-monocyte aggregates and cardiovascular disease in end-stage renal failure patients / N. Ashman, M. G. Macey, S. L. Fan [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – Vol. 18, № 10. – P. 2088-2096.
133. Increased thromboxane biosynthesis in childhood hemolytic uremic syndrome / B. Tönshoff, R. Momper, P. G. Köhl [et al.] // *Kidney Int.* – 1990. – Vol. 37, № 4. – P. 1134-1141.
134. Infarction of the choledochus, liver, gallbladder, and pancreas: A unique complication of the hemolytic uremic syndrome / D. W. McCarthy, K. Mutabagani, J. D. Mahan [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery.* – Vol. 35, № 3. – P. 502-504.
135. Inhibition of endothelium-derived relaxing factor enhances endothelin-mediated vasoconstriction / A. Lerman, E. K. Sandok, F. L. Hildebrand Jr., J. C. Burnett Jr. // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85, № 5. – P. 1894-1898.
136. Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins / T. F. Lüscher, Z. Yang, M. Tschudi [et al.] // *Circ Res.* – 1990. – Vol. 66, № 4. – P. 1088–1094.
137. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin) / D. Hoyer, D. E. Clarke, J. R. Fozard [et al.] // *Pharmacol Rev.* – 1994. – Vol. 46, № 2. – P. 157-203.
138. Intraplatelet serotonin (5HT) in children with the hemolytic uremic syndrome / A. Edefonti, A. Bettinelli, P. Mondonico [et al.] // *Clin Nephrol.* – 1985. – Vol. 23, № 4. – P. 207-211.
139. Intravascular platelet activation in the hemolytic uremic syndrome / M. D. Walters, M. Levin, C. Smith [et al.] // *Kidney Int.* – 1988. – Vol. 33, № 1. – P. 107-115.
140. Is Daytime Systolic Load an Important Risk Factor for Target Organ Damage in Pediatric Hypertension? / S. Conkar, E. Yılmaz, Ş. Hacıkara [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2015. – Vol. 17, № 10. – P. 760-766.
141. Ivey, M. E. Endothelin-1 signalling in vascular smooth muscle: pathways controlling cellular functions associated with atherosclerosis / M. E. Ivey, N. Osman, P. J. Little // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 199, № 2. – P. 237-247.

142. Jansen, A. The new face of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* infections / A. Jansen, J. T. Kielstein // *Euro Surveill.* – 2011. – Vol. 16, № 25. – P. 19898.
143. Jin, J. Soluble FLT1 binds lipid microdomains in podocytes to control cell morphology and glomerular barrier function / J. Jin, K. Sison, C. Li // *Cell.* – 2012. – Vol. 151, № 2. – P. 384-399.
144. Jones, S. Regulation of renal proximal tubular epithelial cell hyaluronan generation: implications for diabetic nephropathy / S. Jones, S. Jones, A. O. Phillips // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59, № 5. – P. 1739-1749.
145. Karmali, M. A. Infection by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview / M. A. Karmali // *Mol Biotechnol.* – 2004. – Vol. 26, № 2. – P. 117–122.
146. Kasho, M. Serotonin enhances the production of type IV collagen by human mesangial cells / M. Kasho, M. Sakai, T. Sasahara, Y. Anami, T. Matsumura, T. Takemura, H. Matsuda, S. Kobori, M. Shichiri // *Kidney int.* – 1998. – Vol. 54, № 4. – P. 1083-1092.
147. Kaur, G. Understanding serotonin 5-HT_{2A} receptors-regulated cellular and molecular mechanisms of chronic kidney diseases / G. Kaur, P. Krishan // *Ren replace therapy.* – 2020, № 25. – P. 1-11.
148. Kedzierski, R. M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease / R. M. Kedzierski, M. Yanagisawa // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2001, № 41. – P. 851–876.
149. Keir, L. S. Current evidence for the role of complement in the pathogenesis of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome/ L. S. Keir, M. A. Saleem // *Pediatric Nephrology.* – 2014. – Vol. 29, № 10. – P. 1895-1902.
150. Kelland, N. F. Clinical trials of endothelin antagonists in heart failure: a question of dose? / N. F. Kelland, D. J. Webb // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2006. – Vol. 231, № 6. – P. 696–699.
151. Kelles, A. Childhood haemolytic uraemic syndrome: Long-term outcome and prognostic features / A. Kelles, M. Van Dyck, W. Proesmans // *Eur. J. Pediatr.* – 1994. – Vol. 153, № 1. – P. 38–42.

152. Kida, Y. Peritubular capillary rarefaction: a new therapeutic target in chronic kidney disease / Y. Kida, B. N. Tchao, I. Yamaguchi // *Pediatr Nephrol.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 333-342.
153. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int Suppl.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1-150.
154. Kohan, D. E. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease / D. E. Kohan, M. Barton // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 86, № 5. – P. 896-904.
155. Kohan, D. E. Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure / D. E. Kohan // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2013. – Vol. 305, № 7. – P. R659–668.
156. Labonte, J. Endothelin-B-receptors-dependent-inhibition of platelet aggregation in the CD-1 mouse / J. Labonté, G. Bkaily, P. d'Orléans-Juste // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2000. – Vol. 36, № 5. – P. 184–186.
157. Laglois, V. Laboratory Evaluation at Different Ages : chapter in book / V. Laglois // *Comprehensive pediatric nephrology.* – Mosby Elsevier : Philadelphia, 2008. – P. 39–54.
158. Lichtman, A. Platelets and mast cells say «HIAA» to welcome in neutrophils / A. Lichtman // *Sci Immunol.* – 2022. – Vol. 7, № 70. – P. eabq1730.
159. Lin, C. Y. Childhood albuminuria and chronic kidney disease is associated with mortality and end-stage renal disease / C. Y. Lin, S. M. Huang // *Pediatr Neonatol.* – 2016. – Vol. 57, № 4. – P. 280–287.
160. Longaretti, L. Endothelin receptor selectivity in chronic renal failure / L. Longaretti, A. Benigni // *Eur J Clin Invest.* – 2009. – Vol. 39, № 2. – P. 32–37.
161. Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome / R. L. Siegler, M. K. Milligan, T. H. Burningham [et al.] // *J Pediatr.* – 1991. – Vol. 118, № 2. – P. 195-200.
162. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome / J. M. Spinale, R. L. Ruebner, L. Copelovitch, B. S. Kaplan // *Pediatr Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, № 11. – P. 2097-2105.

163. Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow / D. Hüseman, J. Gellermann, I. Vollmer [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 1999. – Vol. 13, № 8. – P. 672-677.
164. Long-term renal outcome of childhood hemolytic uremic syndrome / M. M. Fitzpatrick, V. Shah, R. S. Trompeter [et al.] // *Br Med J.* – 1991. – Vol. 303, № 6801. – P. 489-492.
165. Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. A Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression / A. X. Garg, R. S. Suri, N. Barrowman [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290, № 10. – P. 1360-1370.
166. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats / B. I. Gustafsson, K. Tommeras, I. Nordrum [et al.] // *Circulation.* – 2005. – № 111. – P. 1517-1522.
167. Lüscher, T. F. The endothelium: modulator of cardiovascular function : book / T. F. Lüscher, P. M. Vanhoutte. – Boca Raton, FL, CRC Press, 1990. – 228 p.
168. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation / J. C. Davin, V. Gracchi, A. Bouts [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 708-711.
169. Malmström, R. E. Endothelin attenuates endothelium-dependent platelet inhibition in man / R. E. Malmström, M. Settergren, J. Pernow // *Acta Physiol (Oxf).* – 2010. – Vol. 198, № 4. – P. 441-448.
170. Malyszko, J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease / J. Malyszko // *Clin Chim Acta.* – 2010. – Vol. 411, № 19-20. – P. 1412-1420.
171. Management of severe arterial hypertension associated with serotonin syndrome: a case report analysis based on systematic review techniques / M. Ott, J. K. Mannchen, F. Jamshidi, U. Werneke // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 2045125318818814.
172. Martens, C. R. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease / C. R. Martens, D. G. Edwards // *Cardiol Res Pract.* – 2011. – № 2011. – P. 1–9.

173. Metformin Is Associated with the Inhibition of Renal Artery AT1R/ET-1/iNOS Axis in a Rat Model of Diabetic Nephropathy with Suppression of Inflammation and Oxidative Stress and Kidney Injury / A. F. Dawood, A. Maarouf, N. M. Alzamil [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 1644.
174. Milford, D. V. Prognostic significance of proteinuria one year after onset of diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome / D. V. Milford, R. H. White, C. M. Taylor // *J Pediatr*. – 1991. – Vol. 118, № 2. – P. 191-194.
175. Nangaku, M. Activation of the renin-angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney / M. Nangaku, T. Fujita // *Hypertens Res*. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 175-184.
176. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae / A. Rosales, J. Hofer, L. B. Zimmerhackl [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2012. – Vol. 54, № 10. – P. 1413-1421.
177. New equations to estimate GFR in children with CKD / G. J. Schwartz, A. Muñoz, M. F. Schneider [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 629-637.
178. Nguyen, T. D. Effects of endothelin receptor antagonists and nitric oxide on myogenic tone and alpha-adrenergic-dependent contractions of rabbit resistance arteries / T. D. Nguyen, P. Véquaud, E. Thorin // *Cardiovasc Res*. – 1999. – Vol. 43, № 3. – P. 755-761.
179. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction / A. R. Cyr, L. V. Huckaby, S. S. Shiva, B. S. Zuckerbraun // *Crit Care Clin*. – 2020. – Vol. 36, № 2. – P. 307-321.
180. Noone, D. Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options / D. Noone, C. Licht // *Pediatr Nephrol*. – 2014. – Vol. 29, № 5. – P. 779-792.
181. Noris, M. Uremic bleeding: Closing the circle after 30 years of controversies? / M. Noris, G. Remuzzi // *Blood*. – 1999. – Vol. 94, № 8. – P. 2569-2574.
182. Novel pathway of endothelin-1 and reactive oxygen species in coronary vasospasm with endothelial dysfunction / S. I. Saitoh, K. Matsumoto, M. Kamioka [et al.] // *Coron Artery Dis*. – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 400-408.

183. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control // World Health Organization: website. – Geneva, 2017. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513067> (accessed 22.03.2021).

184. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects / M. Soergel, M. Kirschstein, C. Busch [et al.] // *J Pediatr.* – 1997. – Vol. 130, № 2. – P. 178-184.

185. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children / B. Tönshoff, A. Sammet, I. Sanden [et al.] // *Nephron.* – 1994. – Vol. 68, № 1. – P. 63-70.

186. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M. A. Incalza, R. D'Oria, A. Natalicchio [et al.] // *Vascul Pharmacol.* – 2018. – № 100. – P. 1-19.

187. Oxidative stress-dependent sphingosine kinase-1 inhibition mediates monoamine oxidase A-associated cardiac cell apoptosis / D. Pchejetski, O. Kunduzova, A. Dayon [et al.] // *Circ Res.* – 2007. – № 100. – P. 41–49.

188. Pacala, R. Effect of serotonin, tromboxane A₂ and specific antagonist on vascular smooth muscle cell proliferation / R. Pacala, J. T. Willerson, C. R. Benedict // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 2280-2286.

189. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome / Y. Yoshida, H. Kato, Y. Ikeda, M. Nangaku // *J Atheroscler Thromb.* – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 99-110.

190. Petruzzello-Pellegrini, T. N. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: advances in pathogenesis and therapeutics / T. N. Petruzzello-Pellegrini, P. A. Marsden // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 433-440.

191. Plasma serotonin and markers of bone formation and bone resorption in hemodialysis patients / T. Eleftheriadis, G. Antoniadi, V. Liakopoulos [et al.] // *Iran J Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 36-41.

192. Plasmapheresis in atypical hemolytic uremic syndrome / C. Loirat, A. Garnier, A. L. Sellier-Leclerc, T. Kwon // *Semin Thromb Hemost.* – 2010. – Vol. 36, № 6. – P. 673-681.

193. Platelet activation and arterial peripheral serotonin turnover in cardiac remodeling associated to aortic stenosis / C. Rouzaud-Laborde, C. Delmas, N. Pizzinat [et al.] // *Am J Hematol.* – 2015. – Vol. 90, № 1. – P. 15-19.
194. Platelet activation in clinical haemodialysis: LMWH as a major contributor to bio-incompatibility? / M. Gritters, P. Borgdorff, M. P. Grooteman [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 2911-2917.
195. Platelet and plasma serotonin in glomerulonephritis. III: The nephritis of systemic lupus erythematosus / A. Parbtani, G. Frampton, V. Yewdall [et al.] // *Clin Nephrol.* – 1980. – Vol. 14, № 4. – P. 164–172.
196. Platelet derived serotonin drives the activation of rat cardiac fibroblasts by 5-HT_{2A} receptors / S. Yabanoglu, M. Akkiki, M. H. Seguelas [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2009. – № 46. – P. 518–525.
197. Pletscher, A. Blood platelets as models for neurons: uses and limitations / A. Pletscher, A. Laubscher // *Journal of Neural Transmission.* – 1980. – № 16. – P. 7-16.
198. Prognostic significance of microalbuminuria in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome / R. Lou-Meda, R. S. Oakes, J. N. Gilstrap [et al.] // *Pediatric Nephrology.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 117-120.
199. Proulx, F. Pathogenesis of Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome / F. Proulx, E. G. Seidman, D. Karpman // *Pediatric Research.* – 2001. – № 50. – P. 163-171.
200. Radomski, M. The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium / M. W. Radomski, R. M. Palmer, S. Moncada // *Biochem Biophys Res Commun.* – Vol. 148, № 3. – P. 1482-1489.
201. Ramage, A. G. 5-hydroxytryptamine and cardiovascular regulation / A. G. Ramage, C. M. Villalon // *Trends Pharmacol Sci.* – 2008, № 29. – P. 472–481.
202. Recent advances in understanding serotonin regulation of cardiovascular function / F. Côté, C. Fligny, Y. Fromes [et al.] // *Trends in Mol Med.* – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 232-238.

203. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // *European Journal of Echocardiography*. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 79.
204. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections : association with intravenous volume expansion / J. A. Ake, S. Jelacic, M. A. Ciol [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 115, № 6. – P. e673-680.
205. Remuzzi, G. The hemolytic uremic syndrome / J. Caprioli, L. Peng, G. Remuzzi // *Kidney Int*. – 1998. – Vol. 11, № 5. – P. 487-492.
206. Retraction Note: Sepsis-induced elevation in plasma serotonin facilitates endothelial hyperpermeability / Y. Li, C. Hadden, A. Cooper [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 14218.
207. Rigamonti, D. Direct cardiac involvement in childhood hemolytic-uremic syndrome: case report and review of the literature / D. Rigamonti, G. D. Simonetti // *Eur J Pediatr*. – 2016. – Vol. 175, № 12. – P. 1927-1931.
208. Role of exogenous melatonin in reducing the nephrotoxic effect of daunorubicin and doxorubicin in the rat / P. Dziegiel, Z. Jethon, E. Suder [et al.] // *J Pineal Res*. – 2002. – Vol. 33, № 2. – P. 95-100.
209. Role of nitric oxide in a toxin-induced model of haemolytic uraemic syndrome / J. M. Williams, C. J. Lote, A. Thewles [et al.] // *Pediatr Nephrol*. – 2000. – Vol. 14, № 12. – P. 1066-1070.
210. Rubanyi, G. M. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology / G. M. Rubanyi, M. A. Polokoff // *Pharmacol Rev*. – 1994. – Vol. 46, № 3. – P. 325–415.
211. Ruggenenti, P. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura / P. Ruggenenti, M. Noris, G. Remuzzi // *Kidney Int*. – 2001. – Vol. 60, № 3. – P. 831–846.
212. Russell, F. D. Secretory pathways in endothelin synthesis / F. D. Russell, A. P. Davenport // *Br J Pharmacol*. – 1999. – Vol. 126, № 2. – P. 391–398.

213. Satoh, M. Endothelial dysfunction as an underlying pathophysiological condition of chronic kidney disease / M. Satoh // *Clin Exp Nephrol.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 518-521.
214. Sattler, S. The immunology of cardiovascular homeostasis and pathology: book / S. Sattler, T. Kennedy-Lydon. – Springer International Publishing, 2017. – 285 p. – URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-57613-8> (accessed 21.03.2021).
215. Schmidt, R. J. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease / R. J. Schmidt, C. Baylis // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58, № 3. – P. 1261–1266.
216. Schwartz, G. J. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents / G. J. Schwartz, D. F. Work // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 11. – P. 1832-1843.
217. Scindia, Y. M. Mesangial pathology in glomerular disease: targets for therapeutic intervention / Y. M. Scindia, U. S. Deshmukh, H. Bagavant // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2010. – Vol. 62, № 14. – P. 1337–1343.
218. Scott, J. P. Platelet von Willebrand's antigen II: active release by aggregating agents and a marker of platelet release reaction in vivo / J. P. Scott, R. R. Montgomery // *Blood.* – 1981. – Vol. 58, № 6. – P. 1075-1080.
219. Sebeková, K. Serotonin metabolism in patients with decreased renal function / K. Sebeková, M. Raucinová, R. Dzúrik // *Nephron.* – 1989. – Vol. 53, № 3. – P. 229-232.
220. Serotonin enhances platelet procoagulant properties and their activation induced during platelet tissue factor uptake / I. Lopez-Vilchez, M. Diaz-Ricart, J.G. White [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2009, № 84. – P. 309–316.
221. Serotonin metabolism in rat mesangial cells: involvement of a serotonin transporter and monoamine oxidase A / N. Pizzinat, J. P. Girolami, A. Parini [et al.] // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56, № 4. – P. 1391-1399.
222. Serotonin responsiveness through 5-HT_{2A} and 5-HT₄ receptors is differentially regulated in hypertrophic and failing rat cardiac ventricle / T. Brattelid, E. Qvigstad, J. A. Birkeland [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2007. – № 43. – P. 767-779.

223. SERPINB11 variant-related liver injury in STEC-HUS: case reports and literature review / N. Umman, M. T. Petmezci, Ç. Arikan [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2022. – Vol. 37, № 12. – P. 3243-3247.
224. Serum 5-Hydroxyindoleacetic Acid and Ratio of 5-Hydroxyindoleacetic Acid to Serotonin as Metabolomics Indicators for Acute Oxidative Stress and Inflammation in Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury / H. S. Lee, S. M. Kim, J. H. Jang [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 895.
225. Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement / J. E. Adaway, R. Dobson, J. Walsh [et al.] // *Ann Clin Biochem.* – 2016. – Vol. 53, № 5. – P. 554-560.
226. Shiga toxin 2 and lipopolysaccharide induce human microvascular endothelial cells to release chemokines and factors that stimulate platelet function / F. Guessous, M. Marcinkiewicz, R. Polanowska-Grabowska [et al.] // *Infect Immun.* – 2005. – Vol. 73, № 12. – P. 8306-8316.
227. Shiga toxin 2 reduces complement inhibitor CD59 expression on human renal tubular epithelial and glomerular endothelial cells / S. Ehrlenbach, A. Rosales, W. Posch [et al.] // *Infect Immun.* – 2013. – Vol. 81, № 8. – P. 2678-2685.
228. Shiga toxin-2 triggers endothelial leukocyte adhesion and transmigration via NF-kappaB dependent up-regulation of IL-8 and MCP-1 / C. Zoja, S. Angioletti, R. Donadelli [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, № 3. – P. 846–856.
229. Shimizu, F. Role of mesangial cell damage in progressive renal disease / F. Shimizu, H. Kawachi, M. Orikasa // *Kidney and Blood Pressure Research.* – 1999. – Vol. 22, № 1-2. – P. 5–12.
230. Shwartz, G. J. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescent / G. J. Schwartz, L. P. Brion, A. Spitzer // *Pediatr Clin North Am.* – 1987. – Vol. 34, № 3. – P. 571–590.
231. Stevens, P. E. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline / P. E. Stevens, A. Levin, K. Disease // *Ann Intern Med.* – 2013. – Vol. 158, № 11. – P. 825-830.

232. Tarr, P. I. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome / P. I. Tarr, C. A. Gordon, W. L. Chandler // *Lancet*. – 2005. – № 365. – P. 1073-1086.
233. Teoria serotoninowa a tętnicze nadciśnienie płucne [Serotonin hypothesis and pulmonary artery hypertension] / M. Kloza, M. Baranowska-Kuczko, A. Pędzińska-Betiuk [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2014, № 68. – P. 738-748.
234. The arginine-nitric oxide pathway in thrombotic microangiopathy / H. Herlitz, A. Petersson, L. Sigström [et al.] // *Scand J Urol Nephrol*. – 1997. – Vol. 31, № 5. – P. 477-479.
235. The CXCR4/CXCR7/SDF-1 pathway contributes to the pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome in humans and mice / T. N. Petruzzello-Pellegrini, D. A. Yuen, A. V. Page [et al.] // *J Clin Invest*. – 2012. – Vol. 122, № 2. – P. 759-776.
236. The impact of peripheral serotonin on leptin-brain serotonin axis, bone metabolism and strength in growing rats with experimental chronic kidney disease / D. Pawlak, T. Domaniewski, B. Znorko [et al.] // *Bone*. – 2017. – № 105. – P. 1-10.
237. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy / R. N. Foley, P. S. Parfrey, J. D. Harnett [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 1995. – № 5. – P. 2024-2031.
238. The relationship between plasma levels of the factor VIII complex and platelet release products (beta-thromboglobulin and platelet factor 4) in children with the hemolytic-uremic syndrome / A. C. Appiani, A. Edefonti, A. Bettinelli [et al.] // *Clin Nephrol*. – 1982. – Vol. 17, № 4. – P. 195-199.
239. The system of serotonin and its metabolism in platelets in children with congenital heart defects of an early age / F. Mindubayeva, Y. Niyazova, R. Nigmatullina [et al.] // *Georgian Med News*. – 2020. – № 298. – P. 42-46.
240. Thorin, E. Endothelium-derived endothelin-1 / E. Thorin, D. J. Webb // *Pflugers Arch*. – 2010. – Vol. 459, № 6. – P. 951-958.
241. Thorin, E. Influence of nitric oxide synthase inhibition and endothelin-1 receptor blockade on acetylcholine-induced coronary artery contraction in vitro in dilated and

ischemic cardiomyopathies / E. Thorin // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2001. – Vol. 38, № 1. – P. 90–98.

242. Thorin, E. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat / E. Thorin, N. Thorin-Trescases // *Cardiovasc Res.* – 2009. – Vol. 84, № 1. – P. 24–32.

243. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders / T. Barbour, S. Johnson, S. Cohn, P. Hughes // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 2673-2685.

244. Tissue endothelin-converting enzyme activity correlates with cardiovascular risk factors in coronary artery disease / F. Ruschitzka, U. Moehrlen, T. Quaschnig [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 10. – P. 1086–1092.

245. Type I interferon-mediated skewing of the serotonin synthesis is associated with severe disease in systemic lupus erythematosus / C. Lood, H. Tydén, B. Gullstrand [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. e0125109.

246. Unlike each drug alone, lisinopril if combined with avosentan promotes regression of renal lesions in experimental diabetes / E. Gagliardini, D. Corna, C. Zoja [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2009. – Vol. 297, № 5. – P. F1448-1456.

247. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury / H. Trachtman, E. Christen, A. Cnaan [et al.] // *J Pediatr Nephrol.* – 2006. – Vol. 21, № 7. – P. 989-994.

248. Urine albumin-to-creatinine ratio: a marker of early endothelial dysfunction in youth / S. K. Bartz, M. C. Caldas, A. Tomsa [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 9. – P. 3393-3399.

249. Vallet, B. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? / B. Vallet // *Crit Care.* – 2003. – Vol. 7, № 2. – P. 130–138.

250. Vascular effects of endothelin-1 in essential hypertension: relationship with cyclooxygenase-derived endothelium-dependent contracting factors and nitric oxide / S. Taddei, A. Viridis, L. Ghiadoni, A. Salvetti // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2000. – Vol. 35, № 4. – P. S37-40.

251. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation / D. W. Anggrahini, N. Emoto, K. Nakayama [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2009. – Vol. 82, № 1. – P. 143-151.
252. Vasoactive peptides in cardiovascular (patho)physiology / G. Callera, R. Tostes, C. Savoia [et al.] // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2007. – Vol. 5, № 3. – P. 531-552.
253. Verotoxin biology: molecular events in vascular endothelial injury / T. N. Petruzzello, I. A. Mawji, M. Khan, P. A. Marsden // *Kidney Int Suppl.* – 2009. – № 112. – P. 17-19.
254. Watts, S. W. Characterization of the contractile 5-hydroxytryptamine receptor in the renal artery of the normotensive rat / S. W. Watts, J. M. Thompson // *J pharmacol exp ther.* – 2004. – Vol. 309, № 1. – P. 165–172.
255. Yildiz, O. Serotonin and vasoconstrictor synergism / O. Yildiz, J. R. Smith, R. E. Purdy // *Life Sci.* – 1998. – Vol. 62, № 19. – P. 1723-1732.
256. Zoja, C. Shiga toxin triggers endothelial and podocyte injury: the role of complement activation / C. Zoja, S. Buelli, M. Morigi // *Pediatr Nephrol.* – 2019. – Vol. 34, № 3. – P. 379–388.
257. Zoja, C. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction / C. Zoja, S. Buelli, M. Morigi // *Pediatr Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, № 11. – P. 2231-2240.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 2.1 – Дизайн диссертационного исследования.....	38
Рисунок 3.1 – Сумма случаев заболевания ГУС по данным ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с 2006 по 2022гг.....	53
Рисунок 3.2 – Распределение детей с ГУС по стадиям ХБП	54
Таблица 3.1 – Распределение сравниваемых групп пациентов по полу.....	54
Таблица 3.2 – Частота развития ХБП у детей с ГУС в зависимости от возрастной группы	55
Рисунок 3.3 – Структура заболеваний на фоне которых развился ГУС	55
Таблица 3.3 – Характер дебюта ГУС у детей	56
Таблица 3.4 – Показатели клинического анализа периферической крови у детей с ГУС в остром периоде заболевания	57
Рисунок 3.4 – Длительность тромбоцитопении у детей с ГУС в остром периоде заболевания	59
Таблица 3.5 – Биохимические и иммунологические показатели крови у детей с ГУС в остром периоде.....	59
Рисунок 3.5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХБП у детей с ГУС от показателя АЛТ в остром периоде заболевания.....	60
Рисунок 3.6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХБП у детей с ГУС от длительности повышения уровня ЛДГ в остром периоде заболевания.....	61
Таблица 3.6 – Длительность периода олигурии и анурии у детей с ГУС в зависимости от исхода в ХБП.....	63
Рисунок 3.7 – Длительность олигурии у детей с ГУС в зависимости от исхода в ХБП.....	63
Рисунок 3.8 – Длительность анурии у детей с ГУС в зависимости от исхода в ХБП	64
Рисунок 3.9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности формирования ХБП у детей с ГУС от длительности периода анурии	65

Таблица 3.7 – Мочевой синдром у детей с ГУС в остром периоде заболевания....	66
Рисунок 3.10 – Поражение центральной нервной системы у детей с ГУС в остром периоде заболевания	67
Таблица 3.8 – Показатели САД и ДАД у детей с ГУС, у которых зарегистрировано повышение АД выше 95 перцентиля при трехкратном измерении.....	68
Таблица 3.9 – Показатели САД и ДАД в зависимости от исхода ГУС в ХБП.....	68
Рисунок 3.11 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХБП у детей с ГУС от показателя САД в остром периоде заболевания	69
Рисунок 3.12 – Характер поражения ЖКТ у детей с ГУС в остром периоде заболевания (количество случаев).....	70
Рисунок 3.13 – Анализ исхода ГУС в ХБП в зависимости от применения заместительной почечной терапии (количество детей).....	71
Рисунок 3.14 – Исходы гемолитико-уремического синдрома у детей.....	72
Таблица 4.1 – Содержание эндотелина – 1 и оксида азота в сыворотке крови у детей с ГУС в зависимости от стадии заболевания.....	73
Таблица 4.2 – Содержание эндотелина – 1 и оксида азота в сыворотке крови при наличии или отсутствии ХБП у детей с ГУС.....	74
Рисунок 4.1 – Содержание эндотелина-1, оксида азота и их соотношение в сыворотке крови у детей в зависимости от стадии ХБП	75
Рисунок 4.2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХБП у детей с ГУС от содержания эндотелина-1 в сыворотке крови.....	76
Рисунок 4.3 – Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови в зависимости от характера течения диарейного синдрома у детей с ГУС	77
Таблица 4.3 – Результаты корреляционного анализа связи эндотелина–1 в сыворотке крови и показателей лабораторных исследований у детей с ГУС.....	78
Рисунок 4.4 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня креатинина от содержания эндотелина – 1 в сыворотке крови у детей с ГУС.....	79
Таблица 4.4 – Результаты корреляционного анализа связи показателей эндотелиальной дисфункции и СКФ.....	80

Рисунок 4.5 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя СКФ от содержания эндотелина – 1 в сыворотке крови	80
Таблица 5.1 – Концентрация серотонина в плазме крови, тромбоцитах и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови в зависимости от периода заболевания у детей с ГУС	83
Таблица 5.2 – Концентрация серотонина в плазме крови и тромбоцитах в зависимости от исхода в ХБП в проспективной группе детей с ГУС.....	84
Рисунок 5.1 – Содержание серотонина в плазме крови и тромбоцитах, метаболита 5-НТ в плазме крови у пациентов с различными стадиями ХБП.....	85
Рисунок 5.2 – Содержание 5-ГИУК в моче у пациентов с различными стадиями ХБП (Ме, мг/сут).....	86
Таблица 5.3 – Результаты корреляционного анализа связи содержания 5-НТ и 5-ГИУК и соотношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови с лабораторными показателями у детей с ГУС.....	87
Таблица 5.4 – Содержание 5-НТ в плазме крови у детей с ГУС в зависимости от стадии ОПШ.....	88
Таблица 5.5 – Концентрация 5-ГИУК в плазме крови в зависимости от наличия гемоколита в продромальную фазу ГУС у детей	89
Рисунок 5.3 – Анализ концентрации 5-ГИУК в плазме крови у детей с ГУС в зависимости от наличия диарейного синдрома	89
Таблица 5.6 – Результаты корреляционного анализа связи содержания 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах и 5-ГИУК в плазме крови со СКФ	90
Таблица 5.7 – Анализ изменений серотонинергической системы у детей с ГУС в зависимости от применения ЗПТ	91
Рисунок 5.4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя развития ХБП у детей с ГУС от значения логистической функции Р.....	92
Таблица 5.8 – Результаты корреляционного анализа связи концентрации эндотелина – 1 в сыворотке крови и содержания серотонина и его метаболита в плазме крови у детей с ГУС	93

Таблица 5.9 – Результаты корреляционного анализа связи содержания NO в сыворотке крови с изменениями серотонинергической системы у детей с ГУС....	94
Таблица 6.1 – Показатели ЭхоКГ у детей с ГУС с исходом в ХБП.....	96
Таблица 6.2 – Структурно-функциональные показатели сердца у детей с ГУС в зависимости от стадии ХБП.....	97
Таблица 6.3 – Результаты корреляционного анализа связи параметров дисфункции эндотелия в сыворотке крови и параметров ЭхоКГ у детей с ГУС (n = 26).....	99
Таблица 6.4 – Содержание эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови в зависимости от развития артериальной гипертензии у детей с ГУС.....	100
Рисунок 6.1 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности прогрессирования артериальной гипертензии от отношения NO/ЭТ-1 в сыворотке крови у детей после перенесенного ГУС	101
Таблица 6.5 – Результаты корреляционного анализа связи серотонинергической системы и параметров ЭхоКГ у детей с ГУС (n = 26).....	102
Рисунок 6.2 – Содержание 5-НТ в плазме крови у детей с ГУС в зависимости наличия артериальной гипертензии.....	102
Таблица 6.6 – Результаты корреляционного анализа связи содержания 5-НТ в плазме крови у детей с ГУС и показателей САД и ДАД	103
Рисунок 6.3 – Анализ отношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови в зависимости от наличия артериальной гипертензии.....	104