

Дисфункция эндотелия при остром почечном повреждении у детей с гемолитико-уремическим синдромом (обзор литературы)

А. А. Вялкова, Е. В. Гунькова, И. В. Зорин

Резюме. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является основной причиной острого почечного повреждения (ОПП) у детей и одной из причин прогрессирования почечного повреждения в детском возрасте. Дисфункция эндотелия является центральным патогенетическим механизмом повреждения почек при данной патологии. Раннее выявление дисфункции эндотелия при повреждении почек представляет большой интерес, так как своевременная коррекция может способствовать замедлению прогрессирования повреждения почек. Доказано наличие прямой корреляции скорости клубочковой фильтрации с биомаркерами эндотелиальной дисфункции у пациентов с нарушениями функции почек. Вследствие поражения эндотелия почечных клубочков гломерулярная фильтрация снижается до формирования картины ОПП. Перспективным является выявление ранних и чувствительных биомаркеров ОПП при ГУС у детей для разработки новых диагностических подходов, что позволит оптимизировать раннюю диагностику и прогрессирование почечного повреждения у данной категории пациентов. Изучение влияния эндотелиальной дисфункции на течение и исход ГУС является актуальным и требует дальнейшего исследования в этом направлении.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является основной причиной острого почечного повреждения (ОПП) у детей и одной из причин прогрессирования почечного повреждения в детском возрасте [1, 2]. Дисфункция эндотелия является центральным патогенетическим механизмом повреждения почек при данной патологии [3]. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции является актуальным при многих заболеваниях, в том числе и при заболеваниях почек [4, 5]. В настоящее время продолжают активные исследования ранних биологических показателей почечного повреждения, среди которых активно изучаются маркеры эндотелиальной дисфункции [6]. Данные литературы свидетельствуют о том, что нарушение функции эндотелия имеет место задолго до развития структурных изменений в почках [7, 8]. При ГУС повреждение эндотелия является центральным патогенетическим механизмом [3].

Дисфункция эндотелия у детей с гемолитико-уремическим синдромом

Эндотелиальная дисфункция — это патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение продукции эндотелиальных факторов, при этом эндотелий не в состоянии обеспечить гемореологический баланс крови, что приводит к нарушению функций органов и систем [13]. Эндотелий выполняет ряд функций: барьерную, секреторную, вазомоторную, пролиферативную, транспортную, гемостатическую за счет синтезируемых им активных веществ. При активации эндотелия нарушается баланс активных веществ на его поверхности. Чрезмерная стимуляция эндотелиальных клеток приводит к структурным перестройкам и необратимым повреждениям с последующим нарушением их функций — так формируется эндотелиальная дисфункция [14].

Раннее выявление дисфункции эндотелия при повреждении почек представляет большой интерес, так как своевременная коррекция может способствовать замедлению прогрессирования повреждения почек. Доказано наличие прямой корреляции скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с биомаркерами эндотелиальной дисфункции у пациентов с нарушениями функции почек [15]. Вследствие поражения эндотелия почечных клубочков гломерулярная фильтрация снижается вплоть до формирования картины ОПП [16].

Эндотелиальные клетки сосудов в норме обладают высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью, т. е. обеспечивают баланс антикоагулянтного (простаглицлин, оксид азота, тромбомодулин, тканевый активатор плазминогена и др.) и прокоагулянтного потенциала (фактор Виллебранда, тканевый тромбопластин, ингибитор активатора плазминогена и др.). Снижение тромборезистентности сосудистой стенки вносит существенный вклад в тромбогенез. При ГУС формируется дисбаланс в системе гемостаза с развитием тромбообразования. В остром периоде при ГУС активированное частичное тромбопластиновое и протромбиновое время сохраняются в нормальных пределах [17]. В сыворотке крови повышается уровень протромботических веществ, таких как ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбоцитарный активатор, фактор Виллебранда и тромбоксан А₂, и происходит торможение фибринолиза за счет активации ингибитора тканевого активатора плазминогена, в крови накапливается продукт распада фибриногена — D-димер [18]. Выявлено, что в катамнезе пациентов с ГУС дисбаланс тромбоцитарного звена гемостаза в виде появления клеток, потенциально способных к активации, определяется при длительной анурии в остром периоде ГУС, наличии протеинурии, степени снижения СКФ [21].

Доказано, что у детей с ГУС в 100% случаев и в 95,2% — при острых кишечных инфекциях без ГУС выявляется полиморфизм генов системы свертывания крови: *MTHFR C677T*, *FVLeiden G1691A*, *PTGG20210A*, *FGBG(455)A*, *ITGB3* (гликопротеина IIIa) *C176T (L33P)*, *PAI-1 4G(675)5G*. У пациентов с ГУС генетически обусловленная

тромбофилия влияет на тяжесть клинических проявлений, степень почечного повреждения и может служить фактором прогрессирования тромботической микроангиопатии [19]. Известно, что наследственные и приобретенные тромбофилии способствуют индукции нефросклероза, приводя к активации внутриклубочкового свертывания крови, что вносит вклад в прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) [20].

Возможность использования маркеров патологии гемостаза в качестве независимых предикторов прогрессирования ХБП нуждается в уточнении. Предполагается, что маркеры патологии гемостаза позволяют выявить проградентное течение патологического процесса при ХБП. Отклонение от нормы активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового и тромбинового времени, а также уровней антитромбина III, фактора Виллебранда, (ЭТ-1) и D-димера ассоциируется для пациентов с ХБП с высоким относительным риском депрессии почечного функционального резерва на 30% и более в течение ближайших 2 лет [22].

В настоящее время появляются работы, посвященные изучению биологических маркеров ОПП (маркеров эндотелиальной дисфункции) при ГУС, но они основываются на однократном исследовании небольшой группы пациентов. Биомаркеры представляют собой соединения, продуцируемые в канальцевом эпителии почек в условиях ОПП и в повышенных количествах выделяемые в мочу. Связь эндотелиальной дисфункции с поражением почек у детей с ГУС представляется закономерной, но малоизученной. Исследования по изучению функции эндотелия при почечной патологии у детей немногочисленны, хотя почки крайне чувствительны к изменениям в эндотелиальных клетках.

Патологическая роль эндотелиальной дисфункции описана при хроническом пиелонефрите, хроническом гломерулонефрите у пациентов, получающих заместительную почечную терапию [9]. Появляются работы, посвященные эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях ХБП [15]. ХБП относится к актуальным проблемам детской нефрологии [10] в связи со значительным распространением в популяции, снижением качества жизни, необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной терапии, высокой смертностью пациентов [11]. ГУС является одной из причин прогрессирования почечной дисфункции у детей. По данным исследований по изучению ХБП доказано, что ХБП формируется в 9-18% исхода ГУС [12]. Установлено, что в Оренбургской области в структуре причин ХБП у детей ГУС составляет 4,4% (А. А. Вялкова, 2010). Однако в современной литературе отсутствуют сведения о функциональном состоянии эндотелия при ГУС у детей. Перспективно изучение роли дисфункции эндотелия для оптимизации ранней диагностики ГУС и его неблагоприятных исходов.

ГУС — это основная причина развития ОПП у детей. NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой), один из наиболее изученных маркеров ОПП, рассматривается в качестве раннего (его концентрация повышается через 2-6 часов ОПП), специфического и чувствительного маркера ОПП. Концентрация NGAL повышается в крови при повреждении преимущественно эндотелия клубочков, в моче — при повреждении эндотелия канальцев. NGAL человека состоит из одной полипептидной цепи, построенной из 178 аминокислотных остатков. Освобождается из гранул нейтрофилов в виде мономера, гомодимера и гетеродимера, связан с матриксной металлопротеиназой 9 (желатиназа В) и имеет молекулярную массу 25 кДа [23]. Физиологические функции NGAL заключаются в восстановлении поврежденного эпителия, контролируемом ремоделировании соединительной ткани, бактериостатическом действии.

Единичные исследования посвящены роли липокалина как маркера ОПП у детей: в кардиохирургической области, при контраст-индуцированном ОПП, при инфекции мочевой системы и пиелонефрите, при почечной трансплантации, нефрэктомии. В исследовании белорусских ученых установлено, что при типичном ГУС у детей повышается уровень липокалина и он коррелирует с тяжестью почечного повреждения [24]. В многоцентровом исследовании 34 детей с ГУС в течение 5 дней после госпитализации измерялись уровни u-NGAL. У 58% детей обнаруживался повышенный уровень липокалина-2, у 29% пациентов с наиболее высоким u-NGAL впоследствии развилось ОПП, потребовавшее проведения экстренного гемодиализа [25]. Но крупных многоцентровых исследований роли NGAL при ГУС у детей не проводилось. NGAL плазмы свободно фильтруется клубочками, он в значительной степени реабсорбируется в проксимальных канальцах. Уровень NGAL как в моче, так и в плазме коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации. При снижении СКФ фиксируется уменьшение почечного клиренса NGAL с последующим накоплением в системной циркуляции у пациентов с ХБП [26]. Появляются данные, демонстрирующие перспективную роль липокалина как маркера прогрессирования почечного повреждения при ХБП.

Другим ранним маркером снижения фильтрационной функции почек у детей является цистатин С. Он рассматривается не только как адекватный показатель состояния почечных функций, но и как биомаркер воспаления и эндотелиальной дисфункции [27, 28]. Цистатин С представляет собой полипептидную цепочку с массой 13 кДа, состоящую из 120 аминокислот. Он является важным экстрацеллюлярным ингибитором цистеиновых протеиназ, принадлежащим ко второму типу суперсемейства цистатинов. Цистатин С оказывает выраженный ингибирующий эффект на цистеиновые протеиназы. Он продуцируется всеми ядерными клетками организма, предохраняя его от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Элиминация цистатина С из циркуляции более чем на 99% осуществляется почками. Цистатин С относят к функциональным биомаркерам, концентрация которого в крови изменяется в первую очередь при нарушении клубочковой

фильтрации, тогда как повышение цистатина С в моче происходит при нарушении функции канальцев. Небольшая молекулярная масса и низкое сродство к другим сывороточным белкам определяют способность данной молекулы свободно фильтроваться в почечных клубочках, поступать в канальцы, где она реабсорбируется за счет мегалин-кубулин-опосредованного эндоцитоза и затем полностью метаболизируется в эпителиоцитах проксимальных канальцев, вследствие чего в норме цистатин С экскретируется с мочой в минимальных количествах [28, 29]. Плазменные уровни цистатина С не зависят от возраста, гормональных препаратов, дисфункции щитовидной железы, С-реактивного белка, снижения иммунитета, кетоза и тяжелой протеинурии.

Установлено, что определение СКФ, рассчитанной по цистатину С, может быть использовано с целью оценки прогноза течения нефропатий, прогрессирования почечной дисфункции, что ассоциировано с исходным высоким уровнем цистатина С в сыворотке крови [30]. В литературе описаны единичные наблюдения у взрослых, в которых цистатин С выступает в роли предиктора отдаленных последствий ОПП, выживаемость в группах с высоким уровнем цистатина С оказалось низкой.

В литературе накапливаются данные о цистатине С в педиа-трической практике, определены нормальные значения маркера в сыворотке крови и моче. Полученные данные подтверждают, что цистатин С остается наиболее специфичным и чувствительным маркером ОПП по сравнению с креатинином и должен использоваться для расчета СКФ. Изучение СКФ по цистатину С и его уровня в плазме и моче при ГУС не проводилось. Он соответствует основным критериям, необходимым для расчета СКФ: с постоянной скоростью образуется в организме, выделяется только почками, при этом не синтезируется в них [31]. Так, в исследовании О. В. Комаровой с соавт. у 105 детей с ХБП на разных стадиях определяли цистатин С в плазме и выявили значительное повышение биохимического показателя при снижении СКФ ниже 90 мл/мин, а в группе пациентов с 1-й стадией ХБП уровень цистатина С был выше в прогностически неблагоприятной группе [27].

Для поддержания нормального функционирования эндотелия необходим баланс между процессами повреждения и восстановления сосудистой стенки. Важную роль в этом играют факторы роста сосудов, к которым относится ЭТ-1. В связи с наличием огромного пула эндотелиальных клеток в капиллярах клубочков от функционального состояния эндотелия существенно зависит регуляция сосудистого тонуса в почках. Роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса и почечной гемодинамики опосредована взаимодействием продуцируемых им мощных вазоактивных факторов.

В норме ЭТ-1 синтезируется только при стимуляции эндотелия различными факторами, в частности адреналином, тромбином, ангиотензином, вазопрессином [32]. Один из механизмов действия эндотелина заключается в высвобождении кальция, поэтому он регулирует не только сокращение и рост сосудов, но и стимулирует все фазы гемостаза. В настоящее время ЭТ-1 рассматривают как маркер диагностики ЭД при различной патологии почек. Веротоксин, выделяемый кишечной палочкой, при ГУС влияет на продукцию эндотелиальных медиаторов (ЭТ-1 и оксида азота NO) и их ключевые регуляторные ферменты. В кишечнике ЭТ-1 может индуцировать ишемию и повреждение слизистой оболочки, нарушить ионный транспорт и вызвать спазм гладкой мускулатуры, особенно в стенке толстого кишечника [33]. Синтезируемый в эндотелиальных клетках ЭТ-1 осуществляет сильную и продолжительную вазоконстрикцию, вызывая повышение периферического сосудистого сопротивления, снижение почечного кровотока и уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Эндотелий управляет двумя противоположными сосудистыми реакциями (сокращение и расслабление) за счет действия на разные рецепторы. При воздействии на ЕТА-рецепторы, расположенные в мышечных клетках, происходит сокращение сосудов. В то же время активация ЕТВ-рецепторов стимулирует синтез NO [34]. При нормальном функционировании эндотелия преобладает стимуляция ЕТВ-рецепторов. Перераспределение равновесия вазоактивных факторов в пользу вазоконстрикторов не только инициирует развитие нефросклероза, снижение СКФ и почечного кровотока, но и провоцирует развитие артериальной гипертензии.

Эндотелину отводится значительная роль в процессе склерозирования почек. Коагуляционные механизмы прогрессирования ХБП включают повреждение эндотелия с последующим выделением ЭТ-1. Он способствует выделению просклеротических цитокинов и факторов роста, запуску альтернативного пути активации системы комплемента, что, в свою очередь, приводит к активации 13 фактора системы гемостаза, выделению эндотелием фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, простациклина. Эти биологически активные субстанции приводят к вовлечению в процесс гемостаза тромбоцитов; выделению тромбоцитарного фактора роста, т. е. заинтересованности плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, приводящим к развитию гиперкоагуляции, ингибированию антитромбина 3 и в итоге активации фибробластов [35].

Заключение

Ключевым этапом развития ГУС является повреждение эндотелиальной выстилки гломерулярных капилляров. Научные исследования последних лет посвящены роли эндотелиальной дисфункции при ГУС у детей в направлении изучения биомаркеров формирования и прогрессирования патологии почек. Доказано, что степень выраженности эндотелиальной дисфункции связана с прогрессирующим падением функции почек и развитием склероза и является предиктором неблагоприятного прогноза с развитием ХБП [8]. Перспективным является выявление ранних и чувствительных маркеров ОПП при ГУС у детей для разработки новых диагностических

подходов к использованию биомаркеров на ранних стадиях заболевания. Основной сложностью, стоящей на пути совершенствования ранней диагностики, основанной на выявлении биомаркеров, является недостаточность доказательной базы роли эндотелиальной дисфункции в формировании почечной патологии у пациентов с ГУС. Таким образом, изучение влияния эндотелиальной дисфункции на течение и исход ГУС является актуальным и требует дальнейшего исследования в этом направлении.

Литература/References

1. Noris M., Mescia F., Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are diseases of complement activation // *NatRev Nephrol.* 2012; 8 (11): 662-633.
2. Байко С. В., Сукало А. В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей // *Нефрология и диализ.* 2016, т. 18, № 4, с. 404-414. [Bayko S. V., Sukalo A. V. Faktory riska neblagopriyatnogo iskhoda gemolitiko-uremicheskogo sindroma u detey [Risk factors for an unfavorable outcome of hemolytic-uremic syndrome in children] *Nefrologiya i dializ.* 2016, t. 18, № 4, s. 404-414.]
3. Булатов В. П., Макарова Т. П., Самойлова Н. В., Эмирова Х. М. Гемолитико-уремический синдром у детей. Казань: КГМУ, 2016. С. 144. [Bulatov V. P., Makarova T. P., Samoylova N. V., Emirova Kh. M. Gemolitiko-uremicheskii sindrom u detey [Hemolytic uremic syndrome in children] *Kazan': KGMU,* 2016. P. 144.]
4. Мартынов А. И., Аветяк Н. А., Акатова Е. В. Эндотелиальная дисфункция и метод ее диагностики // *Российский кардиологический журнал.* 2005; (4): 94-98. [Martynov A. I., Avetyak N. A., Akatova E. V. et al. Endothelial dysfunction and method of its diagnosis // *Russia Cardiologic Journal.* 2005; (4): 94-98.]
5. Вялкова А. А., Лебедева Е. Н., Афонина С. Н., Чеснокова С. А., Куценко Л. В., Лукерина Е. В. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике // *Нефрология.* 2017. [Vyalkova A. A., Lebedeva Ye. N., Afonina S. N., Chesnokova S. A., Kutsenko L. V., Lukerina Ye. V. Zabolevaniya pochk i ozhireniye: molekulyarnyye vzaimosvyazi i novyye podkhody k diagnostike [Kidney disease and obesity: molecular relationships and new approaches to diagnosis] *Nefrologiya.* 2017.]
6. Комарова О. В., Смирнов И., Кучеренко А. Г., Цыгин А. Н. Динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза для оценки прогноза хронической болезни почек у детей // *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (5): 104-107. [Komarova O. V., Smirnov I., Kucherenko A. G., Tsygin A. N. Dinamika sodержaniya syvorotochnykh markerov apoptoza dlya otsenki prognoza khronicheskoy bolezni pochk u detey [Dynamics of the content of serum markers of apoptosis for assessing the prognosis of chronic kidney disease in children] *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2013; 12 (5): 104-107.]
7. Сивцева Е. А. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с нефротическим синдромом при первичном гломерулонефрите. Автореф. 2013. С. 3. [Sivtseva Ye. A. Klinicheskoye znacheniye endotelial'noy disfunktsii u detey s nefroticheskim sindromom pri pervichnom glomerulonefrite. [Clinical significance of endothelial dysfunction in children with nephrotic syndrome with primary glomerulonephritis.] *Avtoref.* 2013. P. 3.]
8. Курапова М. В., Низямова А. Р., Ромашева Е. П. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2013. Т. 15, № 3 (6). С. 1823. [Kurapova M. V., Nizyamova A. R., Romasheva Ye. P. i dr. Endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh khronicheskoy boleznyu pochk [Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease] *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk.* 2013. T. 15, № 3 (6). P. 1823.]
9. Маргиева Т. В., Смирнов И. Е., Тимофеева А. Г. и др. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2009. № 2. С. 34-35. [Margiyeva T. V., Smirnov I. Ye., Timofeyeva A. G. i dr. Endotelial'naya disfunktsiya pri razlichnykh formakh khronicheskogo glomerulonefrita u detey [Endothelial dysfunction in various forms of chronic glomerulonephritis in children] *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2009. № 2. p. 34-35.]
10. Вялкова А. А. ХБП в педиатрической нефрологии / Актуальные проблемы детской нефрологии. Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии. ООО «Печатный дом «Димур», 2010. С. 63-75. [Vyalkova A. A. KHBP v pediatricheskoy nefrologii [CKD in pediatric nephrology] *Aktual'nyye problemy detskoй nefrologii. Materialy Mezhdunarodnoy shkoly i nauchno-prakticheskoy konferenii po detskoй nefrologii. ООО «Pechatnyy dom «Dimur», 2010. S. 63-75.]*
11. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю., Цыгин А. Н., Шутов А. М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // *Нефрология.* 2012. 16 (1): 89-115. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>. [Smirnov A. V., Shilov Ye. M., Dobronravov V. A., Kayukov I. G., Bobkova I. N., Shvetsov M. Yu., Tsygin A. N., Shutov A. M. Natsional'nyye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezny' pochk: osnovnyye printsipy skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu. [National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches] *Nefrologiya.* 2012. 16(1): 89-115. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>.]
12. Spinale J. M., Ruebner R. L., Copelovitch L., Kaplan B. S. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome // *Pediatric Nephrology.* 2013; 28 (11): 209-2105.
13. Давыдкин И. Л., Кондурцев В. А., Степанова Т. Ю., Бобылев С. А. Основы клинической гемостазиологии: монография. Самара, 2009. 436 с. [Davydkin I. L., Kondurtsev V. A., Stepanova T. Yu., Bobylev S. A. Osnovy klinicheskoy gemostaziologii: monografiya. [Fundamentals of clinical hemostasiology: monograph.] *Samara,* 2009. P. 436.]

14. Курапова М. В. Клинико-диагностическое значение эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек. Дисс. 2015. [Kurapova M. V. Kliniko-diagnosticheskoye znacheniye endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh khronicheskoy boleznyu pochek. [Clinical and diagnostic value of endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease.] Diss. 2015.]
15. Березинец О. Л., Россоловский А. Н., Блюмберг Б. И. Современные аспекты развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных хронической болезнью почек // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. Т. 4, № 1. С. 72-74. [Berezinets O. L., Rossolovskiy A. N., Blyumberg B. I. Sovremennyye aspekty razvitiya i progressirovaniya ishemicheskoy bolezni serdtsa u bol'nykh khronicheskoy boleznyu pochek [Modern aspects of the development and progression of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease] Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2014. T. 4, № 1. P. 72-74.]
16. Кузьменко И. Г., Овсянников Д. Ю., Киселёва Н. М. Детские инфекционные болезни : учеб. для студ. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2009. С. 137-144. [Kuz'menko I. G., Ovsyannikov D. Yu., Kiselova N. M. Detskiye infektsionnyye bolezni : ucheb. dlya stud. vyssh. ucheb. zavedeniy. [Children's infectious diseases.] M.: Izdatel'skiy tsentr «Akademiya», 2009. P. 137-144.]
17. Козловская Л. В. Тромботические микроангиопатии – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром. В кн.: Нефрология: Руководство для врачей / Под общ. ред. И. Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 308-314. [Kozlovskaya L. V. Tromboticheskiye mikroangiopatii – tromboticheskaya trombotsitopenicheskaya purpura i gemolitiko-uremicheskii sindrom. V kn.: Nefrologiya: Rukovodstvo dlya vrachey [Thrombotic microangiopathies - thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome.] Pod obshch. red. I. Ye. Tareyevoy. M.: Meditsina, 2000. P. 308-314.]
18. Howard Trachtman HUS AND TTP // *PediatrClin North Am.* 2013; 60 (6): 1513-1526.
19. Попа А. В. Роль тромбофилии в развитии тромботической микроангиопатии при гемолитико-уремическом синдроме у детей. Автореферат дисс. ... к.м.н. 2014. [Popa A. V. Rol' trombofilii v razvitiitromboticheskoy mikroangiopatii pri gemolitiko-uremicheskom sindrome u detey. [The role of thrombophilia in the development of thrombotic microangiopathy in hemolytic uremic syndrome in children.] Avtoreferat diss. ... k.m.n. 2014.]
20. Боброва Л. А., Козловская Н. Л., Шкарупо В. В. и др. Влияние генетической формы тромбофилии на клинико-морфологические проявления и характер течения хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ. 2010; 1: 25-33. [Bobrova L. A., Kozlovskaya N. L., Shkarupo V. V. i dr. Vliyanie geneticheskoy formy trombofilii na kliniko-morfologicheskkiye proyavleniya i kharakter techeniya khronicheskogo glomerulonefrita [Influence of the genetic form of thrombophilia on clinical and morphological manifestations and the nature of the course of chronic glomerulonephritis] Nefrologiya i dializ. 2010; 1: pp. 25-33.]
21. Толстова Е. М., Эмирова Х. М., Орлова О. М. Оценка состояния тромбоцитарного звена гемостаза у детей после перенесенного типичного гемолитико-уремического синдрома методом витальной компьютерной морфометрии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 4: 219. [Tolstova Ye. M., Emirova Kh. M., Orlova O. M. Otsenka sostoyaniya trombotsitarnogo zvena gemostaza u detey posle perenesennogo tipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma metodom vital'noy komp'yuternoy morfometrii [Assessment of the state of the platelet link of hemostasis in children after a typical hemolytic-uremic syndrome by the method of vital computer morphometry] Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 4: p. 219.]
22. Калюжин В. В., Сибирева О. Ф., Уразова О. И., Калюжина Е. В., Ткалич Л. М., Зибницкая Л. И., Колесников Р. Н., Гранкина В. Ю. Панель лабораторных маркеров патологии гемостаза в прогнозировании скорости прогрессирования хронической болезни почек // Клиническая нефрология. 2012, № 3. [Kalyuzhin V. V., Sibireva O. F., Urazova O. I., Kalyuzhina Ye. V., Tklich L. M., Zibnitskaya L. I., Kolesnikov R. N., Grankina V. YU. Panel' laboratornykh markerov patologii gemostaza v prognozirovanii skorosti progressirovaniya khronicheskoy bolezni pochek [Panel of laboratory markers pathology of hemostasis in predicting the rate of progression of chronic kidney disease] Klinicheskaya nefrologiya. 2012, № 3.]
23. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш., Каюков И. Г. Острое повреждение почек. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. С. 97. [Smirnov A. V., Dobronravov V. A., Rumyantsev A. SH., Kayukov I. G. Ostroye povrezhdeniye pochek. [Acute kidney injury] M.: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2015. P. 97.]
24. Байко С. В., Сукало А. В., Судновская К. А. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование) // Нефрология и диализ. 2016, т. 18, № 3, с. 282-299. [Bayko S. V., Sukalo A. V., Sudnovskaya K. A. Gemolitiko-uremicheskii sindrom u detey: epidemiologiya, osobennosti kliniko-laboratornogo techeniya, lecheniye i iskhody (odnotsentrovoye issledovaniye) [Hemolytic-uremic syndrome in children: epidemiology, features of the clinical and laboratory course, treatment and outcomes (single-center study)] Nefrologiya i dializ. 2016, t. 18, № 3, pp. 282-299.]
25. Trachtman H., Christen E., Snaan A. et al. Urinary neutrophil gelatinase – associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury // *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 989-994.
26. Goldstein S. L., Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? // *PediatrNephrol.* 2011; 26 (1): 29-40.
27. Комарова О. В., Цыгин А. Н., Кучеренко А. Г., Смирнов И. Е. Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП // Нефрология и диализ. 2010, т. 12, № 4, с. 271-274. [Komarova O. V., Tsygin A. N., Kucherenko A. G., Smirnov I. Ye. Tsistatin S kak marker pochechnykh funktsiy u detey s KHBP [Cystatin C as a marker of renal function in children with CKD] Nefrologiya i dializ. 2010, t. 12, № 4, pp. 271-274.]
28. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. ЗАО «Диакон».

- C. 72. [Vel'kov V. V. Tsistatin S: novyye vozmozhnosti i novyye zadachi dlya laboratornoy dignostiki. [Tsistatin S: new possibilities and new tasks for laboratory diagnostics.] ZAO «Diakon». P. 72.]
29. Каюков И. Г., Смирнов А. В., Эмануэль В. Л. Цистатин С в современной медицине // Нефрология. 2012; 16 (1): 22-39. [Kayukov I. G., Smirnov A. V., Emanuel' V. L. Tsistatin S v sovremennoy meditsine [Cystatin C in modern medicine] Nefrologiya. 2012; 16 (1): pp. 22-39.]
30. Пролетов Я. Ю., Саганова Е. С., Галкина О. В., Зубина И. М., Богданова Е. О., Сиповский В. Г., Смирнов А. В. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями // Нефрология. 2013, т. 17. № 1, с. 60-69. [Proletov Ya. Yu., Saganova Ye. S., Galkina O. V., Zubina I. M., Bogdanova Ye. O., Sipovskiy V. G., Smirnov A. V. Rol' nekotorykh biomarkerov v otsenke kharaktera khronicheskogo povrezhdeniya pochek u patsiyentov s pervichnymi glomerulopatiyami [The role of some biomarkers in assessing the nature of chronic kidney damage in patients with primary glomerulopathies] Nefrologiya. 2013, t. 17. № 1, pp. 60-69.]
31. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш., Шилов Е. М., Ватазин А. В., Каюков И. Г., Кучер А. Г., Есаян А. М. Национальные рекомендации 2016. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии // Нефрология. 2016, т. 20. № 1, с. 79-100. [Smirnov A. V., Dobronravov V. A., Rumyantsev A. Sh., Shilov E. M., Vatazin A. V., Kayukov I. G., Kucher A. G., Yesayan A. M. Natsional'nyye rekomendatsii 2016. Ostroye povrezhdeniye pochek: osnovnyye printsipy diagnostiki, profilaktiki i terapii [National recommendations 2016. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy] Nefrologiya. 2016, t. 20. № 1, pp. 79-100.]
32. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Под ред. Н. Н. Петрищевой. СПб, 2007. С. 4-48. [Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Fiziologiya i patofiziologiya endoteliya. V kn.: Disfunktsiya endoteliya. Patogeneticheskoye znacheniye i metody korrektsii [Physiology and pathophysiology of the endothelium. In the book: Endothelial dysfunction. Pathogenetic significance and methods of correction] Pod red. N. N. Petrishcheva. SPb, 2007. pp. 4-48.]
33. Миронов Л. Л. Гемолитико-уремический синдром: этиология, эпидемиология, патогенез // Медицинские новости. 2003. [Mironov L. L. Gemolitiko-uremicheskiy sindrom: etiologiya, epidemiologiya, patogenez [Hemolytic-uremic syndrome: etiology, epidemiology, pathogenesis] Meditsinskiye novosti. 2003.]
34. Чернеховская Н. Е., Шишло В. К., Поваляев А. В., Шевхужев З. А. Коррекция микроциркуляции в клинической практике: монография. М., 2013. С. 208. [Chernekhovskaya N. Ye., Shishlo V. K., Povalyayev A. V., Shevkhezhev Z. A. Korrektsiya mikrotsirkulyatsii v klinicheskoy praktike: monografiya. [Correction of microcirculation in clinical practice] M., 2013. P. 208.]
35. Зорин И. В. Механизмы прогрессирования хронической болезни почек у детей / Актуальные проблемы детской нефрологии. Материалы международной школы. 2010, с. 140-147. [Zorin I. V. Mekhanizmy progressirovaniya khronicheskoy bolezni pochek u detey [Mechanisms of the progression of chronic kidney disease in children] Aktual'nyye problemy detskoj nefrologii. Materialy mezhdunarodnoy shkoly. 2010, pp. 140-147.]

Е. В. Гунькова¹

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Зорин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург, Россия

¹ Контактная информация: k_pediatriy@orgma.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.36.21.009

Дисфункция эндотелия при остром почечном повреждении у детей с гемолитико-уремическим синдромом (обзор литературы)/ Е. В. Гунькова, А. А. Вялкова, И. В. Зорин

Для цитирования: Лечащий врач № 10/2020; Номера страниц в выпуске: 40-43

Теги: заболевания почек, скорость клубочковой фильтрации, биомаркеры