

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

На правах рукописи

ГУНЬКОВА ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА

**ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ:
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА ИСХОДОВ**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент И.В. Зорин
Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор, ЗВ РФ
А.А. Вялкова

Оренбург-2021г

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4-5
ВВЕДЕНИЕ	6-13
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ	
1.1. Гемолитико-уремический синдром у детей как медико-социальная проблема	14-18
1.2. Клиническая характеристика гемолитико – уремического синдрома у детей	19-24
1.3.Патогенетические механизмы формирования патологии почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом	25- 39
 ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1.Общая характеристика обследованных пациентов и объем исследования	40-44
2.2.Методы исследования	45-55
2.3.Методы статистической обработки результатов исследования	56-58
 ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ	
3.1. Характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей по данным госпитализированных случаев	59-61
3.2.Клинико-параклиническая характеристика детей с гемолитико-уремическим синдромом	62-72
3.3. Исходы гемолитико-уремического синдрома у детей	73-79

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ: ЭНДОТЕЛИНА-1 КРОВИ, ЦИСТАТИНА С КРОВИ И МОЧИ, ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, ЭКСКРЕТИРУЕМОГО С МОЧОЙ, ФАКТОРА ADAMTS-13 У ДЕТЕЙ-РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

4.1. Эндотелин-1 крови, цистатин С крови и мочи, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, экскретируемый с мочой, фактор ADAMTS-13 у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома 80-84

4.2. Взаимосвязь клинико-параклинических показателей с эндотелином-1 крови, цистатином С крови и мочи, липокалином, ассоциированным с желатиназой нейтрофилов, мочи у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома 85-97

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ-РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

5.1. Хроническая патология почек у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома: прогнозирование и диагностика 98-105

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 106-119

ВЫВОДЫ 120-121

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 121-122

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 122

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 123-151

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АГ - артериальная гипертензия

аГУС- атипичный гемолитико-уремический синдром

АлАТ- аланинаминотрансфераза

АсАТ -аспартатаминотрансфераза

АЧТВ-активированное частичное тромбопластиновое время

ГУС - гемолитико-уремический синдром

тГУС- типичный гемолитико-уремический синдром

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

ЗПТ- заместительная почечная терапия

М – средняя арифметическая

МАУ - микроальбуминурия

ОМС – органы мочевой системы

ОПП – острое повреждение почек

ПТИ- протромбиновый индекс

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СИ – суточный индекс

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирования артериального давления

ТИБП – тубуло-интерстициальная болезнь почек

ТМА- тромботическая микроангиопатия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХЗП – хронические заболевания почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

ЦДК –цветовое доплеровское картирование

Цис С – цистатин С

ЦНС – центральная нервная система

ЭД –эндотелиальная дисфункция

ЭКГ – электрокардиография

ЭТ-1 - Эндотелин – 1

E. coli - Escherichia coli

Gb3- рецептор глоботриозилкерамид

m – ошибка средней

Non- Stx-ГУС- атипичный гемолитико-уремический синдром

uNGAL - липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов в моче

p – уровень достоверности различий

Pi – пульсационный индекс

PAI-1 – ингибитор активации плазминогена 1 типа

r – коэффициент корреляции

Ri – индекс резистентности

s – среднеквадратическое отклонение

STEC-ГУС- типичный гемолитико-уремический синдром

Stx- шигатоксин

Stx-ГУС- типичный гемолитико-уремический синдром

t – коэффициент Стьюдента

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) у детей до настоящего времени остается актуальной и нерешенной задачей педиатрии и нефрологии. ГУС является одной из основных причин острого повреждения почек (ОПП) в детском возрасте, протекает с мультиорганным поражением, высоким риском формирования хронической болезни почек в исходе заболевания. [С.В.Байко, 2016; Т.П.Макарова,2016].

С ростом частоты заболеваемости ГУС у детей возрастает частота формирования хронических заболеваний почек в детском возрасте [В.Н. Баринов, 2009; Т.П. Макарова, 2012]. Установлено, что у 5 – 20% детей, перенесших ГУС, формируется хроническая болезнь почек (ХБП) с исходом в терминальную почечную недостаточность [Д.В.Зверев, 2000; Noris M, 2012; С.А. Чеснокова, 2020]. В структуре ХБП у детей Оренбургской области гемолитико-уремический синдром занимает 4,4% [М.С. Егорочкина, 2014; С.А.Чеснокова, 2019].

Доказано, что центральным патогенетическим механизмом ГУС является повреждение эндотелия [N Canpolat, 2015; A Joseph, 2020]. Эндотелиальная дисфункция предшествует клиническим проявлениям заболевания, поэтому оценка функции эндотелия имеет важное диагностическое и прогностическое значение [Ю.С. Мельникова, 2015]. Изучение биомаркеров эндотелиальной и тубулярной дисфункции с оценкой их роли в формировании почечной патологии является перспективным для усовершенствования диагностики и прогнозирования исходов ГУС у детей. Однако, прогностическое значение клинико-патогенетических показателей с оценкой эндотелиальной дисфункции при гемолитико-уремическом синдроме у детей остается недостаточно изученным.

Используемые в педиатрии клинико-параклинические маркеры диагностики почечного повреждения при ГУС малоинформативны для оценки прогнозирования структурно-функционального нарушения почек [О.В.Комарова, 2014;

Н.Б.Захарова, 2019]. До настоящего времени не разработаны критерии прогнозирования хронических заболеваний почек (ХЗП) у детей, перенесших ГУС.

Степень разработанности темы

Комплексная оценка клинико-параклинических, структурно-функциональных показателей почек и их взаимосвязь с эндотелиальной и тубулярной дисфункцией у детей-реконвалесцентов ГУС позволит не только установить клинико-патогенетическое значение этих факторов, но и разработать критерии прогнозирования хронического ренального поражения.

В отечественной литературе недостаточно сведений по исследованию взаимосвязи показателей эндотелина- 1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи с повреждением почек у детей, перенесших ГУС. Необходимо дальнейшее изучение этих факторов для выявления маркеров поражения почек для оптимизации прогнозирования исходов и диагностики хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС.

Цель научной работы

определить клинико-патогенетические особенности гемолитико-уремического синдрома у детей для оптимизации прогнозирования и диагностики исходов ГУС.

Задачи исследования

1. Установить частоту гемолитико-уремического синдрома у детей по данным госпитализированных случаев за 2000 - 2020 годы и создать региональный регистр детей-реконвалесцентов ГУС в Оренбургской области.
2. Провести сравнительную оценку комплекса клинико-параклинических параметров нефрологического, гастроэнтерологического статусов и показателей системы гемостаза в динамике заболевания у детей с различными исходами гемолитико-уремического синдрома.

3. Оценить патогенетические маркеры: эндотелин - 1, ADAMTS-13, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, цистатин С у детей-реконвалесцентов ГУС.

4. Определить критерии и разработать алгоритм прогнозирования исходов ГУС на основе проспективного наблюдения детей, перенесших ГУС с анализом комплекса клиничко-параклинических данных в динамике.

Научная новизна исследования

Впервые определена частота ГУС у детей Оренбургской области по данным госпитализированных случаев и создан региональный регистр пациентов-реконвалесцентов ГУС.

У пациентов с различными исходами ГУС определены клиничко-патогенетические и структурно-функциональные особенности поражения почек. Установлено, что у 46,5% детей в исходе ГУС развились хронические заболевания почек, в структуре которых преобладает тубуло-интерстициальная болезнь, протекающая с изолированным мочевым синдромом.

Впервые определен комплекс патогенетических показателей: эндотелина-1, ADAMTS-13, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, цистатина С и научно обосновано их прогностическое значение у детей-реконвалесцентов ГУС.

Доказано, что повышение концентрации эндотелина-1, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи, цистатина С в крови и моче являются критерием прогнозирования поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС.

Впервые определены критерии формирования групп риска по ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС.

Впервые научно обоснован алгоритм прогнозирования исходов ГУС и разработан способ прогноза хронического поражения почек у детей, перенесших ГУС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены патогенетические особенности поражения почек при ГУС у детей с оценкой эндотелина-1, ADAMTS-13, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов. Впервые доказана их клинико-патогенетическая информативность в качестве дополнительных критериев прогнозирования поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС. Научно обоснована их информативность для оптимизации диагностики и прогнозирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС.

Разработан алгоритм прогнозирования хронического поражения почек у детей, перенесших ГУС, с оценкой комплекса патогенетических показателей: эндотелина-1, ADAMTS-13, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов.

Результаты комплексного обследования детей-реконвалесцентов ГУС использованы при подготовке информационно-методического письма «Прогнозирование исходов гемолитико-уремического синдрома у детей» (Оренбург, 2021).

Создан региональный регистр детей-реконвалесцентов ГУС.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. В работе применены комплексные клинико-анамнестические, современные параклинические, функциональные, иммунологические методы. Использованы адекватные методики статистического и математического анализа.

Исследование проведено за период 2000–2020 гг. Ретроспективно изучено 86 историй болезни детей с гемолитико-уремическим синдромом. Проспективно автором обследованы 74 пациента, из них 38 детей-реконвалесцентов ГУС с формированием хронических заболеваний почек (ХЗП), 36 детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом и 30 детей контрольной группы.

Научное исследование основано на изучении и анализе результатов, обобщении существующих научных данных по диагностике патологии почек у детей, перенесших ГУС.

Положения, выносимые на защиту

1. Разнотипные изменения: эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи у детей с различными исходами ГУС доказывают их патогенетическую роль в формировании хронической патологии почек у детей-реконвалесцентов ГУС.

2. Для детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в хронические заболевания почек характерно повышение концентрации патогенетических маркеров: эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи в сочетании с нарушением показателей внутривисочечной гемодинамики, повышением артериального давления, увеличением уровня микроальбуминурии, снижением скорости клубочковой фильтрации и тубулярной дисфункцией.

3. Выраженность уровня концентрации: эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи ассоциирует с комплексом клиническо-паратрических параметров структурно-функционального состояния почек, внутривисочечной гемодинамики, повышением артериального давления, уровня микроальбуминурии, снижением скорости клубочковой фильтрации и тубулярной дисфункцией и является информативным критерием прогнозирования хронической патологии почек у детей, перенесших ГУС.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Комиссия по проверке первичного материала по диссертационной работе пришла к заключению, что все представленные документы достоверны и оформлены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах исследования. Достоверность научных положений и выводов основана на

достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных и адекватных методов исследования, корректной статистической обработке полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины. Текст диссертации написан лично автором.

Апробация результатов исследования

Основные положения работы апробированы и доложены на XV Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 25 октября 2016г (г. Москва); XVII Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 23-25.10.2018 г (г. Москва); 16 межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы военной и практической медицины» секция «Актуальные вопросы педиатрии на современном этапе» 08.12.2016; на European Society for Paediatric Nephrology 2017, 2019, 2021 гг; Симпозиуме молодых ученых в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Педиатрия будущего: Инновационные технологии диагностики, профилактики и лечения в педиатрии. Школьная и университетская медицина» 6-7 октября, 2017 г. (г. Оренбург); Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения» г. Оренбург (2018,2019,2020,2021гг.). Основные положения диссертации обсуждены на заседании проблемной комиссии по специальности «Педиатрия» и совместного заседания коллективов кафедр факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии, детских болезней, педиатрии ИПО ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России от 02 июля 2021 года.

Внедрение результатов в практику

Результаты проведенного комплексного обследования детей-реконвалесцентов ГУС используются в лечебно-диагностической работе регионального детского научно-диагностического нефрологического центра: нефрологического отделения и нефрологического кабинета ГАУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга; нефрологических кабинетов ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга.

Ряд теоретических положений и практических рекомендаций включены и используются в лекционном курсе и практических занятиях для студентов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей-нефрологов на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в проведении ретроспективного анализа историй болезни пациентов с гемолитико-уремическим синдромом за 2000–2020 гг.; проспективном наблюдении и комплексном обследовании детей-реконвалесцентов ГУС; анализе полученных результатов и их статистической обработке.

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы (планирование и проведение исследований по всем разделам диссертации). Выполнено лично автором: анкетирование; выкопировка данных из медицинской документации; сбор катamnестических сведений; полное клиническое обследование детей-реконвалесцентов ГУС, их проспективное наблюдение; взятие материала для лабораторной диагностики; статистическая обработка и анализ результатов исследования; оформление диссертации.

Связь диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой кафедры факультетской педиатрии «Комплексное влияние факторов риска на формирование и прогрессирование хронической болезни почек у детей Оренбургского региона» (регистрационный номер АААА-А18-118110990013-8).

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.21 – Педиатрия (медицинские науки).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 21 печатная работа, в том числе 6 в изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus и 3- в научных рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 151 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной клинической характеристике пациентов и методам исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 267 источников литературы, в том числе 131 работ отечественных и 136 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 22 рисунками, 1 схемой, содержит 23 таблицы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

1.1. Гемолитико-уремический синдром у детей как медико-социальная проблема

Гемолитико-уремический синдром до настоящего времени остается основной причиной острого повреждения почек у детей до 5 лет. У 70% детей, перенесших типичный ГУС, функция почек восстанавливается [3,188]. Однако у 20-50% детей после перенесенного ГУС отмечаются долгосрочные последствия поражения почек с прогрессированием почечной дисфункции, при этом у 9-18% детей, перенесших ГУС, формируется хроническая болезнь почек (ХБП) [7, 188, 220]. Острое повреждение почек и хроническая болезнь почек на современном этапе являются глобальной проблемой педиатрической нефрологии [104]. Однако, остаются неизвестными региональные особенности поражения почек при ГУС у детей.

Выделяют два основных варианта ГУС: типичный (инфекционно-обусловленный) и атипичный- хроническое системное заболевание, связанное с аномалией в системе комплемента [7, 206]. Наиболее распространенный вариант ГУС- диареассоциированный (типичный ГУС, Stx-ГУС, STEC-ГУС) в 90-95% связан с шига-токсин-продуцирующей *Escherichia coli* [91, 143,]. Атипичный ГУС (Non-Stx-ГУС) связан с избыточной активацией альтернативного пути системы комплемента [63], относится к орфанным заболеваниям с распространенностью 2-7 случаев на 1000000 населения, составляет 5-10% всех случаев ГУС [63,152] (Табл. 1.1.1). При атипичном ГУС 60% пациентов составляют дети [119, 257]. В 70% случаев атипичного ГУС заболевание манифестирует в возрасте до 2 лет, в 25% - в возрасте до 6 месяцев [15]. Атипичный ГУС характеризуется высоким риском внезапной смерти и необратимым инвалидизирующим повреждением

жизненно важных органов [64, 221]. Тогда как типичный ГУС имеет более благоприятный прогноз [188].

Таблица 1.1.1 Классификация гемолитико-уремического синдрома у детей

Вид ГУС	Причины
Stx-ГУС	-STEC-ГУС (E. coli O157:H7 и др.) -Shigella dysenteriae, тип 1
Non- Stx-ГУС	-SPA – ГУС (Streptococcus pneumoniae)
	aГУС (Генетический: фактор H,I,B,МСП)
	Вторичный ГУС: Аутоиммунные заболевания (СКВ, склеродермия, антифосфолипидный синдром) Трансплантация костного мозга и солидных органов Злокачественные опухоли/химиотерапия Прием лекарственных средств (хинина; циклоспорина, такролимуса и др.) Злокачественная гипертензия ВИЧ инфекция
	Кобаламин С дефицитный ГУС (метилмалоновая ацидурия)

Примечание: Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинко-лабораторного течения, лечение и исходы. Нефрология и диализ- 2016. №18(3)- 282-299;

Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G. et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children Pediatr. Nephrol. 2016. 31(1): 15- 39.

Частота типичного ГУС у детей составляет 1,5- 2,1 случая на 100 000 детского населения в год; в возрасте до 5 лет - 6 случаев на 100 000 детского населения в год [232, 257]. Известно, что в г.Москве частота заболеваемости ГУС составляет 2-3 случая, в Московской области 4 – 5 случаев [39], в Самарской области- 1–2,5 случая

на 100 000 детского населения в год [65]. В Республике Беларусь средняя ежегодная заболеваемость ГУС составляет 3,9 случая (2,7-5,3) на 100 000 детского населения в возрасте менее 5 лет и 1,5 (1-2) случая на 100000 детей в возрасте до 15 лет. Известны эндемичные районы типичного ГУС: Аргентина, Бангладеш, ЮАР, штат Калифорния в США, в которых частота ГУС достигает 10,5 случаев на 100 000 человек в год [8].

Известно, что для типичного гемолитико-уремического синдрома характерна сезонность заболеваемости с ростом в период с июня по сентябрь, что связывают с активацией кишечной инфекции в этот период [5].

Для STEC-ГУС характерны спорадические случаи. В мире зарегистрированы эпидемические вспышки в США, Японии, Канаде. Вспышка кишечной инфекции в Германии в 2011 году, вызванная *Escherichia coli* O104:H4, ассоциировалась с ГУС у 19% заболевших [166]. В США ГУС развивался после перенесенной кишечной инфекции у детей до 5 лет в 12,9% случаев, в возрасте от 5 лет до 9,9 лет - в 6,8%, у детей старше 10 лет - в 8% случаев [215]. По данным многих исследований четкой половой характеристики заболевших ГУС не прослеживается [86]. Известно, что STEC-ГУС чаще развивается у детей раннего возраста [181, 209].

В последние годы в различных регионах России отмечается неблагоприятная тенденция к росту заболеваемости ГУС [15, 64]. Вместе с тем, остается недостаточно изученным частота заболеваемости, возрастно-половая характеристика ГУС у детей в регионах.

Несмотря на внедрение новых методов лечения, усовершенствование методов заместительной почечной терапии при ГУС у детей, летальность остается на высоком уровне. По данным литературы, летальность в остром периоде тГУС составляет 3-12% [68, 90]. Есть территории с большей летальностью, такие как Украина – 15%, Екатеринбург - 19% [14, 16, 122]. В Республике Беларусь процент летальных исходов низкий - 1% [16]. Летальность при атипичном ГУС достигает 25% [167, 170, 221].

В настоящее время известна этиологическая характеристика ГУС. Большинство авторов определяют гемолитико-уремический синдром

преимущественно инфекционного генеза, связанный с кишечной палочкой серотипа O157:H7 (STEC, *E.coli*) [8, 189, 219, 259]. Этот серотип обладает уникальным биохимическим свойством с отсутствием ферментации сорбитола, что позволяет отличать его от других фекальных *E.coli*. [47, 172, 192, 220]. Известно более 100 серотипов *Escherichia coli* [239]. В качестве возбудителей ГУС выделяют *Escherichia coli* серотипы O111:H8; O103:H2; O121; O145; O26 и O113, которые имеют более тяжелое течение в отличие от серотипа O157:H7 [142, 149, 178, 208, 251, 255, 266]. Некоторые бактерии: *Salmonella typhi murium*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pseudomonas*, *Bacteroides* не образуют шигаподобный токсин, но имеют этиологическую роль в развитии ГУС [47]. Наряду с бактериальной инфекцией причиной ГУС в 10% случаев является вирусная инфекция: *Influenza*, *Epstein barr*, *Coxsackieviruses*, *Echoviruses*, *Adenoviruses*, *Rotoviruses*, ВИЧ [44], вирус гриппа [143]. Так, вспышка кишечной инфекции, осложненной гемолитико-уремическим синдромом, в г. Омске в 2009 году была вызвана сочетанной инфекцией -энтерогеморрагической *E.coli* O157:H7 с ротавирусами и норовирусами, что формирует микст-патологию и увеличивает риск осложнений [34].

В развивающихся странах Азии и Африки тГУС в 13% случаев возникает при инфекции, вызванной шига-токсин-продуцирующей *Shigella dysenteriae*, серотип 1. С высоким уровнем летальности до 36 % [150]. В 5% всех случаев ГУС и в 40 % атипичного ГУС причиной является инфекция *Streptococcus pneumonia* [1, 95]. Не во всех случаях ГУС удается определить возбудителя инфекции.

Основным источником инфекции STEC является крупный рогатый скот, который является природным резервуаром для *Escherichia coli*. Для возникновения заболевания достаточно 50-100 микроорганизмов *Escherichia coli* O157:H7 [56]. После перорального приема зараженной пищи или воды, *E.coli* O157:H7 достигает кишечника, колонизирует его и вырабатывает токсин. При этом, в отличие от *Sh.dysenteriae* не развивается токсинемия. Подавляющее большинство (80%) лиц с инфекцией, вызванной *Escherichia coli*, имеют признаки самоограничивающегося характера и не формируют ГУС [147, 194, 219]. Вместе с тем, в 5-15% случаев

гастроэнтероколита, этиологическим фактором которого является энтерогеморрагическая кишечная палочка E. Coli, развивается ГУС [173, 224, 242].

Таким образом, ГУС является актуальной проблемой педиатрии и нефрологии в связи с высоким риском летального исхода, ростом заболеваемости, тяжестью течения с развитием острого повреждения почек и формированием хронических заболеваний почек (ХЗП). Анализ характеристики заболевания свидетельствует о том, что у детей ГУС преимущественно встречается в грудном и раннем возрасте как у мальчиков, так и у девочек. Заболеваемость ГУС характеризуется сезонностью, что связано с преобладанием инфекционно-обусловленной формы ГУС (типичный ГУС). Однако, несмотря на значительное число исследований по проблеме ГУС, остается много нерешенных вопросов диагностики и прогнозирования течения ГУС в детском возрасте. Решение этих вопросов позволит совершенствовать диагностику и прогнозирование поражения почек после перенесенного ГУС, предупреждая развитие ХЗП в детском возрасте.

1.2. Клиническая характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей

ГУС- это системное заболевание с мультиорганным поражением [136, 173, 245]. Тромботическая микроангиопатия, развивающаяся при ГУС, носит системный характер с поражением сосудов почек, головного мозга, легких, кишечника, печени, сердца, что приводит к полиорганной недостаточности и нарушению витальных функций [15, 32].

Доказано, что для продромального периода STEC-ГУС характерна клиника кишечной инфекции. Длительность продромального периода в среднем составляет 3,7 дней [254]. В продромальном периоде возможны выраженные боли в животе, сходные с клиникой острого живота, что требует проведения диагностических лапаротомий. Мочевина, выделяющаяся вместе с кишечным соком в просвет кишечника, усиливает симптомы гастроэнтероколита [47]. Выраженность энтероколита варьирует от незначительного учащения стула до профузного геморрагического колита. Известно, что в 50% -70 % случаев тГУС предшествует геморрагический колит [98, 189, 208]. Согласно данным R.C. Rahman et al., у пациентов с гемоколитом в продромальном периоде ГУС отмечается высокая продолжительность анурии и частое развитие неврологической симптоматики, более высокий уровень летальности [234]. Однако гемоколит не является определяющим признаком STEC-HUS, у 20-30% пациентов он не развивается [214]. Для продромального периода ГУС у детей в 30–60% случаев характерен синдром рвоты, в 16%-30% - лихорадка [214]. Однако остается не изучена взаимосвязь выраженности данных синдромов с исходами заболевания.

Кишечник является первым органом воздействия инфекционного агента с последующим формированием патологического процесса в гастроэнтестинальной системе. Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта с барием в острый период позволяет определить клиническую картину "отпечатков пальцев", указывающую на наличие отека и кровоизлияний в подслизистом слое кишечной стенки [239]. Во всех органах желудочно-кишечного тракта развиваются

выраженные микроциркуляторные расстройства. В большинстве случаев клинически это проявляется в виде энтероколита. По данным ретроспективного анализа проведенного R. Rahman показано, что чаще всего патологические структурные изменения происходят в восходящей и поперечной частях ободочной кишки, нередко с формированием некроза стенки [234]. Описаны случаи кишечной непроходимости, инвагинации кишечника, перфорации и некроза стенки толстого кишечника у детей с ГУС [160, 174, 234]. Перфорация кишечника осложняет течение заболевания в 1-2% [258]. Стриктура толстой кишки является осложнением ГУС и встречается примерно у 3% пациентов [174]. Варианты формирования стриктур в ранний и отдаленный периоды различны: стриктуры, которые возникают на ранней стадии (менее 1 года после перенесенного ГУС) гистологически характеризуются изъязвлением слизистой, образованием гранул, отеком и фиброзом в подслизистом слое. Поздние стриктуры характеризуются рубцеванием и спайкообразованием в результате сохраняющихся воспалительных изменений кишечника [140, 249]. Желудочно-кишечные осложнения, такие как инвагинация, перфорация кишечника или его некроз в острой фазе болезни могут привести к вынужденной колэктомии [154]. Выявление особенностей клинических признаков поражения ЖКТ при ГУС у детей позволит своевременно заподозрить ГУС.

STEC-ГУС, начавшийся на 1- 8 день от начала кишечного синдрома [245], характеризуется классической клинико-гематологической картиной: тромбоцитопенией в результате повышенного потребления с последующим образованием тромбов в различных органах, микроангиопатической гемолитической анемией с образованием шизоцитов, острым почечным повреждением [148].

Гемолитическая анемия в 70%-75% случаев тяжелая, не коррелирующая с тяжестью почечного повреждения [2, 56, 222]. Корреляционная связь выраженности тромбоцитопении и степени почечного повреждения недостаточно изучена, тогда как степень нарушения почечных функций влияет на прогноз заболевания. Почки являются основным органом мишенью для шиготоксина [204].

У детей до 6 лет в 74,5% случаев ГУС является причиной ОПП [80, 86, 196]. Известно, что у детей, имеющих врожденные аномалии почек, при развитии ГУС, отмечается более тяжелое течение острого периода и неблагоприятные последствия заболевания. Поражения почек характеризуются различной степенью выраженности с развитием олигурии и анурии, продолжительностью 6-7 суток [185]. Однако остаются не изученными клинико-лабораторные особенности течения и исхода ГУС у детей.

Ультразвуковое исследование почек с оценкой ренальной гемодинамики по данным доплерографии сосудов является информативным скрининговым методом, характеризующим структурные и гемодинамические изменения почек. У 100% пациентов с ГУС в остром периоде выявляется увеличение размеров почек с усилением эхогенности интерстиция, отеком в области пирамид. При доплерографии сосудов почек в стадии анурии отмечается отсутствие кровотока в кортикальном слое почек. Установлено, что по мере восстановления диуреза наблюдается нормализация размеров и эхогенности паренхимы почек, восстанавливается кровоток в последнюю очередь в кортикальном слое [82, 83, 84, 116].

Поражение желудочно-кишечного тракта прогрессирует в остром периоде, у 20-40% взрослых пациентов с ГУС определяется гепатомегалия [25, 49]. Системность поражения ТМА доказывает развитие печеночного цитолиза с повышением ферментов печени [151, 174, 219]. По данным С.В. Байко повышение в крови уровня ферментов печени – АлАТ является предиктором неблагоприятного исхода ГУС у детей [4, 7, 87].

В 4-15% случаев ГУС у детей в патологический процесс вовлекается поджелудочная железа [169, 205, 250]. Поражение поджелудочной железы варьирует от нарушения толерантности к глюкозе до панкреонекроза. Механизм развития панкреонекроза связан с тромботической окклюзией мелких ветвей железы [15]. Вовлечение в патологический процесс поджелудочной железы подтверждается наличием у 66 % пациентов высокого уровня липазы и амилазы крови [174, 214]. Описаны случаи транзиторного сахарного диабета при типичном

ГУС [4, 151]. В острой фазе заболевания 3% пациентов с ГУС имеют гипергликемию [250].

При аутопсии умерших детей в острый период ГУС поджелудочная железа, печень, селезенка при макроскопическом осмотре увеличены в размере, отечны. В паренхиме органов обнаружена схожая картина ТМА с плазматическим пропитыванием стенок центральных артерий, фибриновые и смешанные тромбы в просвете, мелко- или крупноочаговые кровоизлияния, в единичных наблюдениях встречали геморрагические инфаркты или ишемические инфаркты. При патологоанатомическом исследовании у умерших детей в первые дни болезни в тонком кишечнике находили гипертрофию солитарных фолликулов и пейеровых бляшек, иногда с гиперемией или очаговыми кровоизлияниями. При микроскопическом исследовании фолликулы лимфоидного аппарата кишечника гипертрофированы, с расширенными или некротизированными реактивными центрами. При длительном остром почечном повреждении они мелкие, без светлых центров. В слизистой оболочке определяли катаральное воспаление, катарально-геморрагическое, катарально-гнойное. Слизистая толстой кишки гиперемирована с многочисленными кровоизлияниями от точечных до сливных. В некоторых возможны множественные изъязвления, фибриновые наложения. В просвете кишки дегтеобразные массы, жидкая кровь, слизь с примесью крови. При гистологическом исследовании выявлено катаральное, катарально-геморрагическое, катарально-гнойное или фибринозно-гнойное воспаление слизистой. Последнее сопровождается изъязвлением, с развитием гангрены стенки толстой кишки. При тяжелых поражениях в сосудах подслизистой оболочки обнаружена тромботическая микроангиопатия в виде набухания и десквамации эндотелия, отека, плазматического пропитывания и фибриноидного некроза стенки с тромбозом просвета [123]. Данные патологоанатомических исследований подтверждают системный характер ТМА при ГУС с вовлечением, в первую очередь, желудочно-кишечного тракта и доказывают необходимость тщательного изучения состояния гастроинтестинальной системы при ГУС у детей.

В современной литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению состояния желудочно-кишечного тракта при ГУС у детей. Вместе с тем, вовлечение в патологический процесс ЖКТ может являться предиктором неблагоприятного исхода ГУС у детей, иметь тяжелое течение, явиться причиной смерти пациента [151, 173].

Наиболее частым осложнением, развивающимся после перенесенного ГУС, является артериальная гипертензия, которая встречается в 50-70% и носит стойкий характер, трудно поддается медикаментозной коррекции [118]. Доказана высокая частота (29,6%) артериальной гипертензии у пациентов, получающих диализ в остром периоде ГУС, а также у детей с ГУС (20%), не получавших диализную терапию [118]. В начальной стадии ОПП артериальная гипертензия связана с гипергидратацией и снижается после ее ликвидации. Развитие артериальной гипертензии отмечается в стадию восстановления функции почек у 5-15% детей с ГУС, что связано с избыточным выбросом ренина в кровь [250].

У 25-75 % детей с ГУС происходит поражение нервной системы в виде изменения поведения ребенка, выраженной вялости или гипервозбудимости, нарушения сознания различной степени (70-80%), развития судорожного синдрома (70%), нарушения зрения [130, 185]. Клинические проявления со стороны нервной системы могут быть первыми симптомами ГУС еще до развития ОПП. Тяжелые осложнения со стороны ЦНС остаются одной из основных причин летального исхода в острый период ГУС у детей [130, 237]. Риск развития осложнений со стороны центральной нервной системы связан с исходным неврологическим статусом ребенка и чаще развивается у детей с неблагоприятным преморбидным фоном (гидроцефалия, внутричерепная гипертензия) [15]. Механизм поражения нервной системы ГУС у детей связан с гипергидратацией на фоне олигоанурии с развитием отека мозга и острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу на фоне изменений системы гемостаза и артериальной гипертензии [217, 224, 237], либо гемоконцентрация и гиповолемия может быть причиной более тяжелого повреждения ЦНС [137], появляются данные о непосредственном воздействии шигатоксина на нейрон [227]. Неврологические

осложнения остаются проблемой в клинической помощи детям с типичным ГУС [217,225].

Сочетание гипергидратации, артериальной гипертензии, тяжёлой анемии и уремии, токсического воздействия с развитием токсического миокардита являются патогенетическими факторами формирования застойной сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца, ишемии миокарда [187, 235]. Массивное внутрисосудистое потребление тромбоцитов может спровоцировать развитие коагулопатии потребления и развернутого ДВС-синдрома: гипер- или гипокоагуляция, гипопротромбинемия, гипофибриногенемия, повышение уровня продуктов деградации фибрина, Д-димера, замедленный фибринолиз, нарушение агрегации тромбоцитов [95]. Однако, остаются не изученными особенности экстраренальных проявлений ГУС у детей Оренбургской области и их взаимосвязь с поражением почек после перенесенного заболевания.

Таким образом, по данным современной литературы ГУС занимает лидирующее место среди причин ОПП в детском возрасте. Клиническая картина ГУС, кроме симптомов ОПП, характеризуется мультиорганным поражением, в первую очередь, со стороны системы гемостаза, нервной и сердечно-сосудистой систем, ЖКТ. Степень экстраренального повреждения различна и может утяжелять течение и исход заболевания. Вместе с тем остается недостаточно изученными особенности течения ГУС в детском возрасте. Выявление клинических маркеров ГУС позволит разработать дополнительные клинико-патогенетические диагностические критерии прогнозирования исходов ГУС у детей. Решение этих задач остается актуальным на современном этапе.

1.3. Патогенетические механизмы формирования патологии почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом

Дети грудного и раннего возраста, перенесшие STEC-ГУС при сохраненной функции почек, прогностически благоприятны [15]. Однако, развиваются и неблагоприятные исходы ГУС: тяжелые (смерть и тХПН) и умеренно тяжелые с формированием хронических заболеваний почек и с исходом в хроническую болезнь почек [4, 7, 162, 220].

Гемолитико-уремический синдром является одной из причин прогрессирования почечной дисфункции у детей. По данным европейского регистра ESPN/ERA-EDTA 3-4,6% случаев терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) являются исходом ГУС [157, 165]. На территории Самарской области среди детей, получивших инвалидность вследствие заболеваний органов мочевой системы, 1% составляют пациенты после перенесенного ГУС [65, 66]. В Оренбургской области в структуре причин ХБП у детей ГУС занимает 4,4%, в 3,5% случаях является причиной формирования тХПН [20, 21.24] (рис.1.3.1).



Рисунок 1.3.1. Структура хронической болезни почек у детей Оренбургской области (А.А. Вялкова, С.А.Чеснокова, 2020г)

У части пациентов после перенесенного ГУС сохраняется артериальная гипертензия, требующая медикаментозной коррекции, что усугубляет патологический процесс в почках [65]. Артериальная гипертензия обладает доказанным в ходе проспективных исследований неблагоприятным влиянием на скорость прогрессирования нарушения функции почек [111]. В результате артериальной гипертензии повышается внутрпочечное давление, что приводит к апоптозу подоцитов и профибротическому перерождению мезангиальных клеток [58]. Доказано, что ренин-ангиотензин–альдостероновая система (РААС) играет важную роль в прогрессировании нефропатий различного генеза [37]. Известно, что при артериальной гипертензии происходит активация ренин-ангиотензин–альдостероновой системы, в результате чего повышается концентрация ангиотензина II, который запускает каскад механизмов нефросклероза. Выброс ангиотензина II сопровождается эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом и стимуляцией провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α , тканевого фактора роста, фактор роста фибробластов, интерлейкин 6, интерлейкин 18. В клубочках почек ангиотензин II приводит к гиперфильтрации и эндоцитозу альбумина через почечный барьер, который в свою очередь стимулирует выработку провоспалительных и просклеротических цитокинов в канальцах, инициируя развитие интерстициального фиброза [37, 241]. Таким образом, артериальная гипертензия является не только проявлением ОПП у детей с ГУС, но и патогенетическим фактором формирования хронической патологии почек [36].

Микроальбуминурия является ранним маркером артериальной гипертензии у детей после ГУС, которая тесно коррелирует с тяжестью почечного повреждения в остром периоде заболевания [118]. В последние годы микроальбуминурию рассматривают в качестве интегрального маркера не только локально почечной, но и системной дисфункции эндотелия [37, 128. 179]. Прогностическое значение альбуминурии определяется тем, что она отражает генерализованную дисфункцию эндотелия, обуславливающую поражение органов-мишеней: почка, сосудистая стенка, миокард [81]. Микроальбуминурия и артериальная гипертензия являются

факторами прогрессирования почечного повреждения при хронических заболеваниях почек, в частности, при тубуло-интерстициальном поражении [19, 43]. Тубулоинтерстициальный компонент является важным признаком прогрессирования хронических заболеваний почек [46].

Проведены не многочисленные исследования роли МАУ у детей с ГУС. Известно, что у 19% пациентов в течении первого года после выздоровления сохраняется протеинурия [238]. Протеинурия может сохраняться после выздоровления, а может впервые развиваться в течении 5 лет после перенесенного ГУС [161]. В настоящее время в литературе имеются несомненные данные о роли МАУ как маркера прогнозирования долгосрочного исхода ГУС у детей.

Следовательно, после перенесенного ГУС у детей остается высокий риск неблагоприятного прогноза с формированием ХЗП, исходом в тХПН [67]. Тем не менее, формирование хронических заболеваний почек у детей происходит на разных сроках после перенесенного ОПП при ГУС, а значит выявление факторов, влияющих на прогноз исходов ГУС, является актуальным.

Для диагностики ГУС применяются общепринятые клинко-инструментальные методы исследования согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению этой патологии у детей. Клинический диагноз гемолитико-уремического синдрома устанавливается на основании характерной клинко-лабораторной картины.

Для верификации диагноза STEC-ГУС у детей проводится определение активности ADAMTS-13. Дефицит ADAMTS-13 играет роль в патогенезе STEC-ГУС и коррелирует с тяжестью течения заболевания [183, 197]. У 86,7% детей со STEC-ГУС выявлено снижение активности ADAMTS-13, которое ассоциировано с тяжестью течения заболевания. Развитие дефицита ADAMTS-13 свидетельствует о его повышенном потреблении из-за секреции мультимеров фактора Виллебранда (vWF) в условиях выраженной эндотелиальной дисфункции, обусловленной воздействием шигатоксина [85], что позволяет дифференцировать STEC-ГУС с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), при которой происходит снижение активности ADAMTS-13 менее 5 % [199].

Диагноз STEC-ГУС верифицируется методом обнаружения *E.coli* O157:H7 [124, 144]. Однако, STEC-инфекция обнаруживается приблизительно в 85% случаев STEC-ГУС с помощью посева стула или ректального мазка в питательную среду Mac Conkey с сорбитолом. Современным методом выявления возбудителя является иммунохроматографический экспресс тест для качественного определения антигена O157:H7 в фекалиях человека, полимеразноцепная реакция фекалий для определения антигена O157:H7, л позволяющий в кратчайшие сроки подтвердить или исключить роль антигена O157:H7 в этиологии заболевания. Тем не менее, отсутствие положительного результата на шигатоксин или в бактериологическом посеве не исключает STEC-ГУС [25].

Изучена структура основного фактора вирулентности кишечной палочки O157:H7 шигатоксина (веротоксин), который запускает каскад реакций, приводящих к развитию дисфункции эндотелия с потерей антикоагулянтных свойств и формированию тромботической микроангиопатии [56, 155].

Известны несколько подтипов шигатоксина, наиболее изученными из которых являются Stx-1 и Stx-2. (Stx-1a, Stx-1c, Stx-1d, Stx-2a, Stx-2b, Stx-2c, Stx-2d, Stx-2e, Stx-2f, Stx-2g) [159, 175, 244, 228, 248]. Различные штаммы *E.Coli* выделяют один из двух видов токсина Stx, обладающих большей патогенностью, от которых зависит тяжесть течения ГУС. Доказано, что Stx-2a приводит к развитию ГУС, тогда как при воздействии Stx-1 чаще развивается энтероколит [186, 231].

Шигатоксин состоит из двух субъединиц: субъединица А, которая обладает цитотоксическим эффектом и субъединица В, которая отвечает за связывание токсина со специфическими рецепторами глоботриозилкерамид (Gb3) [191, 213, 218]. Шигатоксин - рецепторы обнаружены в эндотелии почек, кишечника, ЦНС, в нейтрофилах, моноцитах и эритроцитах, но наибольшее скопление Gb3 рецепторов в гломерулярных эндотелиальных, мезангиальных, тубулярных эпителиальных клетках и подоцитах [236].

Попадая в кишечник *E. Coli*, выделяя металлопротеазу StcE, расщепляет слизистый барьер и проникает к энтероцитам, фиксируется к эпителию с помощью

рецептора T_{ir}. После чего выделенный шиготоксин через субъединицу В фиксируется к рецепторам глоботриозилкерамид (Gb3) и связываясь с ним транспортируется в клетку [193].

Шигатоксин проникает и распределяется в кровеносном русле в результате связи с полиморфно-ядерными нейтрофилами [184], с чем связывают неблагоприятное течение и прогноз ГУС у детей с выраженным лейкоцитозом периферической крови. По данным исследования установлены критерии неблагоприятного исхода ГУС у детей: лейкоцитоз более $20 \cdot 10^9/\text{л}$, длительность анурии более 8 суток, превышение уровня АЛАТ выше верхней границы нормы более чем в 3,5 раза [6], рвота, прием антибиотиков в продромальном периоде [190, 264], гемоколит [203]. Аффинитет Stx-рецепторов на поверхности полиморфно-ядерными нейтрофилами в 100 раз ниже, чем аффинитет рецепторов на поверхности эндотелия клубочков [47, 207]. Связываясь со специфическими рецепторами и проникая в клетку, шигатоксин (субъединица A1) транспортируется в аппарат Гольджи, затем в эндоплазматический ретикулум клетки, блокирует синтез белка (риботоксический стресс) и вызывает деструкцию эндотелиоцитов сосудистого русла (цитотоксическое действие шиготоксина) [243]. Активация микротромбообразования в микроциркуляторном русле приводит к повышенному потреблению тромбоцитов, фрагментированию эритроцитов с развитием микроангиопатической гемолитической анемии [189] и снижением почечной перфузии, приводящей к острому почечному повреждению [57, 232]. Нарушение кровотока в почке является для эндотелиальных клеток повреждающим фактором, приводящим к необратимым нарушениям метаболизма и структуры почечной паренхимы. [53].

Продолжается исследование ранних биологических показателей почечного повреждения, среди которых активно изучаются маркеры эндотелиальной дисфункции [52]. Определение биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) в настоящее время является актуальным при многих заболеваниях, в том числе и при заболеваниях почек [23, 28, 211]. Биомаркеры почечного повреждения представляют собой соединения, продуцируемые в канальцевом эпителии почек в

условиях ОПП и в повышенных количествах выделяемые в мочу [261]. Данные литературы свидетельствуют о том, что нарушение функции эндотелия предшествует развитию структурных изменений почек и клиническим проявлениям [60, 106]. Раннее выявление дисфункции эндотелия представляет большой интерес, так как своевременная коррекция может способствовать замедлению прогрессирования повреждения почек [129, 177]. В связи с чем, оценка функции эндотелия имеет важное диагностическое и прогностическое значение [72].

В патологических условиях эндотелий перестаёт адекватно выполнять свои функции (вазомоторная, гемостатическая, адгезионная, ангиогенная), что приводит к его структурным перестройкам с необратимым повреждением эндотелиальных клеток, т.е. формированием эндотелиальной дисфункции [31, 61]. Учитывая современное определение эндотелиальная дисфункция это патологическое состояния эндотелия, в основе которого лежит нарушение синтеза эндотелиальных факторов с изменением равновесия между продукцией эндотелием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных веществ.

Эндотелиальные клетки сосудов в норме обладают высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью, т.е. обеспечивают баланс антикоагулянтного (простациклин, оксид азота, тромбомодулин, тканевый активатор плазминогена) и прокоагулянтного потенциала (фактор Виллебранда, тканевый тромбопластин, ингибитор активатора плазминогена, тромбоксан A₂, фибриноген) [27, 72]. Доказано, что снижение тромборезистентности сосудистой стенки вносит существенный вклад в тромбогенез при ГУС [76, 77]. В результате нарушения функции эндотелия развивается ангиоспазм и тромбоз сосудов, что является причиной нарушения перфузии в органе, что само является повреждающим фактором и может привести к формированию эндотелиальной дисфункции [28].

В то же время, связь эндотелиальной дисфункции с поражением почек представляется закономерной, но является мало изученной. Исследования по

изучению функции эндотелия при почечной патологии у детей немногочисленны [69]. Патологическая роль эндотелиальной дисфункции описана при хроническом пиелонефрите [13, 62], хроническом гломерулонефрите [100, 115], у пациентов, получающих заместительную почечную терапию [45, 102], у детей с ХБП [61, 125]. Однако в современной литературе недостаточно сведений о функциональном состоянии эндотелия при ГУС у детей. Тогда как при ГУС повреждение эндотелия является центральным патогенетическим механизмом [195, 267]. Шигатоксин (субъединица A1) как основной повреждающий фактор, блокируя внутриклеточный синтез белка, приводит к дисфункции эндотелия сосудов [243], запускает механизмы выработки провоспалительных цитокинов [219]. Моноциты продуцируют провоспалительные медиаторы: фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин 8, провоцируют дисфункцию эндотелия [145, 202]. Цитокины, которые способствуют увеличению числа эндотелиальных Gb3-рецепторов, потенцируют чувствительность клеток эндотелия к шиготоксину. Повреждение эндотелия ведет к его дисфункции с образованием провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли) [89], протромботических (тромбина, фибриногена, фактора фон Виллебранда) агентов [182], активации тромбоцитов через CXCR4/CXCR7/SDF-1 путь [233]. Активация клеточного звена гемостаза характеризуется увеличением высокоактивированных и дегенеративно-измененных форм тромбоцитов. При этом, изменение морфометрических параметров тромбоцитов сохраняется в раннем катамнестическом периоде ГУС в виде снижения неактивных дискоцитов, увеличения активированных форм тромбоцитов [121]. В большом количестве вырабатывается ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), который блокирует фибринолиз и ускоряет тромбоз [232], отмечается повышение протромботического маркера гиперкоагуляции Д-димера крови [49, 38, 156, 257].

Доказана роль системы комплемента в развитии тГУС [168, 220], утановлено, что в первые дни болезни идет активация системы комплемента: классического, альтернативного, лектинового путей [256]. До 22% пациентов со STEC-ГУС имеют мутации генов, кодирующих белки системы комплемента [50, 163, 206].

Дополнительным повреждающим механизмом эндотелия считается индукция шиготоксином Р-селектина, который активирует С3 компонент альтернативного пути системы комплемента с его отложением на эндотелии сосудов с образованием тромбов [193, 216]. Известно, что при STEC-ГУС происходит гиперактивация комплемента до образования мембранатакующего комплекса (C5b-9), что связано с последствиями воздействия шигатоксина на эндотелий и регуляторы системы комплемента. Выявлена отрицательная корреляционная связь снижения С3 фракции у детей со STEC-ГУС с тяжестью течения заболевания [9, 10].

Известно, что патогенетическим механизмом почечного повреждения при ГУС у детей является нарушение гемостаза. Таким образом, в диагностике ГУС используются специальные методы исследования системы гемостаза: определение уровня активированного частичного тромбопластинового и протромбинового времени, которые сохраняются в нормальных значениях [49, 56]. Поражение коагуляционного звена гемостаза носит вторичный характер, варьирует в зависимости от клинических проявлений и в большей степени выражено при тяжелом течении патологического процесса [120]. Проведены единичные исследования системы гемостаза при ГУС. Доказано, что наследственные тромбофилии являются предрасполагающим фактором развития и тяжелого течения ГУС [88]. Выраженность клинических проявлений ГУС определяется «протромбогенным генотипом» генов MTHFR C677T, ITGB3 C176T, FGBG455A и PAI-1 4G/5G 675 [131]. Известно, что наследственные и приобретенные тромбофилии способствуют индукции нефросклероза, приводя к активации внутриклубочкового свертывания крови, что может вносить вклад в формирование хронических заболеваний почек [12].

Доказано, что повреждение эндотелия является центральным патогенетическим механизмом ГУС и сопровождается активацией тромбоцитов с их последующей адгезией в зоне повреждения, где может возникнуть опасность для субэндотелиальных структур. Шигатоксин влияет на продукцию эндотелиальных медиаторов и их ключевые регуляторные ферменты [74]. В настоящее время ведутся исследования, посвященные изучению маркеров

эндотелиальной дисфункции при ГУС, но они основываются на однократном исследовании небольшой группы пациентов. О наличии эндотелиальной дисфункции, как фактора формирования почечных хронических заболеваний, можно судить на основании маркеров эндотелиальной дисфункции [105].

Одним из изученных биомаркеров тубуло-интерстициального повреждения является липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой нейтрофилов (NGAL) [97, 265]. Результаты клинических исследований позволяют рассматривать NGAL как ранний, специфичный и чувствительный биомаркер клеточного повреждения при ОПП [103, 108, 117, 176, 200]. Доказано, что прогрессирование эндотелиальной дисфункции (тубулярной и (или) гломерулярной) характеризуется постепенным снижением функционального почечного резерва [135, 263].

Выявлено, что концентрация NGAL повышается в крови через 2-6 часов ОПП [229] при повреждении преимущественно эндотелия клубочков, в моче - при повреждении эндотелия канальцев. NGAL человека состоит из одной полипептидной цепи, состоящей 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. [109, 126]. NGAL плазмы свободно фильтруется клубочками, он в значительной степени реабсорбируется в проксимальных канальцах почек. Повреждение тубулярного эпителия ведет к увеличению уровня NGAL в моче [153]. Уровень NGAL как в моче, так и в плазме коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации - при снижении СКФ фиксируется снижение почечного клиренса NGAL, с последующим накоплением в системной циркуляции [171, 212]. Физиологическими функциями NGAL являются восстановление поврежденного эпителия, контролируемое ремоделирование соединительной ткани, бактериостатическое действие [17, 260]. Имеются данные об информативности липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, как маркера ОПП у детей в кардиохирургической области, при контраст-индуцированном ОПП [55, 180, 262], при инфекции мочевой системы и пиелонефрите [35], при почечной трансплантации [73], при нефрэктомии [79], при острых отравлениях [132]. Однако, проведены лишь

единичные исследования значения липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов у детей с ГУС и отсутствуют данные о его роли в прогнозировании исходов ГУС у детей. Е.С. Саганова (2020) доказала, что у взрослых оценка уровня NGAL в крови и моче позволяет диагностировать раннюю стадию формирования гломерулосклероза и тубулоинтерстициального склероза, т.е. возможность его использования в качестве раннего маркера необратимых изменений в почках.

В одном из немногочисленных исследований установлено, что при типичном ГУС у детей повышается уровень липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, и он коррелирует с тяжестью почечного повреждения [8, 9]. Так, в группе обследованных детей, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ) в острый период ГУС, уровень липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, значительно превышал показатели группы исследуемых детей, не нуждающихся в ЗПТ [10].

В почках ген липокалина становится функционально активным только после повреждающего воздействия. Повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев связано с ишемией почечной паренхимы и ее поражениями нефротоксическими соединениями, гипоксией, инфекцией. В дистальных частях нефрона, в течение нескольких часов после их повреждения происходит локальный массовый синтез u-NGAL (резко возрастает в моче в 25–1000 раз). Важная функция липокалина – нормализация поврежденных тканей за счет участия в процессе апоптоза, повышения выживаемости поврежденных клеточных структур, восстановления поврежденного эпителия за счет стимулирования дифференцировки и структурной реорганизации ренальных эпителиальных клеток. Кроме этого липокалин оказывает антиинфекционное бактериостатическое действие. Но исследований о роли NGAL при ГУС у детей недостаточно. Дальнейшее изучение роли NGAL является актуальным. Определение NGAL в моче может быть использовано для уточнения состояния функций почек и оценки выраженности тубулоинтерстициальных изменений [36]. Таким образом, определение роли липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, как

маркера прогнозирования тубуло-интерстициального повреждения у детей-реконвалесцентов ГУС является не изученным и весьма актуальным.

Высокочувствительным методом определения фильтрационной функции почек у детей является цистатин С [18, 51]. Цистатин С рассматривается не только как показатель состояния почечных функций, но и как биомаркер эндотелиальной дисфункции [51, 138, 226, 253]. 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, относится к ингибиторам лизосомальных протеиназ и продуцируется всеми ядерными клетками организма, предохраняя организм от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков [48]. Элиминация Цистатина С из циркуляции в крови более чем на 99% осуществляется почками [18]. Небольшая молекулярная масса и низкое сродство к другим сывороточным белкам определяют способность данной молекулы свободно фильтроваться в почечных клубочках, поступать в канальцы, где он 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 [48, 110]. 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 [134, 253, 226].

Цистатин С представляет собой альтернативный маркер СКФ [240]. Цистатин С соответствует основным критериям необходимым для расчета СКФ: с постоянной скоростью образуется в организме, выделяется только почками, при этом не синтезируется в них и является более чувствительным маркером [92, 109, 139]. Высказано предположение, 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 [96, 230, 252], однако эти данные требуют дальнейшего изучения. 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 оказалась низкой [141, 158]. В одном из исследований цистатин С оказался чувствительным предиктором летального исхода в течение ближайших 7 суток или необходимости начала заместительной почечной терапии [164]. Подобных исследований в детской популяции не проводилось, остается не изучена роль цистатина С как прогностического критерия поражения почек при ГУС.

В литературе накапливаются данные о цистатине С в педиатрической 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 [75, 107, 223, 246]. Снижение величины СКФ в единицу времени является важнейшей характеристикой повреждения почек. Значимая экскреция цистатина С с мочой, связанная только с ограничениями канальцевой реабсорбции или катаболизма данного пептида в почках, не влияет на оценку СКФ на основе его сывороточного уровня [114].

По современным литературным данным и многочисленным клиническим научным исследованиям цистатин С рассматривается не только как показатель состояния почечных функций, но и как биомаркер воспаления и эндотелиальной дисфункции: доказана связь кардиоваскулярных рисков с уровнем ЦсС крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В работе Strevens et al. (2003) установлена прямая корреляционная связь между степенью повышения уровня цистатина С в крови и выраженностью структурных изменений эндотелия сосудов почечной ткани у беременных женщин с преэклампсией. Цистатин С в сыворотке крови действует как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что инициирование и прогрессирование сердечно-сосудистых расстройств способствует нарушению функции почек и хроническому ренальному воспалению. Выявлена взаимосвязь между цистатином С и провоспалительными

цитокинами. Доказано, что цистатин С является независимым маркером атеросклеротических заболеваний. В литературе описаны единичные наблюдения у взрослых, в которых цистатин С выступает в роли предиктора отдаленных последствий острого почечного повреждения, выживаемость в группах с высоким уровнем цистатина С оказалось низкой. В одном из исследований цистатин С оказался чувствительным предиктором летального исхода в течение ближайших 7 суток или необходимости начала заместительной почечной терапии, т.е. данный параметр может рассматриваться как прогностический маркер формирования хронической почечной патологии. Определение цистатину С у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома не проводилось и в настоящее время является актуальным.

О наличии эндотелиальной дисфункции как неотъемлемого фактора ХЗП можно судить на основании маркеров эндотелиальной дисфункции, одним из которых является эндотелин-1 [105]. Для поддержания нормального функционирования эндотелия необходим баланс между процессами повреждения и восстановления сосудистой стенки. Важную роль в этом процессе играют факторы роста сосудов, к которым относится эндотелин-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 эндотелин-1 (ЭТ-1) синтезируется только при стимуляции эндотелия различными факторами, в частности адреналином, тромбином, ангиотензином, вазопрессином [93]. Синтезируемый в эндотелиальных клетках эндотелин-1 осуществляет сильную и продолжительную вазоконстрикцию, вызывая повышение периферического сосудистого сопротивления, снижение почечного кровотока и уменьшение скорости клубочковой фильтрации, инициирует развитие нефросклероза, провоцирует развитие артериальной гипертензии [76, 77]. Нормальное функционирование

сосудов микроциркуляторного русла имеет большое значение для предотвращения прогрессирования почечной патологии [127].

Основной механизм действия эндотелина-1 заключается в высвобождении кальция, поэтому он регулирует не только сокращение и рост сосудов, но и стимулирует все фазы гемостаза [78]. В настоящее время эндотелин-1 рассматривают как маркёр диагностики эндотелиальной дисфункции при различной патологии почек. Эндотелину-1 отводится значительная роль в процессе склерозирования почек. Он способствует выделению просклеротических цитокинов и факторов роста, запуску альтернативного пути активации системы комплемента, что, в свою очередь, приводит к активации XIII 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, приводящие к развитию гиперкоагуляции, ингибированию антитромбина 3 и активации фибробластов [41, 42]. Кроме того, эндотелин-1 стимулирует адгезию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов и является хемотаксическим фактором для макрофагов [54, 70].

Вызванная эндотелином-1 вазоконстрикция может обусловить снижение мозгового кровотока, способствуя повреждению нейронов и нейротоксикозу. В кишечнике эндотелин-1 индуцирует ишемию и повреждение слизистой оболочки, нарушет ионный транспорт и вызывает спазм гладкой мускулатуры, особенно в стенке толстого кишечника [74]. В литературе недостаточно данных о роли эндотелина-1 у детей при ГУС, не определена его значимость как маркера прогрессирования снижения почечной функции с формированием хронических заболеваний почек у детей, после перенесенного гемолитико-уремического синдрома. Тогда как степень выраженности эндотелиальной дисфункции связана с падением функции почек и развитием склероза и является предиктором неблагоприятного прогноза [59, 60].

Известно, что повышенное проникновение белка в канальцевый эпителий вызывает увеличенную продукцию эндотелина-1 [43].

Роль эндотелиальной дисфункции неоспорима при ГУС у детей, но остается не изученным значение биомаркеров структурно-функционального повреждения почек как критерия прогнозирования и диагностики исхода у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром. Решение этого вопроса позволит оптимизировать диагностику хронического почечного повреждения у данной категории пациентов и определяет актуальность данного исследования.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов и объем исследования

Работа выполнена на клинической базе кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации- ГАУЗ «ОДКБ» отделение реанимации. Клинико-параклиническое обследование и наблюдение пациентов в динамике проводилось на базе регионального детского научно-диагностического нефрологического центра (научный руководитель – заведующий кафедрой факультетской педиатрии, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ А.А. Вялкова): государственном автономном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 6» города Оренбурга (ГАУЗ ГКБ №6) (главный врач, кандидат медицинских наук - А.И.Карпов) до 2021 года, в государственном автономном учреждении здравоохранения «Областная детская клиническая больница» (ГАУЗ «ОДКБ») (главный врач- к.м.н. Е.П. Кулагина (до 2000г) и д.м.н. С.Б. Чолоян (с 2000г)). Комплекс параклинических исследований выполнены на базах лаборатории клеточных технологий ГБУЗ Оренбургской областной станции переливания крови (главный врач к.м.н. Р.Г.Гильмутдинов), клинической лаборатории и отделения функциональной диагностики ГАУЗ «ОДКБ», ГАУЗ ГКБ №6. Специальные методы исследования проводились на базе клинико-диагностической лаборатории научно-инновационного центра координации исследований ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ (заведующий– д.м.н. А.С. Паньков). Обследование пациентов проводилось после письменного добровольного согласия законных представителей.

Исследование выполнено в 3 этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ 86 историй болезней детей с гемолитико-уремическим

синдромом и клинико-параклинического обследования детей-реконвалесцентов ГУС в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, госпитализированных в отделение реанимации ГАУЗ «ОДКБ» за период 2000-2020 годы. На втором этапе 74 детям-реконвалесцентам ГУС проводилось комплексное клинико-параклиническое обследование. На третьем этапе проведены специальные методы исследования с определением показателей: эндотелина-1 крови, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи, цистатина С мочи и крови, фактора ADAMTS-13.

Для формирования групп наблюдения проведен анализ медицинской документации (истории болезни детей с ГУС, форма №003/у, амбулаторные карты-форма №112/у) за период 2000-2020 годы и результатов комплексного клинико-параклинического обследования пациентов с ГУС в динамике.

В результате проведенного анализа сформированы две группы пациентов: 1 группа - реконвалесценты ГУС с исходом в хронические заболевания почек (ХЗП) (n=38), 2 группа -реконвалесценты ГУС с благоприятным исходом без признаков ХЗП (n=36). Контрольную группу составили 30 условно здоровых детей (Рис.2.1.1).

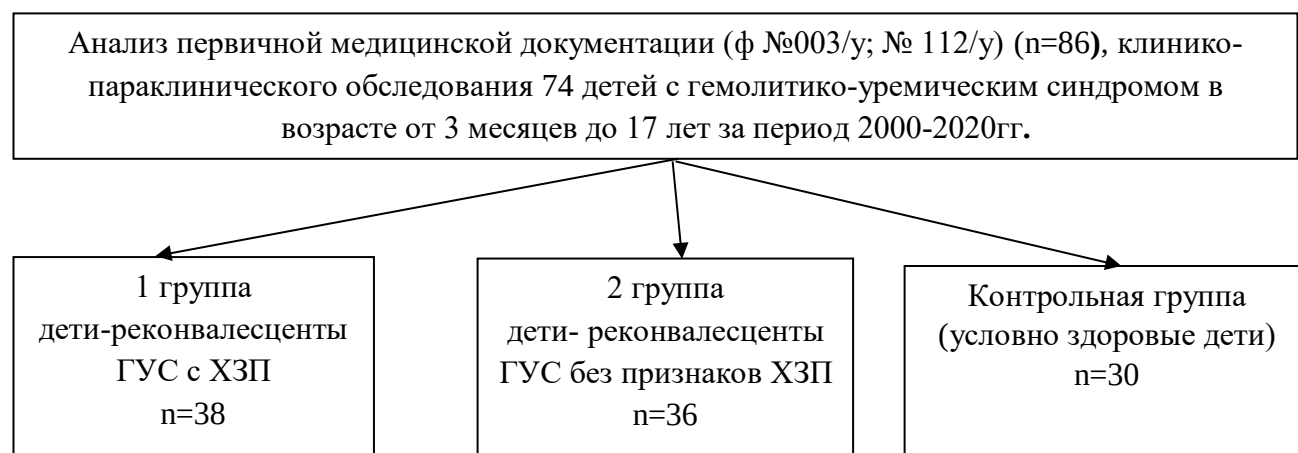


Рисунок 2.1.1. Дизайн организации проведения 1 этапа исследования
Критерии включения в группы:

- пациенты условно здоровые в возрасте от 3 месяцев до 17 лет
- пациенты, перенесшие ГУС, в возрасте от 3 месяцев до 17 лет
- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения из групп наблюдения:

- летальные случаи ГУС
- атипичная форма ГУС
- неполное обследование ребенка
- отказ родителей от участия в клиническом исследовании.

Верификация клинического диагноза ГУС проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями диагностики и лечения типичного ГУС у детей [25, 50, 119], при наличии:

- Тромботической микроангиопатии;
- Микроангиопатической гемолитической анемии

Устанавливается на основании выявления у пациентов фрагментоцитоза (обнаружение свыше 1% типичных фрагментированных эритроцитов -шизоцитов) и/или повышенного уровня ЛДГ и/или снижения гаптоглобина. Гемолитическая анемия со снижением количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Наличие в сыворотке крови свободного гемоглобина свыше 100 мг\л, повышение общего билирубина и его фракций (в основном за счет непрямого билирубина) являются неспецифическими индикаторами разрушения эритроцитов;

- Отрицательной реакции Кумбса;
- Тромбоцитопении как проявление внутрисосудистого потребления тромбоцитов. Тромбоцитопению констатируют при количестве тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$. Если число тромбоцитов превышает это значение, то об их потреблении можно судить по снижению количества тромбоцитов $>25\%$ от базального уровня;

- Острого почечного повреждения. Верификация диагноза острого повреждения почек проводилась по международным и федеральным рекомендациям [112, 113, 198]. Классификация ОПП по степени тяжести представлена в таблице [104, 133] (Таб. 2.1.1)

- Рекомендуются бактериологическое и/или серологическое исследование кала для выявления STEC-инфекции.

Таблица 2.1.1. Классификация ОПП по степени тяжести у детей pRIFLE (AKCAN-ARIKAN A., ZAPPITELLI M., LOFTIS L.L. et al, 2007)

Класс	СКФ по клиренсу креатинина по формуле Schwarz	Диурез
Risk\Риск	↓ СКФ на 25%	Диурез <0,5 мл\кг\час 8 часов
Injure\повреждение	↓ СКФ на 50%	Диурез <0,5 мл\кг\час 16 часов
Failure\недостаточность	↓ СКФ на 75% или СКФ <35 мл\мин\1,73м ²	Диурез <0,3 мл\кг\час 24 ч или анурия >12 часов
Loss\Потеря функции	Персистирующая >4 недель ОПП	
Stage renal disease\терминальная почечная недостаточность	Персистирующая >3 месяцев ОПП	

ГУС классифицировали по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра. Класс D (D50- D89) - болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм- D59.3. [71].

Диагноз хронических заболеваний почек устанавливался на основании критериев нефропатий согласно Федеральным клиническим рекомендациям Союза педиатров России и протоколов диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей [22].

У всех детей были изучены генеалогический (методом лигэнд), медико-биологический, социальный, аллергологический, инфекционный анамнезы для выявления факторов риска формирования патологии.

На основании проведенного комплексного клинико-параклинического обследования пациентов, перенесших ГУС, создан региональный регистр детей-реконвалесцентов ГУС Оренбургской области, что позволяет персонифицированно проводить медицинское наблюдение пациентов, своевременно выявлять группы риска по формированию ХЗП и назначать превентивные мероприятия детям, перенесшим ГУС, имеющим ХЗП с оценкой эффективности проводимой терапии, доклиническую диагностику факторов формирования и прогрессирования необратимых структурно-функциональных изменений почек.

2.2. Методы исследования

На втором этапе исследования всем пациентам с ГУС, взятых на проспективное наблюдение (n=74), проведено комплексное клиничко-параклиническое обследование в динамике в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями: типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС) (Научное общество нефрологов, 2014г) [119]; гемолитико-уремический синдром у детей (Союз педиатров России, 2015г) [25]; Федеральным клиническим рекомендациям Союза педиатров России по диагностике и лечению нефропатий; протоколами диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей [22] .

Параклиническое обследование включало в себя клинический анализ крови (ручным и аппаратным методом на аппаратах ABX –MICROS 60, SYSMEX) с определением шизоцитов в мазке крови методом микроскопии; биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, креатинин, мочевины, калий, натрий, АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназа) на аппарате Furuno CA-400, клинический анализ мочи (аппаратным методом на аппарате URIsкан-про). Иммунологическое исследование крови включало определение С3 и С4 фракции комплемента; прямую реакцию Кумбса. Экспресс тест для качественного определения антигена O157:H7. При лабораторном исследовании определялся характер мочевого синдрома по результатам общего анализа мочи и пробе Нечипоренко. Обязательным методом исследования было определение микроальбуминурии, суточной экскреции белка в моче методом с красителем пирогалловым красным.

Всем детям проведено нефрологическое обследование с использованием комплекса методов, принятых в современной педиатрии при диагностике заболеваний органов мочевой системы. Состояние функции почек оценивалось по комплексу параметров: определения функции клубочкового аппарата-величины скорости клубочковой фильтрации по формулам Schwartz, уровню мочевины и креатинина, калия, натрия, цистатина С в сыворотке крови, а также показателей

функции канальцев почек на основании исследования уровня цистатина С в моче (В.В.Вельков,2014). Забор крови для определения биохимических показателей проводился в утренние часы, натощак в пробирку с ЭДТА. Кровь транспортировалась в биохимическую лабораторию при комнатной температуре в специальном термостабильном контейнере, где сразу проводилось исследование на аппарате Fugino SA-400. Оценка канальцевой реабсорбции, титруемых кислот, аммиака мочи, концентрационной способности почек (по пробе Зимницкого) общепринятыми методами (Рис. 2.2.1).

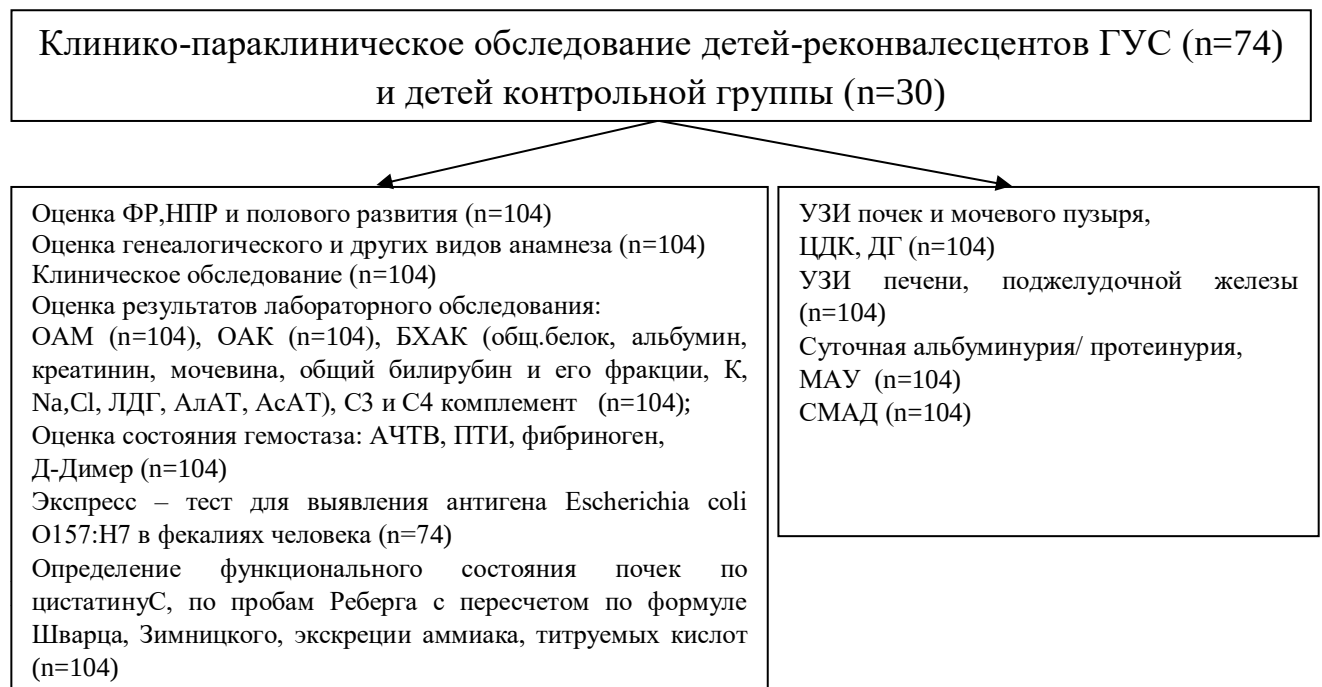


Рисунок 2.2.1. Дизайн 2 этапа исследования

Определение скорости клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле Шварца (Schwartz) [104, 201, 247] (Табл. 2.2.1; табл. 2.2.2):

$$СКФ = k \times \text{Рост} / \text{SCr}$$

Где Рост, см

SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови

k – возрастной коэффициент

Таблица 2.2.1. Возрастные коэффициенты для расчета по формуле Шварца

Возраст (годы)	Креатинин крови	
	мг\дл	мкмоль\л
Недоношенные до 1 года	0,33	29,2
Доношенные до 1 года	0,45	39,8
От 2-12 лет	0,55	48,6
Девочки 13-21	0,55	48,6
Мальчики 13-21	0,70	61,9

1) Laglois V. Laboratory Evalution at Different Ages. In: *Comprehensive pediatric nephrology*. Eds. D.F. Geary, F. Schaefer Mosby Elsevier, Philadelphia - 2008- p. 39-54.

2) Н.Д. Савенкова Совершенствование классификаций острого повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии. *Нефрология*. 2018; 22(3):11-17.

Таблица 2.2.2. Нормальные показатели скорости клубочковой фильтрации у детей и подростков G.J. Schwartz (1987), V. Langlois (2008)

Возраст (пол)	Средняя СКФ $\pm$ SD (мл/мин/1,73 м ²)*
Старше 8 недель (доношенные мальчики и девочки)	95,7 $\pm$ 21,7
2-12 лет (мальчики и девочки)	133,0 $\pm$ 27,0
13-21 год (мальчики-подростки)	140,0 $\pm$ 30,0
13-21 год (девушки)	126,0 $\pm$ 22,0

Примечание: *Данные для трех измерений. SD - стандартное отклонение.

1) Laglois V. Laboratory Evalution at Different Ages. In: *Comprehensive pediatric nephrology*. Eds. D.F. Geary, F. Schaefer Mosby Elsevier, Philadelphia - 2008- p. 39-54.

Для определения структуры почек проводилась ультразвуковая диагностика в В-режиме на ультразвуковом сканере Mindray DC-8exp. Обследование проводилось в положении пациента лежа на спине, левом и правом боку и на животе. При этом выполнялись продольные, поперечные и корональные срезы. На первом срезе измерялись длина и толщина почки, на втором – ширина; корональный срез позволяет видеть почку во фронтальной плоскости так, как она видна на урограммах. Определение размеров почек проводилось с учетом роста ребенка [11, 146]. При первичном ультразвуковом осмотре в В-режиме кроме размера почек оценивались эхогенность и равномерность паренхиматозного слоя, состояние чашечно-лоханочной системы, подвижность и структура почек.

Проведено изучение внутривисочной гемодинамики методом ультразвукового исследования в режиме дуплексного доплеровского сканирования с цветным картированием и доплерографией почечных сосудов, который состоит в возможности визуализации всех движущихся жидкостей организма в режиме реального времени и проведении анализа их движения [4].

В основе – сочетание изображения органа, включая сосуды, в В-режиме с одновременным исследованием кровотока в сосуде, основанном на использовании эффекта Доплера. При дуплексном доплеровском сканировании проводилась последовательная локация почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий. Обследование начиналось с переднего доступа для визуализации проксимального отдела брюшной аорты в продольном сечении и отходящих от аорты чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, которая является ориентиром при поиске почечных артерий. После получения изображений правой и левой почечных артерий в их устьях в режиме ЦДК определяли основные характеристики сосудов, кровотока. Из заднелатерального доступа получали изображение почки в ее воротах, в режиме ЦДК исследовали ход сосудистого пучка, направление кровотока и его параметры. После получения информации о кровотоке в основном стволе почечной артерии проводили оценку кровотока по внутривисочным артериям, используя задний и боковой доступы. В режиме ЦДК определяли расположение сегментарных

(область центрального эхо-комплекса почки), междольевых (проходят в мозговом веществе вдоль пирамид) и дуговых (оггибают основания пирамид на границе коркового и мозгового вещества) артерий, направление кровотока [94].

Количественный анализ кровотока осуществляли с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований по следующим параметрам:

$V_{\max}$ - пиковая систолическая скорость кровотока (максимальный частотный сдвиг в систолу) – максимальная величина скорости в фазе систолы, мм/сек;

$V_{\min}$ – конечная диастолическая скорость кровотока (минимальный частотный сдвиг в диастолу) – минимальная величина скорости в фазе диастолы, мм/сек, которые зависят в основном от ударного объема крови, т.е. от сердечного выброса, в меньшей степени на них оказывает влияние свойства сосудистой стенки и реологические характеристики крови, мм/сек;

Индекс Stuart (систола-диастолическое соотношение, отражающее периферическое сопротивление);

R_i – индекс резистентности. Рассчитывался по формуле:

$$R_i = V_{\max} - V_{\min} / V_{\max};$$

P_i – пульсационный индекс. Рассчитывался по формуле:

$P_i = V_{\max} - V_{\min} / TAMX$, где TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока.

R_i и P_i позволяют косвенно судить о величине периферического сопротивления. Снижение RI может иметь прогностически неблагоприятное значение, поскольку является одним из ранних эхографических симптомов кортикального некроза [83].

При ЦДК, которое является результатом совмещения двухмерной эхографии и традиционной импульсной доплерометрии и обеспечивает отображение доплеровского сигнала кровотока различными цветами в режиме реального времени, в режиме энергетического и/или скоростного кодирования, оценивалась структура артериального рисунка, его равномерность, наличие участков обеднения или разрежения. Ультразвуковые сигналы, представляющие собой серию временных сдвигов, усиливаются и суммируются. В результате этого

процесса рассчитывается средняя скорость движущихся объектов (эритроцитов) и соответственно этому оценивается средняя частота доплеровского частотного сдвига, которая кодируется цветом в зависимости от направления движения. Сумма отклонений от среднего частотного сдвига используется в качестве критерия неоднородности движения и также картируется цветом. При ЦДК оценивались три параметра кровотока одновременно: направление, скорость и характер (однородность и турбулентность). УЗИ с оценкой ренального кровотока является информативным методом диагностики структурного состояния почек в динамике при различных вариантах течения ГУС у детей [82].

Для выявления скрытой артериальной гипертензии детям проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) [33,99]. Использовалось неинвазивное прерывистое, (аппарат «ДОН-МД-1» («Медиком», Россия). План измерений предусматривает установление дневного и ночного периодов: 06-00 – день, 00-06 – ночь. Кратность измерений в дневной период 1 раз в 10-15 мин, в ночной период 1 раз в 20-30 мин. Монитор помещается в футляр и закрепляется на пациенте с использованием двух лент: одна проходит через плечо, другая находится на талии. Манжета подбирается в соответствии с окружностью и длиной плеча. Периоды сна и бодрствования фиксируются пациентом (или мамой ребенка) нажатием кнопки «событие» на мониторе. При анализе данных, полученных при СМАД, наиболее информативными являются следующие группы параметров:

- Средние значения АД (систолического, диастолического, среднего гемодинамического, пульсового) дают представление об уровне АД у пациента и наиболее точно отражают истинный уровень гипертензии. Должные средние значения АД у детей и подростков по данным СМАД в зависимости от длины, пола и возраста взяты на основании отечественных и зарубежных разработок [101, 210].

- Индекс времени (ИВ) гипертензии или «доля повышенного артериального давления» позволяет оценить время повышения АД в течение суток. Этот показатель рассчитывается по проценту измерений, превышающих нормальные показатели АД за 24 часа или отдельно для каждого времени суток. В

качестве критерия артериальной гипертензии (АГ) в дневной период времени принимают значение 95 перцентиля для соответствующего пола, возраста и роста, а в ночной период – величину АД на 10% меньшую, чем в дневное время. ИВ гипертензии в норме не должен превышать 25%. При лабильной АГ ИВ гипертензии составляет от 25 до 50%. Стабильная АГ диагностируется при индексе времени гипертензии не менее 50% в дневное и ночное время;

- Суточный индекс (СИ) – степень ночного снижения АД – показывает разность между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от дневной средней величины. Оптимальной является степень ночного снижения АД от 10 до 20% по сравнению с дневными показателями.

- Недостаточная степень ночного снижения АД – СИ от 0 до 10%; повышенная степень – СИ>20%, устойчивое повышение ночного АД – СИ<0.

Всем детям проводилась оценка структурно-функционального состояния желудочно-кишечного тракта. Для оценки структуры органов ЖКТ проводилось ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы. Для определения функции печени проводилось исследование уровня биохимических маркеров: ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансфераза (АсАТ), общего билирубина и его фракции, общего белка; для определения функции поджелудочной железы- уровня амилазы, глюкозы.

Для формирования групп риска по ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС на основе проведенного исследования установлен комплекс клинко-параклинических показателей, повышающих вероятность неблагоприятного прогноза ГУС и разработана диагностическая таблица с расчетом суммы баллов диагностических коэффициентов по каждому из признаков.

Помимо общепринятых методов клинко-лабораторного обследования детям проведена оценка состояния гемостаза. У всех детей в динамике заболевания оценено: активированное частичное тромбопластиновое время (М.Ж.Ларриен, С. Weilard, 1957), протромбиновый индекс (А.Quick, 1935), фибриноген (А.П.Момот, 1987) на коагулометре ВФТ II, Д-димер. Забор венозной крови производился утром натощак в пробирку без добавления антикоагулянта до метки.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) определяет общую коагуляционную активность плазмы при стандартных условиях контактной активации. Благодаря добавлению препарата парциального тромбопластина (замениителя тромбоцитарных фосфолипидов), тест АЧТВ оценивает лишь участие факторов свертывания крови в образовании теназного и протромбиназного комплексов без влияния тромбоцитарных фосфолипидов исследуемого пациента.

Протромбиновый индекс. Метод основан на том, что при наличии избытка тромбопластина и оптимального содержания кальция время образования сгустка в плазме зависит от активации свертывания по внешнему пути, преимущественно от активности факторов протромбинового комплекса – II, V, VII, X. При снижении активности одного или нескольких из перечисленных факторов, время образования сгустка в плазме замедляется. Результат оценивается в секундах и выражается в виде протромбинового индекса (ПИ) по следующей формуле:

$$\text{ПТИ, \%} = (\text{ПВ контрольной плазмы} / \text{ПВ больного}) \times 100$$

Пациентам с ГУС проведен иммунохроматографический экспресс тест для качественного определения антигена O157:H7 в фекалиях человека (производства компании Novamed Ltd Израиль). Тест представляет собой помещенную в пластиковый футляр (кассету) полоску нитроцеллюлозной мембраны с фиксированными на ней, в области добавления пробы, моноклональными антителами, специфичными к антигенам E. coli O157 и конъюгированными с цветными частицами латекса. В области тестового окошка также зафиксированы моноклональные антитела к антигенам E. coli O157. Поликлональные анти-антитела зафиксированы в контрольной зоне полоски. Антигены E. coli O157:H7, содержащиеся в пробе, реагируют со специфическими моноклональными антителами, формируя комплекс антиген-антитело, который мигрирует по мембране, образуя красную линию в тестовой зоне кассеты (Т), что оценивается как положительный результат. Непрореагировавший конъюгат мигрирует далее к контрольной зоне, где захватывается поликлональными анти-антителами, формируя зеленую линию в контрольной зоне (С) кассеты. Зеленая контрольная линия появляется всегда. Наличие контрольной линии подтверждает корректность

результатов теста. Методика исследования- кал собирался в стерильный контейнер и транспортировался при комнатной температуре в бактериологическую лабораторию. С помощью пластмассовой палочки, прикрепленной к внутренней стороне крышки, забиралось 200-300 мг фекалий. Взятую пробу переносили в пробирку, плотно закрывали крышкой и энергично встряхивали до максимального разведения в буфере. Далее отламывался кончик крышки-капельницы и через открывшееся отверстие вносилось 4 капли (100 мкл) тестируемой суспензии в окошко для внесения пробы. Результат анализа учитывался через 10 мин после загрузки тестовой кассеты пробой.

На третьем этапе исследования у детей, перенесших ГУС, проведены специальные методы исследования:

- определение в моче: цистатина С, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL);
- содержание в крови: эндотелина-1, цистатина С, антитромботического фактора- ADAMTS -13 (Рис.2.2.2).

Разработан алгоритм прогнозирования формирования хронического заболевания почек у детей, перенесших ГУС.

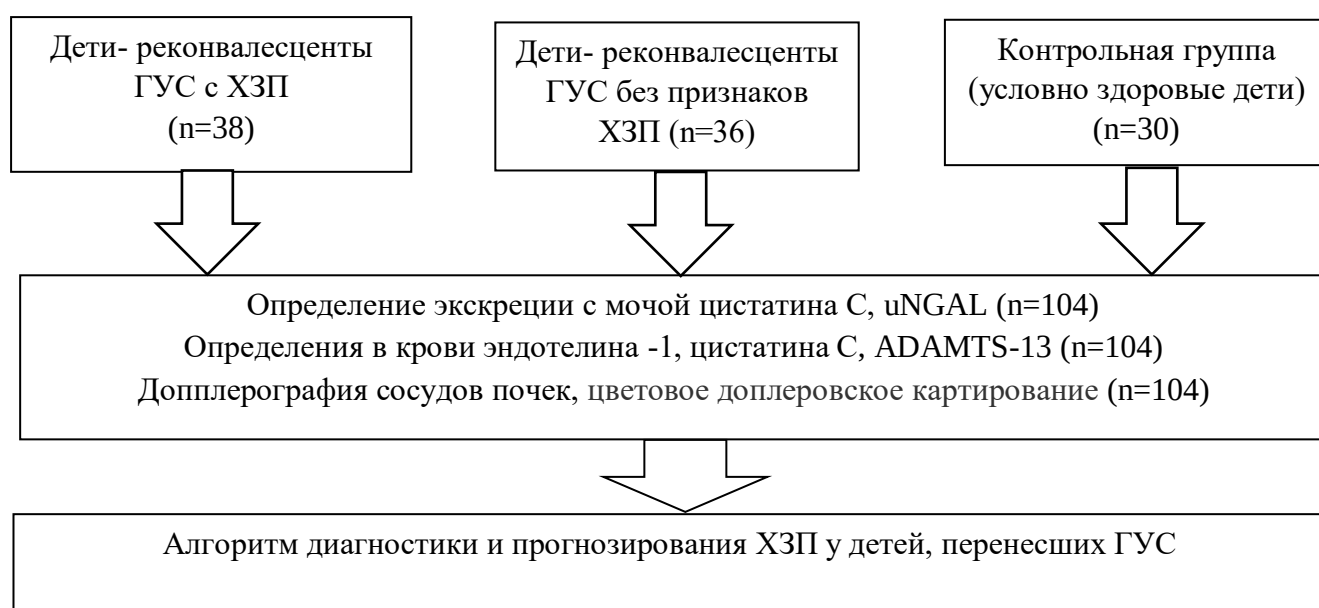


Рисунок 2.2.2. Дизайн 3 этапа исследования

Кровь для получения сыворотки и плазмы забиралась в утренние часы до приема пищи из подкожных вен локтевого сгиба. Для сбора крови и получения

сыворотки использовалась система Vacutainer, состоящая из стерильной двусторонней полый иглы для забора венозной крови, пластикового фиксатора для иглы и вакуумной пробирки Vacutte объемом 4 мл с активатором коагуляции. Свернувшаяся кровь центрифугировалась в течение 15 минут при 3000 оборотов в минуту (на центрифуге ЦЛМН-Р10-01-«Электон»). Полученную сыворотку разливали по 0,5 мл в полипропиленовые пробирки типа «Эппендорф» (Германия), замораживали и хранили при -18°C до проведения исследования, но не более трех месяцев.

Моча для проведения исследования после гигиенического туалета наружных половых органов собиралась в специальный контейнер, далее центрифугировалась при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут (на центрифуге ЦЛМН-Р10-01-«Электон»), а надосадочная жидкость замораживалась в полипропиленовых пробирках типа «Эппендорф» и хранилась при -18°C до проведения анализа. Непосредственно перед анализом образцы биоматериала размораживались при комнатной температуре, перемешивались и центрифугировались 5 минут при 3000 оборотов на микроцентрифуге Elmi (Sky Line, Латвия).

Для количественного исследования указанных биомаркеров в крови и моче использовались коммерческие наборы для иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp. (США)).

Принцип метода ELISA основан на качественном и количественном определении изучаемого антигена путем его послойного связывания со специфичными моноклональными антителами, фиксированными на поверхности лунок 96-местной планшетки. После добавления к ним изучаемых образцов или стандартов исследуемый антиген связывается с иммобилизованными антителами. После удаления методом отмывания не связавшихся протеинов в лунки добавляют поликлональные антитела, связанные с энзимом. Они наслаиваются на иммобилизованный в ходе первой инкубации антиген по принципу «сэндвича».

После этого их излишек отмывается, в лунки добавляют раствор хромогенного субстрата, который, прореагировав с энзимом, дает характерное окрашивание. По

интенсивности последнего оценивают содержание в пробе исследуемого антигена. Выполнение исследований методом иммуноферментного анализа проводилось на многофункциональном анализаторе «Clima» (Финляндия).

2.3. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проведена на персональном компьютере в операционной среде Windows 2010 общепринятыми методами с использованием прикладного комплекта программ Microsoft Office, электронных таблиц Excel и статистической программы Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США), statbuil.exe, statfall.exe, включающая все основные виды системного анализа и позволяющая отбирать и анализировать требуемое количество переменных.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50).

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (s), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при $p < 0,05$ [26, 40]. Сравнительный анализ проведен с помощью процентных соотношений.

Для анализа данных, полученных при обработке протоколов исследования, применены методы суммарных статистик, графического, корреляционного анализа, в необходимых случаях использован непараметрический критерий согласия χ^2 и параметрический метод для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах [29, 30]. Коэффициент корреляции между основными параметрами рассчитан по Spearman с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценивалась по величине коэффициента корреляции по системе Кэндэл (1978): $r < 0,1$ – связь отсутствует; $0,1 < r < 0,3$ – слабая степень связи; $0,3 < r < 0,7$ – умеренная степень связи; $0,7 < r < 1,0$ – сильная степень связи [26]. Для оценки клинической значимости изучаемого признака нами использованы показатели относительного и абсолютного риска. Показатель относительного риска – отношение частоты исходов в группе вмешательства к частоте исходов в контрольной группе. Показатель

абсолютного риска – разность между частотой исходов в контрольной группе и частотой исходов в группе вмешательства (Гублер Е.В., 1978). Для выявления прогностических факторов формирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС проведен метод последовательного анализа А. Вальда с оценкой степени информативности (I, усл.ед.) прогностических признаков по формуле Кульбака. Информативность предложенного способа ранней диагностики оценивали чувствительностью (Se), специфичностью (Sp). Показатель чувствительности диагностического теста характеризует вероятность положительного результата теста при наличии изучаемого исхода: истинно-положительный результат рассчитывался по формуле:

$$\text{Чувствительность (Se)} = a/(a+c)$$

Показатель специфичности диагностического теста характеризует вероятность отрицательного результата теста при отсутствии изучаемого исхода, то есть истинно-отрицательный результат, рассчитывался по формуле:

$$\text{Специфичность (Sp)} = d/(b + d)$$

Для выявления факторов, характеризующих связь между группами признаков, и, в конечном итоге, сокращения числа анализируемых переменных использовался факторный анализ, который проводился в четыре стадии:

- 1) вычисление корреляционной матрицы для всех переменных, участвующих в анализе;
- 2) извлечение факторов методом главных компонент;
- 3) вращение факторов для создания упрощенной структуры по методу Варимакс;
- 4) анализ матрицы факторных нагрузок и интерпретация факторов (Чепасов В.И., Харченко Д.А., 2004).

Для изучения статистической взаимосвязи между одной зависимой количественной переменной от одной или нескольких независимых количественных переменных был применен метод регрессионного анализа, где зависимая переменная называется результирующей, а переменные факторы – предикторами или объясняющими переменными. Взаимосвязь между средним

значением результирующей переменной и средними значениями предикторов выражается в виде уравнения регрессии. Уравнение регрессии – математическая функция, которая подбирается на основе исходных статистических данных зависимой и объясняющих переменных.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии, позволяющей построить уравнение:

где y – результирующий количественный признак, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, а 0 – константа.

Полученные регрессионные модели позволяют по заданным значениям фактора x находить теоретические значения результирующего признака y .

В качестве показателя тесноты связи использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} . Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался квадрат линейного коэффициента корреляции R^2 , называемый коэффициентом детерминации. Коэффициент детерминации соответствует доле учтенных в модели факторов. Был применен метод Брандона: на основании предварительных исследований известен качественный характер влияния каждой из независимых переменных x на исследуемую функцию (Гланц С., 1998).

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

3.1. Характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей по данным госпитализированных случаев

Для определения частоты заболевания и создания регионального регистра детей-реконвалесцентов ГУС нами проведен ретроспективный анализ историй болезней и клинико-параклинического обследования детей, перенесших ГУС, госпитализированных в отделение реанимации ГАУЗ «ОДКБ». Установлено, что за период с 2000 года по 2020 годы по данным госпитализированных случаев в Оренбургской области зарегистрировано 86 детей с гемолитико-уремическим синдромом в возрасте от 3 месяцев до 17 лет.

Выявлен ежегодный рост частоты ГУС у детей за период с 2011 года по 2014 год (с 3 случаев в год до 12), снижение заболеваемости за период с 2015 по 2020 гг (с 11 случаев в год до 4). (Рис. 3.1.1)

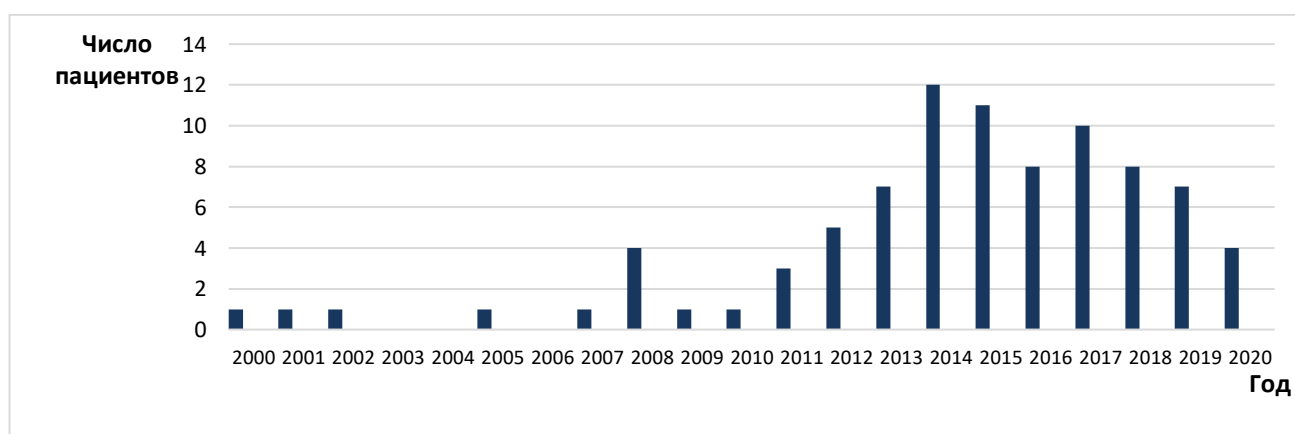


Рисунок 3.1.1. Ежегодная заболеваемость ГУС у детей Оренбургской области

Сезонность заболеваемости ГУС у детей Оренбургской области характеризовалась пиком заболеваемости в мае и июне (Рис. 3.1.2).

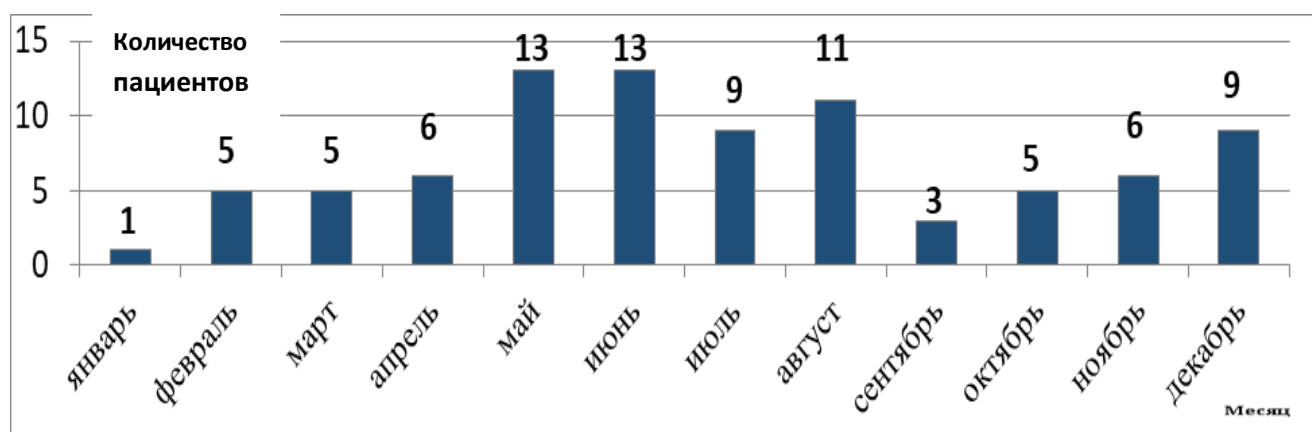


Рисунок 3.1.2. Сезонность заболеваемости ГУС у детей Оренбургской области

Выявлена неравномерность частоты ГУС в различных районах и городах Оренбургской области с преобладанием (55 %, $n=47$) городских жителей по сравнению с сельскими жителями (45%, $n=39$, $p<0,05$). Наибольшее количество заболевших проживали в г.Оренбурге и Оренбургском районе (38%, $n=33$), реже (12%, $n=10$) - в Ташлинском районе Оренбургской области ($p<0,05$).

При сравнительном анализе медико-биологического, генеологического анамнеза выявлена высокая частота (85%, $n=34$) факторов риска у детей-реконвалесцентов ГУС, у которых развились ХЗП. Доказано, что наследственная отягощенность по патологии почек у родственников в семьях этих детей встречалась в 47,4%; перинатальная патология: ранние и поздние гестозы беременности - в 68,1%, внутриутробная гипоксия плода на фоне угрозы прерывания беременности - в 55,4%, анемии беременной в – 32%, внутриутробная задержка развития плода - в 36,8%, гестационный пиелонефрит –в 24,8%, перенесенные ОРЗ беременной – 31,6%.

Создан региональный регистр детей с ГУС, по данным которого установлено, что в структуре ГУС у детей преобладал (96,5 %, $n=83$) типичный ГУС (STEC-ГУС). У 3 детей (3,5 %) верифицирован атипичный ГУС (аГУС). Среди заболевших ГУС ($n=86$) в Оренбургской области преобладали дети грудного ($n=10$, 11,6%) и раннего возраста ($n=59$, 68,6%) по сравнению с детьми дошкольного ($n=9$, 10,5%) и школьного ($n=8$, 9,3%) возраста ($p<0,05$). Средний возраст детей составил

2,54±0,29 лет. Мальчики составили 51,2% (n=44), девочки – 48,8 % (n=42) (p≥0,05) (Табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1. Возрастно-половая характеристика детей с гемолитико-уремическим синдромом

Исследуемый признак	Дети, перенесшие ГУС с ХЗП (n=38)		Дети, перенесшие ГУС без признаков ХБП (n=36)		Значимость различий p
	n	%	n	%	
Возраст					
До 1 года	4	10,5%	3	8,3%	p>0,05
1-3 года	29	76,3%	23	63,9%	p>0,05
3-7 лет	4	10,5%	5	13,9%	p>0,05
7-16 лет	1	2,7%	5	13,9%	p>0,05
Пол					
Мальчики	20	52,6%	19	52,8%	p>0,05
Девочки	18	47,4%	17	47,2%	p>0,05

Таким образом, за 20 летний период в Оренбургской области выявлен рост заболеваемости ГУС у детей в 2011-2014 гг, снижение частоты в 2015-2020гг. Установлено неравномерное распространение случаев ГУС у детей Оренбургской области и сезонность заболевания с ростом частоты ГУС в весенне-летний период.

В структуре ГУС у детей преобладал STEC-ГУС (96,5%) по сравнению с аГУС (3,5%). Заболевание развивалось преимущественно у детей грудного и раннего возраста без достоверных половых различий.

Созданный региональный регистр детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома позволяет персонафицированно проводить медицинское наблюдение пациентов и превентивные мероприятия детям с риском формирования хронических заболеваний почек.

3.2. Клинико-параклиническая характеристика детей с гемолитико-уремическим синдромом

Проведен ретроспективный анализ комплекса клинико-параклинических данных в остром периоде диарей-ассоциированного ГУС у детей и параметров комплексного клинико-параклинического обследования детей, перенесших ГУС ($n=74$) в динамике. Выявлены достоверные различия клинических, лабораторно-инструментальных показателей в группе детей, перенесших ГУС с развитием ХЗП и у детей с благоприятным исходом.

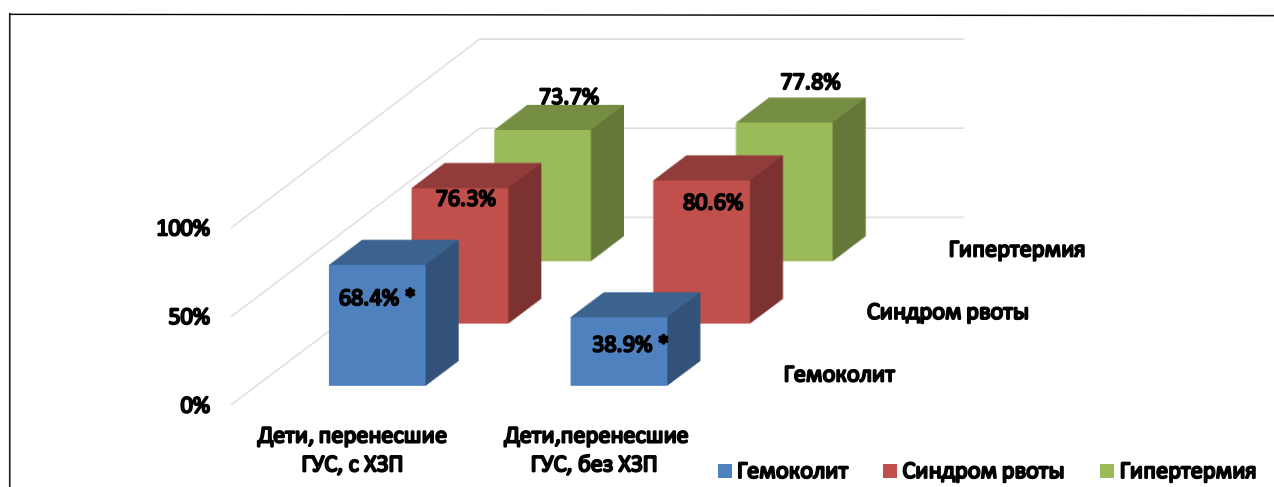
Установлено, что у детей, перенесших ГУС, продолжительность продромального периода составила $4,3 \pm 0,26$ суток: 1 группа- $4,21 \pm 0,33$; 2 группа- $4,41 \pm 0,43$, $p > 0,05$.

Выявлены различия клинических синдромов продромального периода ГУС в группе детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$). В клинике дебюта болезни у детей-реконвалесцентов ГУС с формированием ХЗП преобладал гемоколит (68,4%, $n=26$), против у детей- реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом (38,9%, $n=14$, $p < 0,05$), синдром рвоты (76,3%, $n=29$) в сочетании с гипертермией (73,7%, $n=26$). Особенностью клиники продромального периода ГУС у детей сравниваемых групп было достоверно более часто развитие синдрома гемоколита у реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП ($p < 0,05$) по сравнению с реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом (Табл. 3.2.1; Рис. 3.2.1).

**Таблица 3.2.1. Клиническая характеристика продромального периода
STEC-ГУС у детей**

Показатели	Дети, перенесшие ГУС, с ХЗП (n =38)	Дети, перенесших ГУС, без признаков ХЗП (n =36)	Значимость различий, p
Гемоколит	n =26 (68,4%)	n =14 (38,9%)	p<0,05*
Синдром рвоты	n =29 (76,3%)	n =29 (80,6%)	p>0,05
Повышение температуры тела	n =26 (73,7%)	n =28 (77,8%)	p>0,05

Примечание * - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без признаков ХЗП при $p < 0,05$



**Рисунок 3.2.1. Клиническая характеристика продромального периода
типичного ГУС у детей**

Примечание * - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без ХЗП при $p < 0,05$

В остром периоде ГУС у всех детей (100% случаев) клинические синдромы характеризовались наличием неиммунной гемолитической анемии (гемоглобин в 1 группе - $74,07 \pm 3,56$ г/л, во 2 группе - $79,67 \pm 3,82$ г/л), тромбоцитопении

(1 группа- $92,07 \pm 7,8 \cdot 10^9/\text{л}$, 2 группа- $94,25 \pm 9,08 \cdot 10^9/\text{л}$), острым почечным повреждением, высоким уровнем лейкоцитоза в крови ($19,2 \pm 2,86$ и $19,7 \pm 1,87 \cdot 10^9/\text{л}$) (Табл. 3.2.2).

**Таблица 3.2.2. Показатели периферической крови у детей
в остром периоде STEC-ГУС**

Показатели	Дети, перенесшие ГУС, с ХЗП (n =38), $M \pm m$	Дети, перенесшие ГУС, без признаков ХЗП (n =36), $M \pm m$	Значимость различий, p
Тромбоциты при поступлении в диализный центр, среднее значение, $10^9/\text{л}$	$92,07 \pm 7,8$	$94,25 \pm 9,08$	$p > 0,05$
Гемоглобин при поступлении в диализный центр, среднее значение, г\л	$74,07 \pm 3,56$	$79,67 \pm 3,82$	$p > 0,05$
Лейкоциты при поступлении в диализный центр, среднее значение, $10^9/\text{л}$	$19,2 \pm 2,86$	$19,7 \pm 1,87$	$p > 0,05$

Примечание * - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без ХЗП при $p < 0,05$

Комплексный анализ клинико-параклинических, структурно-функциональных показателей почек и состояния внутривисцеральной гемодинамики у детей с ГУС в остром периоде заболевания выявил достоверные различия этих параметров в группе детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП по сравнению

с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$). Синдром анурии достоверно чаще развивался у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом (60,5%, $n=23$ и 36,1%, $n=13$, соответственно, $p < 0,05$), тогда как достоверных различий по длительности синдрома анурии не выявлено (Табл. 3.2.3).

**Таблица 3.2.3. Длительность анурии, олигурии острого периода
СТЕС-ГУС у детей**

Показатели	Дети, перенесшие ГУС, с ХЗП ($n = 38$)	Дети, перенесшие ГУС, без признаков ХЗП ($n = 36$)	Значимость различий, p
Анурия			
До 7 суток	18,4%($n = 7$)	8,3%($n = 3$)	$p > 0,05$
8-14 суток	31,5%($n = 12$)	13,9%($n = 5$)	$p > 0,05$
15-21 день	5,3%($n = 2$)	13,9%($n = 5$)	$p > 0,05$
22-28 суток	5,3%($n = 2$)	$n = 0$	$p > 0,05$
Средняя продолжительность анурии, сутки $M \pm m$	$13,7 \pm 1,28$	$15,08 \pm 1,55$	$p > 0,05$
Олигурия			
До 7 суток	21%($n = 8$)	44,4%($n = 16$)	$p > 0,05$
8-14 суток	7,9%($n = 3$)	19,4%($n = 7$)	$p > 0,05$
15-21 день	5,3%($n = 2$)	$n = 0$	$p > 0,05$
22-28 суток	5,3%($n = 2$)	$n = 0$	$p > 0,05$
Средняя продолжительность олигурии, сутки $M \pm m$	$13,07 \pm 2,03$	$9,13 \pm 0,69$	$p > 0,05$

Уровень креатинина крови был достоверно выше у реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП ($299,62 \pm 27,25$ мкмоль/л) по сравнению с группой реконвалесцентов ГУС без признаков ХЗП ($217,31 \pm 22,52$ мкмоль/л, $p < 0,05$) (Табл. 3.2.4).

Таблица 3.2.4. Биохимические и иммунологические показатели крови в остром периоде STEC-ГУС у детей

Показатели крови	Дети, перенесшие ГУС, с ХЗП (n =38), $M \pm m$	Дети, перенесшие ГУС, без признаков ХЗП (n =36), $M \pm m$	Значимость различий, p
Креатинин, мкмоль/л	$299,62 \pm 27,25$	$217,31 \pm 22,52$	$p < 0,05^*$
Мочевина, ммоль/л	$29,72 \pm 2,52$	$24,68 \pm 2,89$	$p > 0,05$
ЛДГ, Е/л	$3623,28 \pm 522,5$	$2726,14 \pm 287,45$	$p < 0,05^*$
АлАТ, Е/л	$108,19 \pm 21,56$	$61,81 \pm 6,39$	$p < 0,05^*$
АсАТ, Е/л	$106,6 \pm 20,98$	$108,93 \pm 11,01$	$p > 0,05$
Билирубин общий, мкмоль/л	$14,84 \pm 0,57$	$25,62 \pm 3,38$	$p < 0,05^*$
С3 компонент системы комплемента, г/л	$0,73 \pm 0,01$	$0,89 \pm 0,04$	$p < 0,05^*$
С4 компонент системы комплемента, г/л	$0,15 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,01$	$p > 0,05$

Примечание * - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без ХЗП при $p < 0,05$

53 детям с ГУС (71,6%) была показана заместительная почечная терапия (ЗПТ) в остром периоде при ОПП. У 28,4% (n=21) пациентов ОПП купировалось консервативными методами лечения. При этом детям, которые сформировали ХЗП достоверно чаще 84,2% (n=32) была показана заместительная почечная терапия по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом 58,3% (n=21) ($p<0,05$).

В остром периоде ГУС выявлены изменения эхографических показателей структурного состояния почек в виде повышения эхогенности паренхимы, увеличения размеров почек у 42% (n=16) и нарушения показателей внутривисочечной гемодинамики с отсутствием кровотока во внутривисочечных артериях как у 55,3% (n=21) детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП так и детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом (соответственно 29%, n=10; 30,6%, n=11), ($p>0,05$).

Анализ биохимических и иммунологических показателей крови в остром периоде ГУС выявил достоверные различия этих параметров в группе детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p<0,05$): установлен достоверно более высокий уровень фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) крови у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП ($3623,28\pm522,5$ Е\л) по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($2726,14\pm287,45$ Е\л, $p<0,05$). При этом уровень С3 комплемента у детей -реконвалесцентов ГУС с ХЗП был достоверно ниже ($0,73\pm0,01$ г\л) по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($0,89\pm0,04$ г\л, $p<0,001$), что свидетельствует об активации альтернативного пути системы комплемента и его патогенетической роли в развитии STEC-ГУС (С.В. Байко, 2016). Достоверных различий среднего уровня С4 комплемента не установлено ($p>0,05$) (Табл. 3.2.4; Рис. 3.2.2).

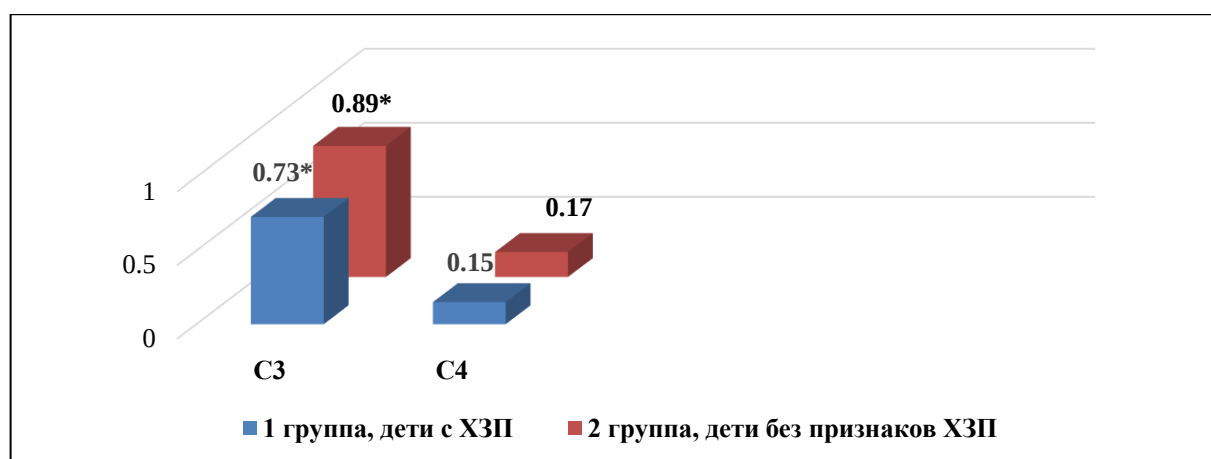


Рисунок 3.2.2. Сравнительная характеристика уровня C3, C4 компонентов системы комплемента в крови в остром периоде STEC-ГУС у детей

*Примечание ** - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без признаков ХЗП при ($p < 0,05$)

При анализе клинических, структурно-функциональных симптомов поражения желудочно-кишечного тракта в остром периоде ГУС установлено, что у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП имелись поражение кишечника (100%, $n=38$), достоверно более выраженные функциональные изменения печени в виде повышения уровня ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ) ($108,19 \pm 21,56$ Е/л) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) ($106,6 \pm 20,98$ Е/л) (Табл. 3.2.4), изменения эхографических показателей структурного состояния печени в сочетании со структурными изменениями поджелудочной железы в виде увеличение размеров и нарушения эхогенности паренхимы по данным УЗИ (23,7%, $n=9$), нарушением функции поджелудочной железы в виде гипергликемии (5,3%, $n=2$). Тогда как, у детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом симптомы поражения желудочно-кишечного тракта в остром периоде заболевания встречались достоверно реже и были умеренно выражены в виде преимущественно функциональных нарушений кишечника, печени с повышением уровня ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ) ($61,81 \pm 6,39$ Е/л) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) ($108,93 \pm 11,01$ Е/л) (Табл. 3.2.4), реактивных изменений поджелудочной железы в виде увеличение размеров и нарушения эхогенности паренхимы по данным УЗИ (19,4%, $n=7$).

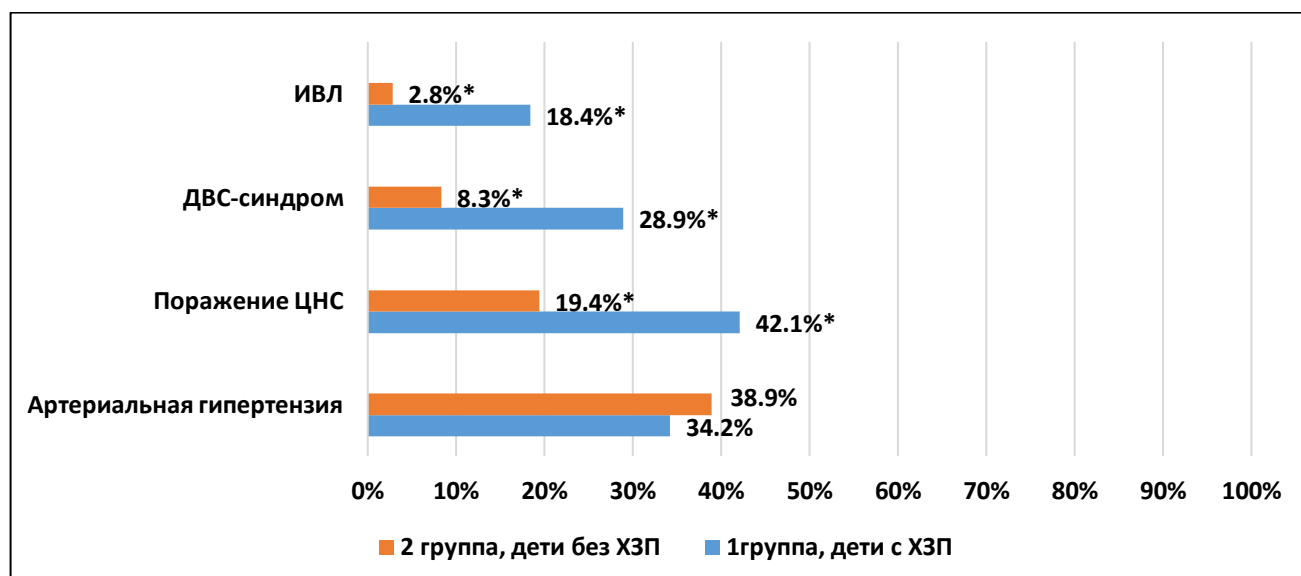
Таким образом, нами выявлены достоверные различия параметров поражения желудочно-кишечного тракта при ГУС у детей в остром периоде заболевания в группе детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p<0,05$): достоверно чаще отмечалось поражение кишечника, печени и поджелудочной железы у реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП по сравнению с реконвалесцентами ГУС с благоприятным ($p<0,05$).

При сравнительном анализе клинических симптомов поражения системы гемостаза, сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной систем у детей в остром периоде ГУС выявлены достоверные различия показателей в сравниваемых группах ($p<0,05$). У реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП достоверно чаще отмечались нарушения системы гемостаза с развитием ДВС-синдрома (28,9%, $n=11$ детей), повышение уровня активированного частичного тромбопластинового времени ($39,97\pm 2,94$ секунд) и Д-димера ($1,24\pm 0,26$ мкг\мл) в сочетании с поражением сердечно-сосудистой системы и развитием артериальной гипертензии (34,2%, $n=13$); патологии центральной нервной системы в виде нарушения сознания (26,3%, $n=10$), судорожного синдрома (31,6%, $n=12$); дыхательной системы с развитием дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких (18,4%, $n=7$) (Табл.3.2.5; Рис 3.2.3).

При этом у детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом эти симптомы отмечались достоверно реже: ДВС-синдром у 8,3% ($n=3$) детей ($p<0,05$), повышение уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) ($30,16\pm 1,52$ секунд) и Д-димера ($0,67\pm 0,03$ мкг\мл) ($p<0,05$); изменения центральной нервной системы в виде нарушение сознания у 8,3% ($n=3$) детей, судорожного синдрома у 11,1% ($n=4$) пациентов ($p<0,05$); дыхательная недостаточность, требующая проведения искусственной вентиляции легких (2,8%, $n=1$, $p<0,05$). Поражение сердечно-сосудистой системы с развитием артериальной гипертензии выявлено у 14 детей (38,9%) (Табл.3.2.5; Рис 3.2.3).

**Таблица 3.2.5. Характеристика экстраренальных проявлений
в остром периоде STEC-ГУС у детей**

Показатели	Дети, перенесшие ГУС, с ХЗП (n=38)	Дети, перенесшие ГУС, без ХЗП (n =36)	Значимость различий, p
Артериальная гипертензия	34,2%, n=13	38,9%, n=14	$p>0,05$
ДВС-синдром	28,9%, n =11	8,3%, n =3	$p<0,05^*$
Судорожный синдром	31,6%, n =12	11,1%, n =4	$p<0,05^*$
Нарушение сознания	26,3%, n =10	8,3%, n =3	$p<0,05^*$
ИВЛ	18,4%, n =7	2,8%, n =1	$p<0,05^*$
ОНМК	5,3%, n =2	2,8%, n =1	$p>0,05$



**Рисунок 3.2.3. Характеристика экстраренальных проявлений
в остром периоде STEC-ГУС у детей**

*Примечание ** - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без ХЗП при $p < 0,05$

Таким образом, у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП достоверно чаще отмечалось полиорганное поражение: системы гемостаза, центральной нервной и дыхательной систем по сравнению с реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$). У детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП достоверно чаще выявлялось повышение уровня активированного частичного тромбопластинового времени и Д-димера, развитие ДВС-синдрома, нарушение сознания, судорожного синдрома, тяжелой дыхательной недостаточности по сравнению с реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$) (Табл. 3.2.6).

Таблица 3.2.6. Характеристики свертывающей системы крови острого периода STEC-ГУС у детей

Показатели	Дети, перенесшие ГУС, с ХЗП (n =38), $M \pm m$	Дети, перенесшие ГУС, без ХЗП (n =36) , $M \pm m$	Значимость различий, p
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	39,97 $\pm$ 2,94	30,16 $\pm$ 1,52	$p < 0,05^*$
Фибриноген, г	2,72 $\pm$ 0,17	3,03 $\pm$ 0,24	$p > 0,05$
Д-димер, мкг\мл	1,24 $\pm$ 0,26	0,67 $\pm$ 0,03	$p < 0,05^*$

Примечание * - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без ХЗП при $p < 0,05$

Нами установлены достоверные различия частоты встречаемости клинико-лабораторных показателей поражения почек у детей, перенесшие ГУС с ХЗП по сравнению с реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом. Клиническими особенностями ГУС у детей с исходом в ХЗП является полиорганное поражение системы гемостаза (повышение Д-димера и увеличение активированного

частичного тромбопластинового времени); почек с развитием синдрома анурии, требующей проведения заместительной почечной терапии; центральной нервной системы в сочетании с экстраренальными проявлениями острого периода и сочетанным поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем с поражением желудочно-кишечного тракта и вовлечением в патологический процесс кишечника с развитием гемоколита; печени и поджелудочной железы с нарушением структурных и функциональных показателей (гипергликемия, повышение фермента аланинаминотрансферазы).

3.3. Исходы гемолитико-уремического синдрома у детей

При проспективном наблюдении детей, перенесших ГУС, с оценкой в динамике параметров структурного и функционального состояния почек выявлены достоверные различия показателей в сравниваемых группах ($p < 0,05$). У детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом не выявлено статистически значимых отличий показателей внутрпочечной гемодинамики, уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ), тубулярной функции, микроальбуминурии по сравнению с контрольной группой условно здоровых детей ($p > 0,05$) (Табл.3.3.1).

Таблица 3.3.1. Функциональное состояния почек у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром

Показатели	Реконвалесценты ГУС с ХЗП (n =38)	Реконвалесценты ГУС без признаков ХЗП (n=36)	Контрольная группа (n=30)
СКФ, мл/мин	87,68±5,54 *	123,35±1,53*	120,2±2,8
МАУ, мг/л	0,046±0,005*	0,01±0,001*	0,01±0,001
Снижение ацидогенеза	83% (n=32)*	11,1% (n=4) *	3% (n=1)
Снижение экскреции аммиака	87% (n=33)*	6% (n=2) *	-
Снижение уровня канальцевой реабсорбции	79% (n=30)*	8% (n=3) *	-
Снижение концентрационной функции	70% (n=27)*	4% (n=1) *	-
Гипераминоацидурия	100% (n=38) *	4% (n=1) *	-

Примечание * - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без признаков ХЗП при ($p < 0,05$)

При этом у детей-реконвалесцентов ГУС с исходов в ХЗП имелось стойкое снижение показателей систолической (V_s) ($20 \pm 0,68$ мм\сек) и диастолической (V_d) ($6,64 \pm 0,39$ мм\сек) скорости кровотока (Рис. 3.3.1), тубулярная дисфункция (100%, $n=38$) в виде снижения ацидогенеза (83%, $n=32$), экскреции аммиака (87%, $n=33$), уровня канальцевой реабсорбции (79%, $n=30$), концентрационной функции (70%, $n=27$), гипераминоацидурии (100%, $n=38$), повышения уровня микроальбуминурии ($0,046 \pm 0,005$ г\л), снижение СКФ ($87,68 \pm 5,54$ мл\мин) за счет детей с ХБП (Табл.3.3.1; Рис. 3.3.2).

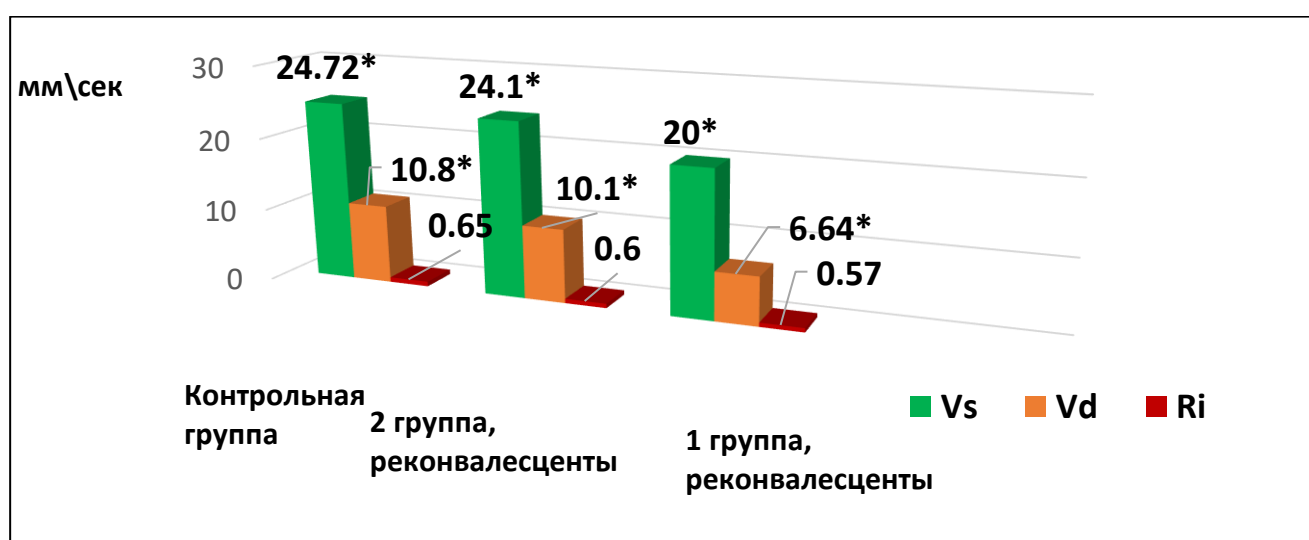


Рисунок 3.3.1. Сравнительная характеристика показателей внутрипочечной гемодинамики у реконвалесцентов ГУС

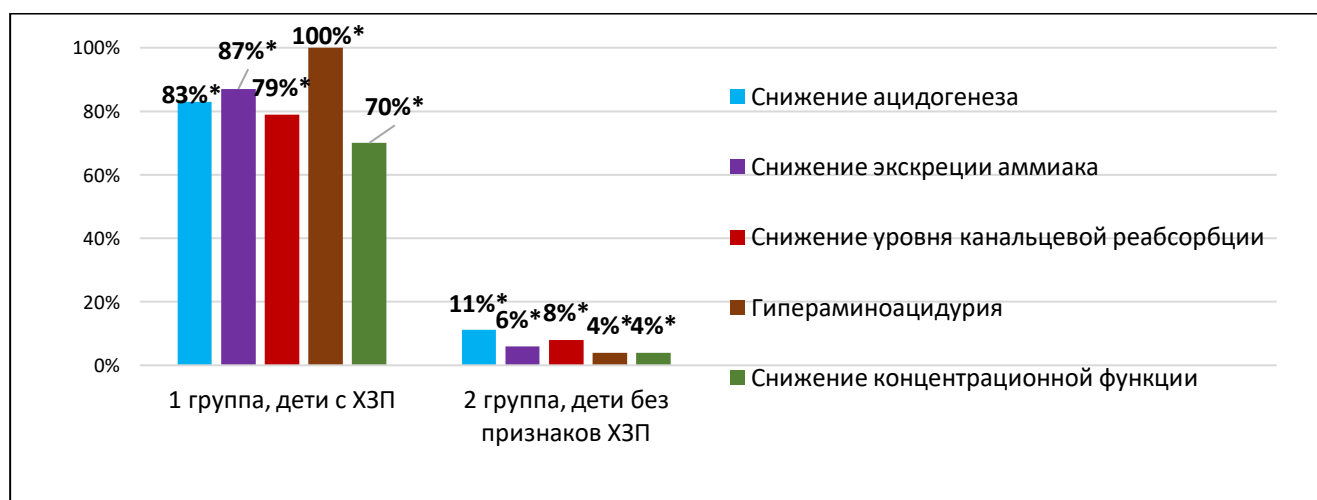


Рисунок 3.3.2. Сравнительная характеристика показателей тубулярной функции у детей-реконвалесцентов ГУС

При сравнительном анализе в динамике через 1 год после выписки установлено, что у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом достоверно выше был уровень микроальбуминурии, достоверно ниже показатели СКФ ($p < 0,05$).

Установлена обратная корреляционная взаимосвязь уровня МАУ с показателями СКФ и показателями систолической (V_s) и диастолической (V_d) скорости кровотока. Так, у реконвалесцентов ГУС с ХЗП увеличение уровня МАУ ассоциирует с снижением СКФ и показателями V_s и V_d ($r = -0,697$; $r = -0,41$; $r = -0,396$). Установленная взаимосвязь МАУ с изменением СКФ и снижением внутрипочечного кровотока позволяет рассматривать данные нарушения как предикторы почечного повреждения у детей-реконвалесцентов ГУС, потенцирующих нарушение функции эндотелия, которые способствуют формированию нефросклероза.

Ретроспективный анализ исходов ГУС у 86 детей показал, что за период 2000-2020 годы в Оренбургской области умерло 10 детей (11,6%) в том числе 1 с атипичным ГУС. Случаи смерти в дебюте заболевания связаны с развившейся полиорганной недостаточностью, случаями поздней госпитализации в диализный центр.

К моменту выписки детей из диализного центра восстановление функции почек отмечалось у 45,4% детей ($n=39$). Установлено, что на момент выписки из стационара у всех 100% детей нормализовался уровень тромбоцитов, у 31,4% детей ($n=27$) сохранялся анемический синдром легкой и средней степени тяжести.

При проспективном наблюдении детей, перенесших ГУС в динамике в течении 3 лет и комплексном анализе клинико-параклинических, структурно-функциональных параметров состояния почек установлено, что из 39 детей, у которых при выписке не была нарушена функция почек, только 36 детей (41,9%) не имеют признаков поражения почек и наблюдаются с диагнозом реконвалесцент ГУС. Тогда как у 46,5% ($n=38$) детей-реконвалесцентов ГУС в первые 1-3 года после дебюта заболевания выявлена хроническая патология почек (Рис. 3.3.3).



Рисунок 3.3.3. Исходы гемолитико-уремического синдрома у детей

В структуре хронической патологии почек у детей-реконвалесцентов ГУС преобладает 46,3% (n=18) ТИБП, ассоциированная с ГУС, протекающая с изолированным мочевым синдромом (гематурия, сочетание гематурии с микропротеинурией); в 19,5% (n=7) выявлена изолированная протеинурия пренефротического типа; у 34,2% (n=13) детей верифицирована ХБП.

По результатам суточного мониторингирования артериального давления и сопоставления показателей систолического и диастолического артериального давления установлены достоверные различия частоты артериальной гипертензии в сравниваемых группах детей: достоверно чаще артериальная гипертензия диагностирована у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП (47,4%, n=18) по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом 2,8% (n=1) ($p<0,05$), что свидетельствует о роли АГ как патогенетического механизма повреждения почек у детей, перенесших ГУС (Рис. 3.3.4).

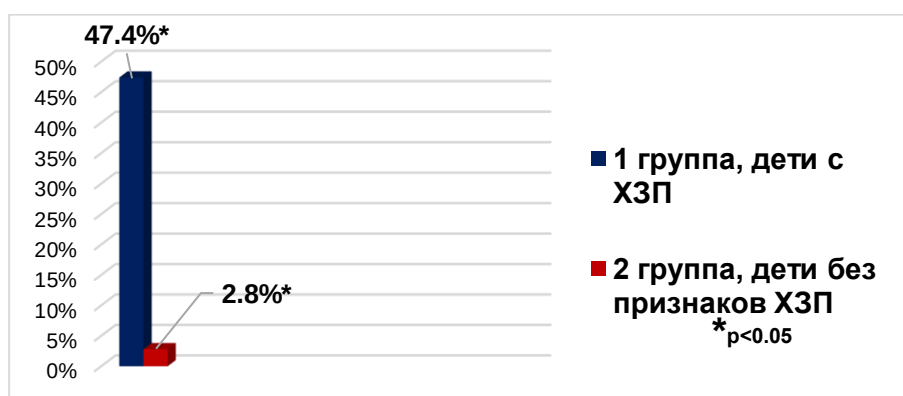


Рисунок 3.3.4. Сравнительная характеристика частоты артериальной гипертензии у детей-реконвалесцентов ГУС

Таким образом, для детей, перенесших ГУС с исходом в хронические заболевания почек, характерно снижение показателей внутривисочечной гемодинамики, повышение артериального давления, уровня микроальбуминурии, снижение скорости клубочковой фильтрации и тубулярная дисфункция.

Нами установлено, что благоприятный исход ГУС имеют 41,9% детей. У 46,5% детей-реконвалесцентов ГУС сформировались ХЗП с преобладанием ТИБП. Из них у 34,2% детей развилось ХБП. Летальный исход за период с 2000-2020 гг составил 11,6% (10 детей с ГУС).

Проведена сравнительная оценка информативности анамнестических, клиничко-параклинических данных, определяемых с использованием меры Кульбака (определено 11 информативных признака). На данном этапе работы разработана таблица формирования групп риска по ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС, основанная на интегральной оценке комплекса информативных признаков, характеризующих состояние ребенка. Разработка таблицы включала следующие этапы: предварительный отбор анамнестических и клиничко-параклинических критериев, по которым достоверно отличались группы детей-реконвалесцентов ГУС с формированием ХЗП и благоприятным исходом; оценка степени информативности (I, усл.ед.) этих признаков по формуле Кульбака; расчет диагностических коэффициентов (ДК, балл) для принятых градаций признака; апробация алгоритма на собственном материале путем вычисления суммы ДК для каждого ребенка и ее сравнения с заданными прогностическими пороговыми; определение эффективности алгоритма (доля правильных прогнозов). При разработке таблицы формирования групп риска по ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС был применен метод последовательного анализа А. Вальда. Для составления диагностической таблицы были определены информативность и диагностический коэффициент (ДК) наличия или отсутствия выбранных признаков у детей-реконвалесцентов ГУС с формированием ХЗП и благоприятным исходом. Прогностическую значимость имела сумма баллов ДК – индекс течения заболевания. В результате проведенного анализа информативные признаки разделены на 3 блока: 1 – анамнестические; 2 – клинические в дебюте ГУС;

3-клинико-параклинические у детей –реконвалесцентов ГУС через 1-3 года после выписки из стационара. В 1 блоке, характеризующем анамнестические данные, наибольшей информативностью обладали сведения: хроническая внутриутробная гипоксия плода и задержка внутриутробного развития, гестационный пиелонефрит матери; патология беременности (анемия, респираторные инфекции беременной); заболевание почек в семье. Во 2 блоке наибольшей прогностической информативностью обладали: длительность анурии более 7 суток; синдром гемоколита; в 3 блоке - наличие артериальной гипертензии, изменение показателей внутривисочной гемодинамики и функционального состояния почек (ацидо- и аммонифоногенеза, концентрационной функции), наличие протеинурии (Табл. 3.3.2).

Таблица 3.3.2. Критерии формирования групп риска по ХЗП у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома

Наименование признака	Диагностический коэффициент (в баллах)	
	ДК+	ДК-
Анамнестические признаки		
1.Заболевание почек в семье	1,9	- 1,7
2.Гестационный пиелонефрит	2,1	-2,0
3. Хроническая гипоксия плода, ЗВУР	2,2	-2,0
4. Патология в период настоящей беременности	2,1	-1,5
Клинические признаки в дебюте ГУС		
5.Гемоколит	3,6	-1,9
6.Длительность анурии более 7 суток	4,5	-2,1
Клинико-параклинические признаки у детей-реконвалесцентов ГУС через 1-3 года после выписки		
7.Нарушение внутривисочной гемодинамики	2,5	-1,6
8. Артериальная гипертензия	2,1	-1,4
9. МАУ	2,3	-1,2
10. Нарушение ацидо-аммонифоногенеза	2,3	-2,2
11. Нарушение концентрационной способности почек	1,4	-1,2

При индексе менее +13 баллов – меньшая вероятность формирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС; при индексе + 13 баллов и более отмечена высокая вероятность формирования ХЗП (вероятность более 85%). Наличие + 13 баллов позволяет отнести детей-реконвалесцентов ГУС к группе риска по ХЗП и требует проведения специального обследования с оценкой уровня эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи (uNGAL).

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ: ЭНДОТЕЛИНА-1 КРОВИ, ЦИСТАТИНА С КРОВИ И МОЧИ, ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, ЭКСКРЕТИРУЕМОГО С МОЧОЙ, ФАКТОРА ADAMTS-13 У ДЕТЕЙ-РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

4.1. Эндотелин-1 крови, цистатин С крови и мочи, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, экскретируемый с мочой, фактор ADAMTS-13 у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома

При анализе патогенетических маркеров: эндотелина-1 крови, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, экскретируемого с мочой (uNGAL), антитромботического фактора ADAMTS-13 у детей, перенесших ГУС, установлены достоверные различия изучаемых параметров у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП по сравнению с контрольной группой условно здоровых детей и детей группы сравнения ($p < 0,05$) (Табл. 4.1.1).

У детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП выявлено статистически значимое повышение: эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL); снижение протромбогенного фактора ADAMTS-13 по сравнению с реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$), у которых отклонения этих параметров были достоверно ниже.

Таблица 4.1.1. Сравнительная характеристика эндотелина-1 крови, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, экскретируемого с мочой (uNGAL), фактора ADAMTS-13 у детей, перенесших ГУС

Показатели	Реконвалесценты ГУС с ХЗП (n =38) M±m	Реконвалесценты ГУС без признаков ХЗП (n =36) M±m	Контрольная группа детей (n=30) M±m
Концентрация в крови			
Эндотелин-1, пг/мл	167,77±13,08*	68,15±7,26*	26,8±3,7*
Цистатин С крови, нг/мл	20974,21±1772,56*	11757,55±639*	5250±119*
ADAMTS-13, нг/мл	159,73±10,91*	284,24±45,92*	350±37*
Концентрация в моче			
Цистатин С , нг/мл	152,72±21,19 *	91,79± 1,21*	85,1±0,9*
uNGAL, нг/мл	5,23±0,79*	2,5±0,12 *	1,29±0,33*

***Примечание** * - статистически значимые различия при сравнении показателей в группах детей, перенесших ГУС, с формированием ХЗП и без признаков ХЗП при $p < 0,05$*

Сравнительный анализ экскреции с мочой липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, выявил достоверные различия этого показателя у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$) (Рис. 4.1.1).

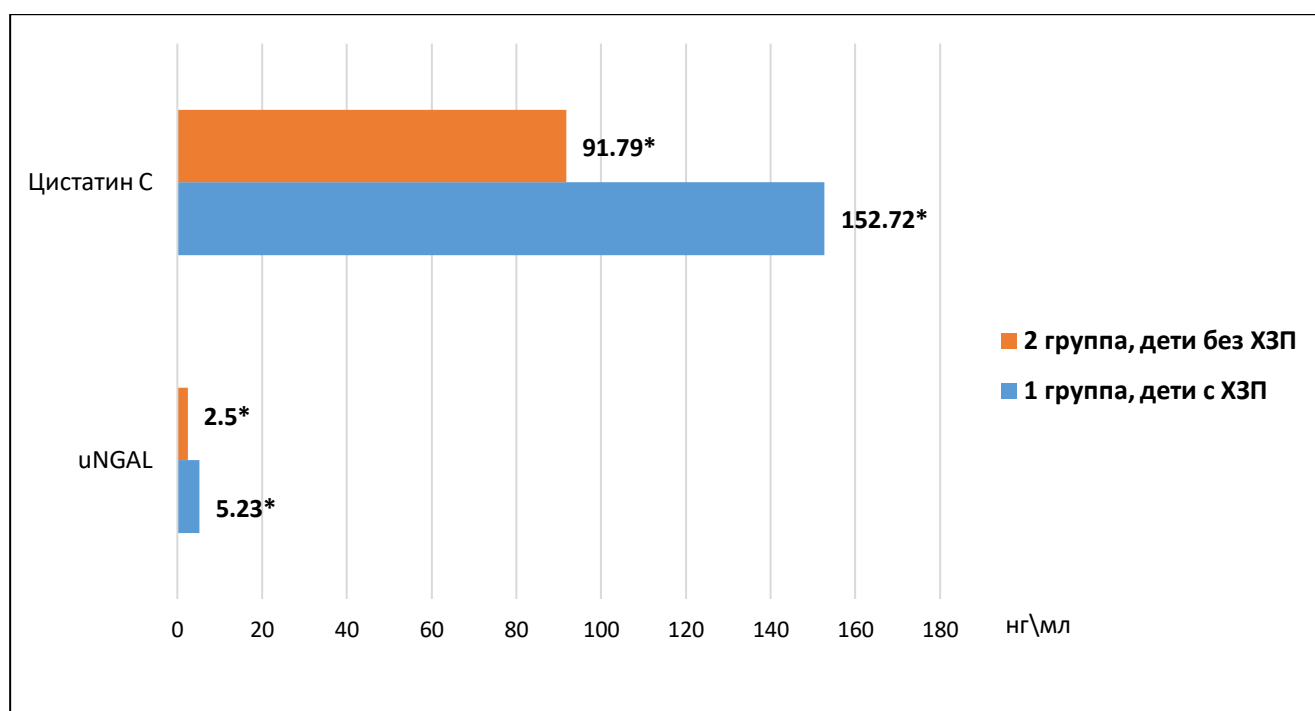


Рисунок 4.1.1. Сравнительная характеристика уровня цистатина С, uNGAL в моче у детей, перенесших ГУС

*Примечание ** - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без ХЗП при $p < 0,05$

Выявлено достоверное увеличение уровня цистатина С мочи у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$) (Рис4.1.1).

Эндотелин-1- мощный фактор вазоконстрикции, играет важную роль в регуляции почечного кровотока, снижении скорости клубочковой фильтрации и процессах склерозирования паренхимы почек. При оценке показателя эндотелина-1 в крови пациентов, перенесших ГУС, выявлено, что его уровень достоверно выше у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС без признаков ХЗП ($p < 0,05$) (Рис.4.1.2).

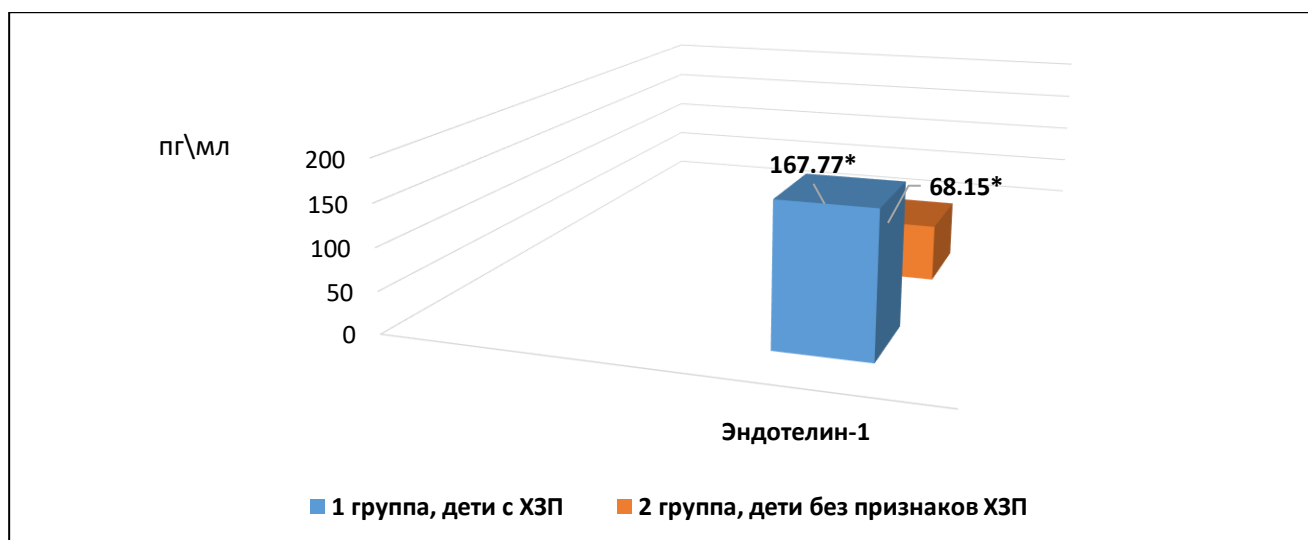


Рисунок 4.1.2. Сравнительная характеристика уровня эндотелина-1 в крови у детей, перенесших ГУС

*Примечание ** - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без ХЗП при $p < 0,05$

Уровень цистатина С сыворотки достоверно выше у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$) (Рис.4.1.3).

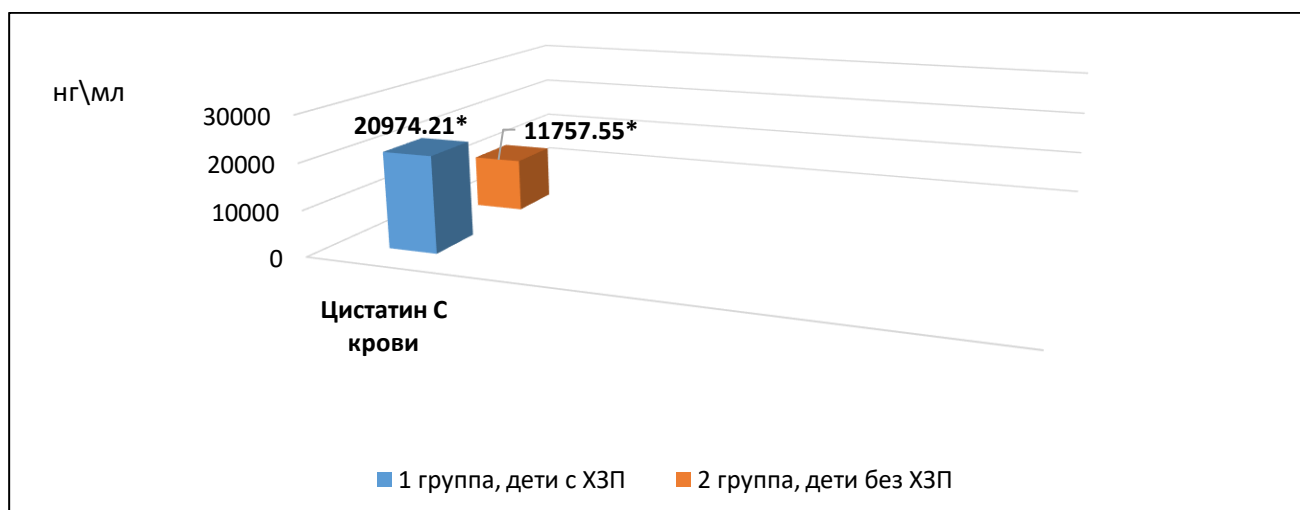


Рисунок 4.1.3. Сравнительная характеристика уровня цистатина С в крови у детей, перенесших ГУС

*Примечание ** - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без признаков ХЗП при $p < 0,05$

При анализе уровня антитромботического фактора ADAMTS-13 у детей, перенесших ГУС, выявлено снижение уровня протеазы в крови по сравнению с

контрольной группой детей ($p < 0,05$). При этом уровень ADAMTS-13 у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП достоверно ниже по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$) (Рис. 4.1.4).

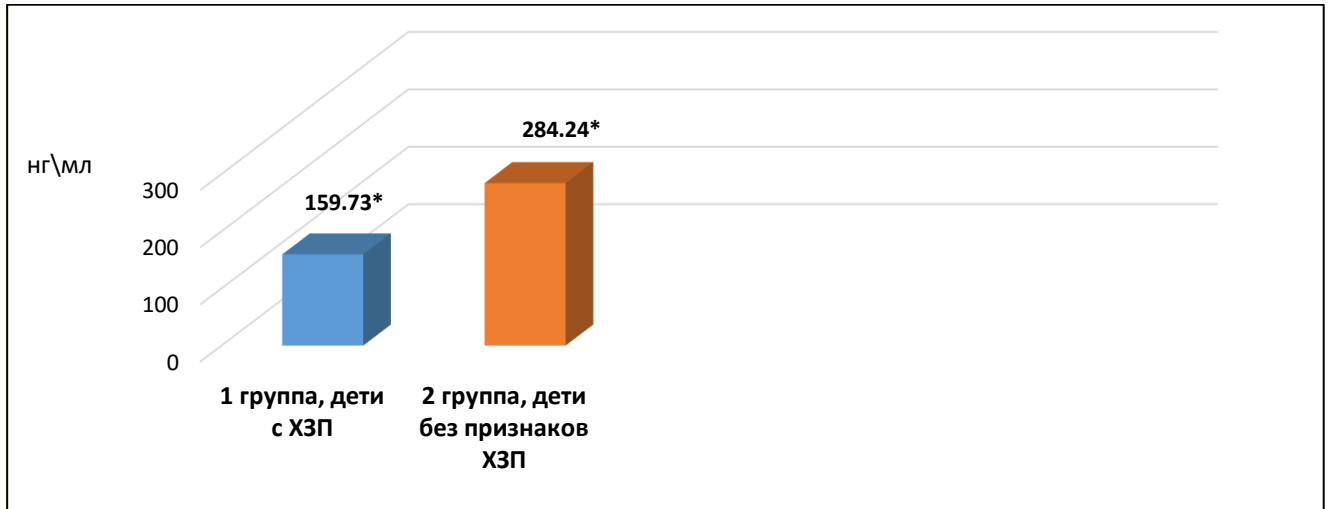


Рисунок 4.1.4. Сравнительная характеристика уровня ADAMTS-13 в крови у детей, перенесших ГУС

*Примечание ** - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с ХЗП и без признаков ХЗП при $p < 0,05$

Доказано, что уровень эндотелина-1 крови, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, экскретируемого с мочой (uNGAL), антитромботического фактора ADAMTS-13 достоверно отличаются по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом. Концентрация эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи достоверно выше у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$).

Таким образом, разнотипные изменения эндотелина-1 крови, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов экскретируемого с мочой (uNGAL), антитромботического фактора ADAMTS-13 у детей с различными исходами гемолитико-уремического синдрома доказывают их патогенетическую роль при хронической патологии почек у детей-реконвалесцентов ГУС.

4.2. Взаимосвязь клинико-параклинических показателей с эндотелином-1 крови, цистатином С крови и мочи, липокалином, ассоциированным с желатиназой нейтрофилов, мочи у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома

Для выявления маркеров поражения почек и разработки алгоритма прогнозирования исходов ГУС у детей проведен корреляционный анализ комплекса клинико-параклинических показателей (внутрипочечной гемодинамики, артериальной гипертензии, СКФ, МАУ) с уровнем эндотелина-1, цистатина С мочи и крови, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов экскретируемого с мочой (uNGAL).

Выявлена обратная корреляционная связь МАУ, эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL с показателями скорости клубочковой фильтрации у детей, перенесших ГУС (Табл. 4.2.1).

Таблица 4.2.1. Взаимосвязь МАУ, эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL с показателями скорости клубочковой фильтрации у детей, перенесших ГУС

	Фактор	МАУ	ЭТ-1	uNGAL	Цистатин С крови	Цистатин С мочи
Реконвалесценты ГУС	СКФ	-0,783*	-0,819*	-0,472*	-0,788*	-0,663*

*Примечание ** - статистически значимые различия при сравнении показателей в группах детей, перенесших ГУС, с формированием ХЗП и без признаков ХЗП при $p < 0,05$

Доказано, что снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциирует с повышением уровня МАУ (Рис.4.2.1).

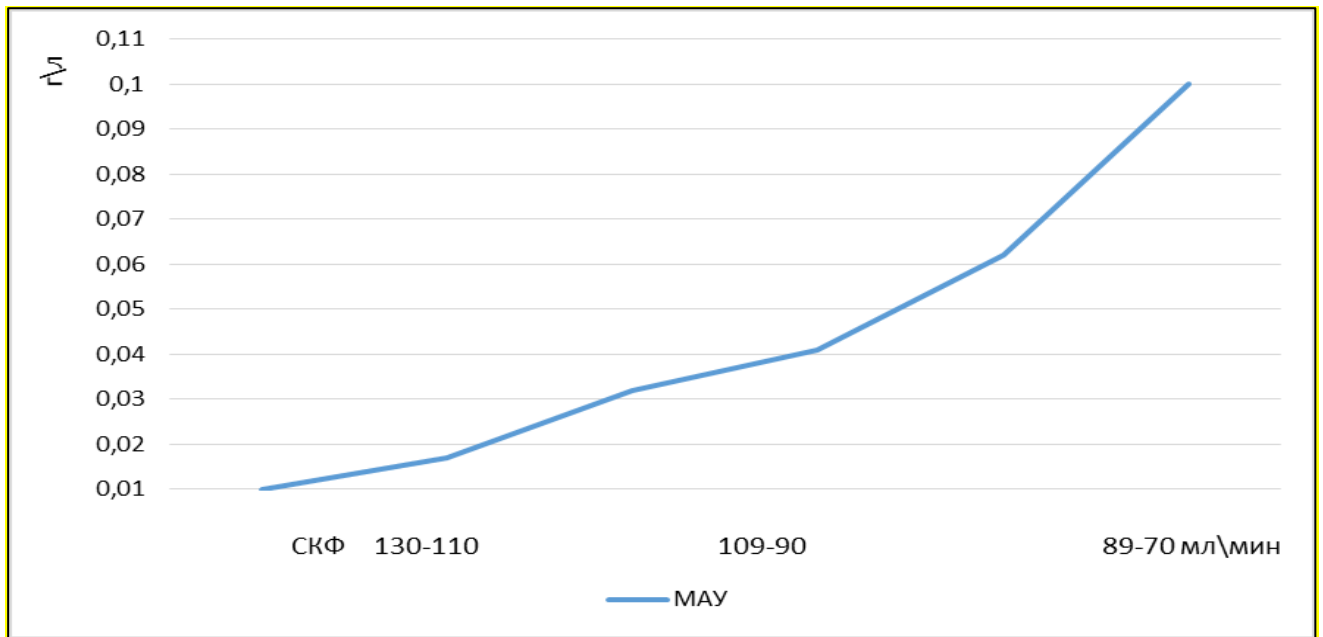


Рисунок 4.2.1. Взаимосвязь СКФ и МАУ у детей, перенесших ГУС

Установлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциирует с повышением уровня эндотелина-1 крови (Рис.4.2.2).

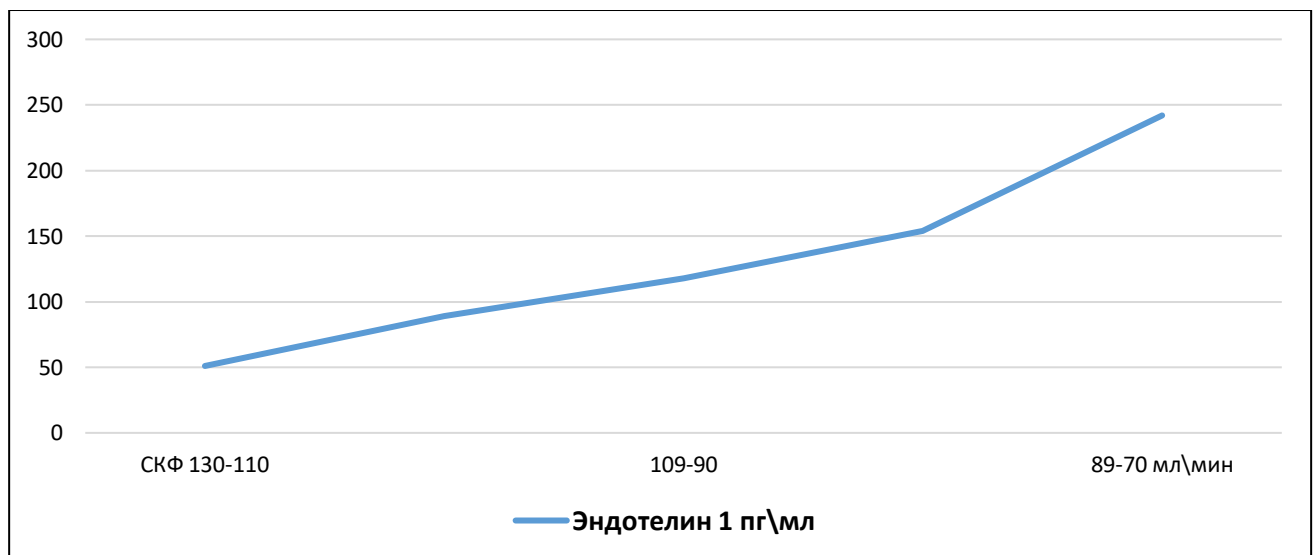


Рисунок 4.2.2. Взаимосвязь СКФ и уровня эндотелина-1 у детей, перенесших ГУС

Доказано, что снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциирует с повышением уровня мочевого экскреции uNGAL (Рис.4.2.3).

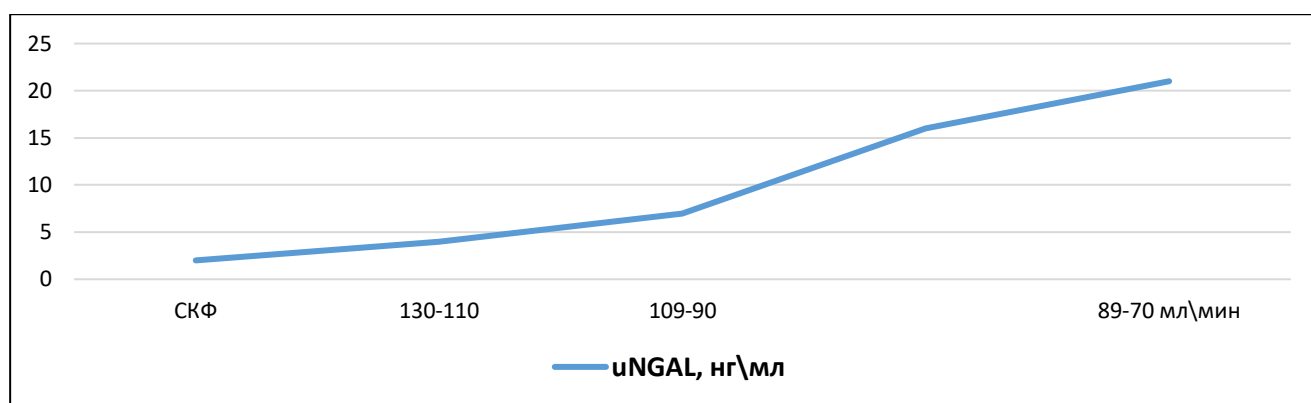


Рисунок 4.2.3. Взаимосвязь uNGAL и СКФ у детей, перенесших ГУС

Доказано, что снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциирует с повышением уровня цистатина С крови (Рис.4.2.4) и повышением уровня цистатина С мочи (Рис.4.2.5) ($p < 0,05$).

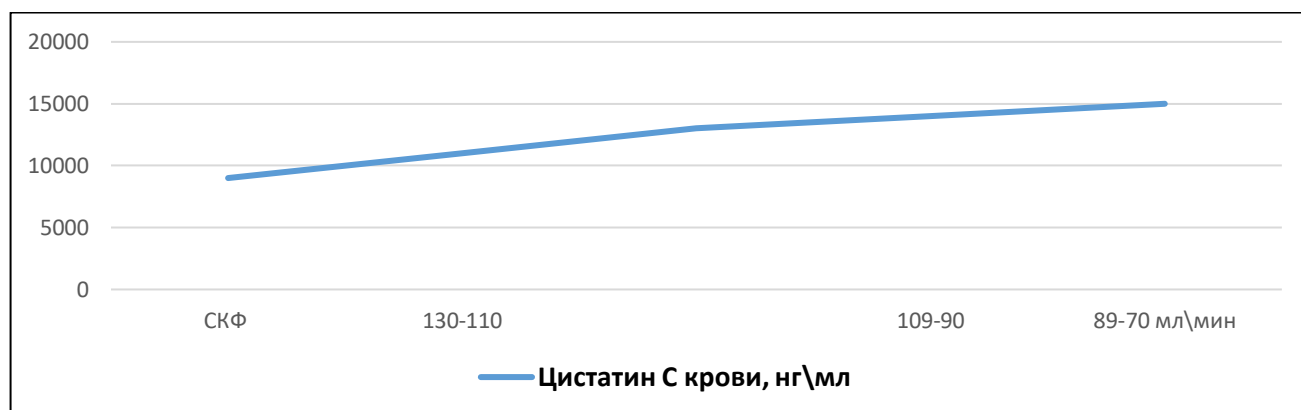


Рисунок 4.2.4. Взаимосвязь цистатина С крови и СКФ у детей, перенесших ГУС



Рисунок 4.2.5. Взаимосвязь цистатина С мочи и СКФ у детей, перенесших ГУС

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем микроальбуминурии (МАУ) и эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL у детей, перенесших ГУС. Доказано, что у реконвалесцентов ГУС нарастание микроальбуминурии ассоциирует с повышением уровней эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL (Табл.4.2.2). Установленные взаимосвязи свидетельствуют о токсическом эффекте фильтрующихся белков плазмы, которые оказывают повреждающее действие на канальцевый эпителий, что подтверждает значение микроальбуминурии как клинического маркера эндотелиальной дисфункции.

Таблица 4.2.2. Взаимосвязь эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL с показателями микроальбуминурии у детей, перенесших ГУС

	Фактор	ЭТ-1	uNGAL	Цистатин С крови	Цистатин С мочи
Реконвалесценты ГУС	МАУ	0,641*	0,365*	0,637*	0,710*

*Примечание ** - статистически значимые различия при сравнении показателей в группах детей, перенесших ГУС, с формированием ХЗП и без признаков ХЗП при $p < 0,05$

Учитывая, что уровень мочевого NGAL, эндотелина-1, цистатина С крови и мочи у детей, перенесших ГУС, ассоциирует с нарастанием уровня микроальбуминурии, определение уровня мочевого NGAL, эндотелина-1, цистатина С крови и мочи рекомендуется у детям-реконвалесцентам ГУС для своевременного выявления формирования поражения почек и назначения превентивных мероприятий.

Установлено, что у детей, перенесших ГУС, с формированием ХЗП частота артериальной гипертензии ассоциирует с уровнем эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL: частота артериальной гипертензии нарастает по мере увеличения концентрации эндотелина-1, цистатина С мочи и крови, uNGAL. Доказанная нами взаимосвязь подтверждает роль данных биомаркеров в формировании артериальной гипертензии (Табл.4.2.3).

Таблица 4.2.3. Взаимосвязь эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL с показателем частоты артериальной гипертензии у детей, перенесших ГУС

	Фактор	ЭТ-1	uNGAL	Цистатин С крови	Цистатин С мочи
Дети, перенесшие ГУС, с формированием ХЗП	Частота артериальной гипертензии по данным СМАД	0,465*	0,302*	0,531*	0,461*

*Примечание ** - статистически значимые различия при сравнении показателей в группах детей, перенесших ГУС, с формированием ХЗП и без признаков ХЗП при $p < 0,05$

Установлена обратная корреляционная связь показателей внутривисочной гемодинамики (Vd, Vs), эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL: у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП уменьшение параметров внутривисочной гемодинамики ассоциирует с увеличением продукции эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL (Табл. 4.2.4).

Таблица 4.2.4. Взаимосвязь эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL с показателями внутривисочной гемодинамики у детей, перенесших ГУС

	Фактор	ЭТ-1	uNGAL	Цистатин С крови	Цистатин С мочи
Дети, перенесшие ГУС, с формированием ХЗП	Vs	-0,657*	-0,527*	-0,679*	-0,319*
	Vd	-0,819*	-0,49*	-0,837*	-0,501*

*Примечание ** - статистически значимые различия при сравнении показателей в группах детей, перенесших ГУС, с формированием ХЗП и без признаков ХЗП при $p < 0,05$

Таким образом, для детей, перенесших ГУС с исходом в хронические заболевания почек, характерно повышение концентрации эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, экскретируемого с мочой в сочетании с нарушением показателей внутривидовой гемодинамики, повышением артериального давления, увеличением уровня микроальбуминурии, снижением скорости клубочковой фильтрации и тубулярной дисфункцией.

На основании проведенного анализа установлена высокая корреляционная взаимосвязь повышенного уровня эндотелина-1, цистатина С в крови и моче, uNGAL с нарастанием частоты артериальной гипертензии, снижением внутривидовой гемодинамики (Vd,Vs), клубочковой фильтрации, увеличением уровня микроальбуминурии, что позволяет рассматривать этот комплекс клинико-патогенетических параметров как чувствительные критерии поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС.

Клинические примеры

1.Вадим Р., 7 лет (история болезни № 5525)

Анамнез жизни: ребенок от 3 беременности, 3 родов. Данная беременность протекала на фоне токсикоза, нефропатии беременной. Родился на 38 неделе гестации с массой 3800 грамм, ростом 52 см. Находился на грудном вскармливании до 2 лет. Перенесенные заболевания- острые респираторные инфекции. Аллергологический, генеологический анамнезы не отягощены.

Анамнез заболевания: начало заболевания острое с фебрильной температуры, выраженного болевого абдоминального синдрома, многократной рвоты по типу «кофейной гущи», синдрома гемоколита. Через 9 часов от начала заболевания обратился в хирургический стационар с данными жалобами. Госпитализирован с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение.

При обследовании в хирургическом стационаре выявлена тромбоцитопения 29 т/л, анемия тяжелой степени- гемоглобин 29 г/л, лейкоцитоз $23,3 \times 10^9/\text{л}$,

мочевина 4,3 ммоль/л, повышение креатинина до 116,0 мкмоль/л, повышение трансаминаз- АЛАТ 175 Е\л, АСАТ- 377 Е\л. На обзорной рентгенограмме брюшной полости признаков кишечной непроходимости и свободного газа не выявлено. В динамике заболевания отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, гемоколит 5-6 раз в сутки, олигоурия, макрогематурия. Диагноз острой хирургической патологии снят.

Через 12 часов с момента госпитализации ребенок переводится в инфекционную больницу с диагнозом: острая кишечная инфекция неясной этиологии. Острое почечное повреждение. При обследовании; Нв 149 г/л, тромбоцитопения 30 т/л, повышение ЛДГ до 2914 Е/л, общего билирубина- 44 мкмоль/л, АЛАТ- 182 Е/л, АСАТ- 319 Е/л, С-реактивного белка 115 мг/л, мочевины крови до 10,5 ммоль/л, креатинина до 233,5 мкмоль/л. Получал антибактериальную, инфузионную терапию. На фоне лечения состояние ребёнка остается тяжёлым, диурез снижен (количество мочи не известно).

Через сутки ребенок переводится в реанимационное отделение ГАУЗ ОДКБ для проведения заместительной почечной терапии с диагнозом: гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с диареей. Состояние ребенка при поступлении тяжелое: клиника ОПП- олигоанурии (диурез 290 мл/сутки), отечный синдром, синдром интоксикации, гемоколит. Лабораторные показатели представлены в таблице 4.2.5

Таблица 4.2.5. Лабораторные показатели ГУС у ребенка В. 7лет

Показатель	Гемоглобин	Тромбоциты	Мочевина	Кретинин	ЛДГ	АлАТ	АсАТ
Значение	118 г/л	28*10 ⁹ /л	18,8 ммоль/л	610 мкмоль/л	666 Ед/л	105 Ед/л	116 Ед/л

Со стороны желудочно-кишечного тракта: язык сухой, обложен грязно-белым налетом. Живот мягкий, не вздут, умеренно болезненный в

параумбиликальной области, симптомов раздражения брюшины нет. Нижний край печени выступает из-под края правой реберной дуги на 1,5 см.

Эхографическая структура почек: правая-увеличена 106 mm*47 mm, кортикомедуллярная дифференциация прослеживается, паренхима: область ворот 20 mm, эхогенность близка к печеночной, ЧЛС не дилатирована, Левая- увеличена 108 mm*50 mm, кортико-медуллярная дифференциация прослеживается, паренхима: область ворот 23 mm, эхогенность близка к печеночной, ЧЛС не дилатирована.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень- правая доля увеличена 12.5 см, левая доля 5.4 см, контуры, ровные, острые, структура паренхимы, эхогенность нормальная, однородная, периваскулярные уплотнения умеренные, внутripеченочные протоки не расширены, холедох и сосуды не расширены, стенки вен уплотнены.

Поджелудочная железа: контуры, ровные, четкие, не увеличена, эхогенность повышена, однородная, проток железы не расширен.

Учитывая высокие цифры АлАТ, АсАТ, данные УЗИ печени заподозрен токсический гепатит (Табл. 4.2.5).

В клинической картине сохранялся синдром рвоты, проведена эзофагогастродуоденоскопия: обнаружены признаки дистального эзофагита, степень А; выявлен гастрит с очаговой фолликулярной гиперплазией слизистой тела и антрального отдела; рефлюкс-пилорит, дуодено-гастральный рефлюкс, проксимальный дуоденит.

С целью верификации диагноза проведены специальные методы исследования: определены активность металлопротеазы ADAMTS 13 -114%—болезнь Мошковица исключена; антитела к кардиолипину YgM, YgG не обнаружены- исключен антифосфолипидный синдром; антитела к 2-спиральной ДНК не обнаружены—исключена системная красная волчанка.

Учитывая клинико-анамнестические данные: острое начало с синдрома гастроэнтероколита (рвота «кофейной гущей», разжиженный стул); в сочетании с интоксикацией (субфебрилитет, анорексия); клинические симптомы нарастающего

ОПП: гиперазотемия, отечный синдром, развитие олигурии; параклинические данные- повышение мочевины крови до 22,5 ммоль/л, креатинин до 610 мкмоль/л, по данным УЗИ почек- увеличение размеров обеих почек, повышение эхогенности паренхимы выставлен диагноз: Гемолитико-уремический синдром, типичный, ассоциированный с диареей. Острое почечное повреждение, олигоанурическая стадия. Осложнение: Острый панкреатит, стадия стихания клинических проявлений. Токсический гепатит. Дистальный эзофагит. Фолликулярный гастрит тела и антрального отдела. Дуоденогастральный рефлюкс. Проксимальный дуоденит.

Ребенок получал комплексное лечение: заместительная почечная терапия (гемодиализ №2, перитонеальный диализ №9), плазмотерапия №1, переливание эритроцитной массы №2, антибактериальная терапия, частичное парентеральное питание. В динамике заболевания олигоанурия сохранялась 10 суток (диурез 8,0-290,0 мл/сутки), синдром рвоты купировался на 8 сутки заболевания, энтероколит (стул от 1 до 4 раз в сутки) сохранялся в течение 10 суток.

Через 1 месяц после выписки из стационара проведено контрольное клинико-параклиническое обследование ребенка. Гематологические показатели: в анализе крови- Hb-111г/л, тромбоциты- $191 \cdot 10^9$ /л, креатинин-42ммоль/л, мочевина-3,6 ммоль/л. Суточный белок мочи не обнаружен; микроальбуминурия 10-0 мг/л. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца=134,68 мл в минуту; канальцевая реабсорбция -98,8%; аммиак мочи и титруемая кислотность в пределах возрастной нормы; концентрационная функция почек не нарушена по пробе Зимницкого. По данным ультразвукового исследования почек их размер, структура и эхогенность паренхимы не изменены. Допплерография почечных сосудов: Vs (систолическая скорость кровотока) – 29,02 мм/сек, Vd (диастолическая скорость кровотока) 13,23 мм/сек, Ri (индекс резистентности) 0,66. Специальные исследования в крови: эндотелин-1–28,01 пг/мл; цистатин С - 5221 нг/мл; в моче: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов-2,2 нг/мл; цистатин С- 91,79 нг/мл.

По таблице «Критерии формирования групп риска по ХЗП у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома» у ребенка «0» баллов, что свидетельствует о низкой вероятности формирования ХЗП.

При контрольном клинико-параклиническом обследовании через год после перенесенного ГУС выявлено: микроальбуминурия и суточный белок мочи не обнаружен; скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца=122,4 мл в минуту; канальцевая реабсорбция -98,6%; аммиак мочи и титруемая кислотность в пределах возрастной нормы; концентрационная функция почек не нарушена по пробе Зимницкого. Допплерография почечных сосудов: Vs– 26,0 мм/сек, Vd -10,9 мм/сек, Ri- 0,66. Специальные исследования в крови: эндотелин-1–22,71 пг/мл; цистатин С - 4320 нг/мл; в моче: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов- 1,62 нг/мл; цистатин С-86,0 нг/мл.

Таким образом, у ребенка после перенесенного ГУС отсутствуют факторы риска формирования патологии почек, ассоциированной с ГУС.

Клинический диагноз: Реконвалесцент гемолитико-уремического синдрома.

Особенностью клинического случая является: развитие ГУС у ребенка школьного возраста, дебют заболевания с клинической картины острой хирургической патологии. Сочетанное поражение системы гемостаза, почек (ОПП с развитием олигоурии на 2 сутки заболевания), ЖКТ (токсический гепатит, острый панкреатит, эзофагит, гастрит, дуоденит). Уровень показателей ЭД в пределах нормы после перенесенного ГУС. Благоприятный исход ГУС.

2. Андрей 2 года 2 мес (история болезни № 4150)

Анамнез жизни: ребенок от 2 беременности, 2 родов. Данная беременность протекала на фоне токсикоза первой половины беременности. Родился с массой 4200 грамм, ростом 57 см. Находился на грудном вскармливании до 1,5 месяцев, затем переведен на искусственное вскармливание адаптированными молочными смесями. Перенесенные заболевания- острые респираторные инфекции.

Анамнез заболевания: начало заболевания острое с синдрома энтероколита, на следующие сутки развился гемоколит, синдром рвоты. Получал амбулаторно

адсорбирующие средства, антибактериальную терапию. Состояние ребенка с отрицательной динамикой за счет нарастания симптомов интоксикации- отказ от еды, вялость, слабость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр на фоне продолжающегося гастроэнтероколита. На 3 сутки заболевания госпитализируется в инфекционную больницу, где получает лечение в течении 2 суток. В динамике выявлено снижение гемоглобина с 145 г/л до 110 г/л, тромбоцитов с 263 до $87 \cdot 10^9$ /л крови, нарастание мочевины с 5 до 7,5 ммоль/л, креатинина с 72,1 до 106 мкмоль/л. На 4 сутки заболевания снизился диурез.

На 5 сутки заболевания переводится в ГБУЗ «ОДКБ» с диагнозом: острая кишечная инфекция. Гемолитико-уремический синдром. При поступлении состояние ребенка тяжелое: клиника ОПП- гиперазотемия, олигоурия, отечный синдром; тромбоцитопения; синдромы анемии; интоксикации. В крови гемоглобин 103-73 г/л, тромбоциты $121-79 \cdot 10^9$ /л, мочевина до 18,7 ммоль/л, креатинин до 259,9 мкмоль/л, АлАт- 32,2 Е/л, АсАТ-108,2 Е/л, ЛДГ 3560 Е/л. При ультразвуковом исследовании выявлено увеличение размеров почек, повышение эхогенности паренхимы; гепатомегалия. Диурез 179-400 мл в сутки. Артериальное давление не повышалось. Явления энтерита сохранялись в течении 4 дней, рвота купировалась на 5 сутки заболевания.

Учитывая клинико-anamnestические данные; динамику клинической картины- нарастающее ОПП: гиперазотемия, отечный синдром, развитие олигоурии; параклинические данные- повышение мочевины крови до 18,7 ммоль/л, креатинина до 259,9 мкмоль/л, по данным УЗИ почек- увеличение размеров обеих почек, повышение эхогенности паренхимы выставлен диагноз: Гемолитико-уремический синдром, типичный, ассоциированный с диареей. Острое почечное повреждение, олигоурическая стадия. Осложнение: Токсический гепатит.

Проведена 1 процедура заместительной почечной терапии (гемодиализ), переливание эритроцитарной массы №1, плазмотерапия №1, антибактериальная терапия.

На фоне лечения диурез восстановился на 6 сутки от начала олигурии, анемический синдром купирован после гемотрансфузии, тромбоциты поднялись до $147 \cdot 10^9/\text{л}$ на 10 сутки заболевания.

При контрольном клинико-параклиническом обследовании при выписке из стационара: мочевины и креатинина в пределах нормы; суточный белок мочи не обнаружен; микроальбуминурия 10 мг/л . Скорость клубочковой фильтрации по Шварцу $61,5 \text{ мл в минуту}$; гипостенурия 1010-1003. По суточному монитору артериального давления - артериальная гипертензия не выявлена. Допплерография почечных сосудов: V_s (систолическая скорость кровотока) – 20 мм/сек , V_d (диастолическая скорость кровотока) 10 мм/сек , R_i (индекс резистентности) 0,82. По таблице «Критерии формирования групп риска по ХЗП у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома» у ребенка «14,2» баллов, что свидетельствует о высоком риске формирования ХЗП в исходе ГУС.

Специальные исследования в крови: эндотелин-1– $301,34 \text{ пг/мл}$; цистатин С - 29650 нг/мл ; в моче: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов- $4,51 \text{ нг/мл}$; цистатин С- $199,11 \text{ нг/мл}$. Назначена нефропротективная терапия.

В динамике через 1 год при клинико-параклиническом обследовании выявлено: суточный белок мочи не обнаружен; микроальбуминурия $20\text{-}50 \text{ мг/л}$. Скорость клубочковой фильтрации по Шварцу 86 мл в минуту ; канальцевая реабсорбция - $96,7\%$; аммиак мочи $19,3 \text{ ммоль/л}$, титруемая кислотность 0,47; удельный вес мочи 1005-1020. По суточному монитору артериального давления - артериальная гипертензия не выявлена. Допплерография почечных сосудов: V_s – $19,3 \text{ мм/сек}$, V_d - 9 мм/сек , R_i - 0,7. Уровень биомаркеров почечного повреждения сохраняется высоким: эндотелин-1 крови – $179,05 \text{ пг/мл}$, цистатин С крови $22045,23 \text{ нг/мл}$; липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, в моче- $5,93 \text{ нг/мл}$; цистатин С мочи- $184,19 \text{ нг/мл}$.

Таким образом, у ребенка при обследовании установлены однонаправленные изменения концентрации уровня эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в сочетании со снижением СКФ, нарушением внутрпочечной гемодинамики, тубулярной

дисфункцией, что подтверждает диагноз: Тубуло-интерстициальная болезнь почек, ассоциированная с гемолитико-уремическим синдромом, с ограничением функции почек по СКФ, гипостенурия. Хроническая болезнь почек 2 стадия.

Особенностью клинического случая является: развитие ГУС у ребенка раннего возраста, с развитием олигурической стадии ОПП на 5 сутки заболевания. Длительность олигоурии 6 суток. Сочетанное поражение системы гемостаза, почек, ЖКТ (гемоколит, токсический гепатит). Высокий уровень показателей эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов через год после острого периода ГУС. Формирование ХБП 2 стадии у ребенка после перенесенного ГУС.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ-РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

5.1. Хроническая патология почек у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома: прогнозирование и диагностика

Для оценки влияния комплекса факторов на формирование почечного повреждения у детей-реконвалесцентов ГУС и выявления объединений наиболее значимых факторов, повышающих вероятность развития хронической патологии почек у детей, перенесших ГУС, проведен факторный анализ.

По результатам факторного анализа все параметры сгруппированы в клинико-патогенетические группы с оценкой факторной нагрузки у каждой из них. В факторный анализ включены следующие признаки: гемоколит, рвота, гипертермия, ДВС-синдром, уровень Д-димера, ЛДГ и С3 комплемента, наличие артериальной гипертензии, нарушение внутривисочечной гемодинамики, МАУ, СКФ, концентрация эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи (Табл. 5.1.1.). Выделены ведущие факторы, влияющие на развитие хронической патологии почек у детей-реконвалесцентов ГУС.

При оценке степени влияния каждого фактора на формирование поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС установлены показатели, характеризующие развитие хронической патологии почек.

На основании результатов факторного анализа выделены параметры, позволяющие сформировать группы риска с учетом факторной нагрузки и определены клинико-патогенетические критерии для формирования групп риска по развитию ХЗП у детей, перенесших ГУС.

На основании расчета нагрузок факторов у детей-реконвалесцентов ГУС выделены 4 группы факторов (Табл. 5.1.1.).

**Таблица 5.1.1. Расчетные нагрузки факторов у детей-реконвалесцентов
гемолитико-уремического синдрома**

Степень влияния фактора (сумма квадратов нагрузок)	Факторы			
	1 Клинико-пато-генетический фактор	2 Фактор эндотелиальной дисфункции	3 Клинико-иммунологический фактор	4 Гемоколит
uNGAL	0.6705			
Э-1		0.6530		
Цис С крови	0.8788			
Цис С мочи		0.6772		
СКФ	-0.8018			
МАУ	0.8182			
Vs	-0.7616			
Vd	-0.7829			
С ₃ комплемент			-0.6136	
ЛДГ	0.8496			
Д-димер	0.5792			
ДВС-синдром		-0.6804		
Гемоколит				-0.8818
Рвота			0.6068	
Гипертермия			0.7110	
Артериальная гипертензия			-0.5647	

Доказано, что фактор 1, отражающий повышение уровня uNGAL, цистатин С крови, нарушение систолической и диастолической скорости кровотока, СКФ, МАУ и уровень ЛДГ, Д-димера является клинико-патогенетическим критерием формирования групп риска по развитию ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС. Базовым параметром в данных факторах является цистатин С крови, изменение уровня которого взаимосвязано с уровнем мочевого липокалина, СКФ и МАУ.

Фактор 2 характеризует сочетание ДВС-синдрома с уровнем эндотелина-1, цистатина С мочи. В 3 - клинико-иммунологическом факторе базовым параметром является синдром гипертермии, взаимосвязанный с синдромом артериальной гипертензией, рвоты и уровнем С3 комплемента. Четвертый фактор включает в себя базовый параметр- синдром гемоколита.

С учетом проведенного факторного анализа, вклад 1 фактора в формирование ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС составил 47,1%; 2 фактора- 22,6%; 3 фактора- 15,9%; 4 фактора- 14,4%. Таким образом, наибольшее значение в формировании ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС имеет 1 и 2 фактор, а именно повышение цистатина С крови, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, эндотелина-1, цистатина С мочи, что доказывает роль данных биомаркеров в формировании ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС.

На основании проведенного факторного анализа установлено, что у детей-реконвалесцентов ГУС с формированием ХЗП основными клинико-патогенетическими критериями риска развития ХЗП являются нарастание уровня эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в сочетании с клинико-параклиническими данными: синдромом гемоколита, гипертермии, рвоты, артериальной гипертензии, нарушением гемостаза (ДВС-синдром, нарастание уровня Д-димера) и изменением уровня С3 комплемента.

Для определения информативности факторов прогнозирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС применены принципы клинической эпидемиологии с оценкой относительного риска (RR), чувствительности (Se), специфичности (Sp) с построением таблицы сопряженности – таблицы результатов

исследования. С помощью методов доказательной медицины – расчёта относительных рисков, определения диагностической чувствительности, диагностической специфичности выделены наиболее информативные факторы риска формирования хронических заболеваний почек у детей-реконвалесцентов ГУС. Наиболее чувствительными факторами риска формирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС является повышение уровня эндотелина-1 крови ($RR=6,128$; $Se=0,895$; $Sp=0,750$), цистатина С крови ($RR=2.732$; $Se=0,895$; $Sp=0,389$) (Табл.5.1.2).

Таблица 5.1.2. Таблица сопряженности расчета относительного риска у детей-реконвалесцентов ГУС

	EER	CER	RR	S	CI	CI	RRR	RD	NNT	Se	Sp
NGAL	0.769	0.375	2.051	0.215	1.346	3.127	1.051	0.394	2.537	0.526	0.833
Э-1	0.791	0.129	6.128	0.473	2.424	15.491	5.128	0.662	1.511	0.895	0.750
Цис С крови	0.607	0.222	2.732	0.454	1.122	6.650	1.732	0.385	2.598	0.895	0.389
Цис С мочи	0.667	0.276	2.417	0.319	1.294	4.514	1.417	0.391	2.559	0.789	0.583

Примечание: EER – абсолютный риск в основной группе, CER – абсолютный риск в контрольной группе, RR – относительный риск, S – стандартная ошибка относительного риска, CI – нижняя граница 95% ДИ, CI – верхняя граница 95% ДИ, RRR – снижение относительного риска, RD – разность рисков, NNT – число больных, которых необходимо лечить, Se – чувствительность, Sp – специфичность

Таким образом, на основании комплексного сравнительного обследования детей-реконвалесцентов ГУС с формированием ХЗП и детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом установлены клинико-патогенетические маркеры поражения почек. Клинико-патогенетическими факторами риска формирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС являются артериальная гипертензия, снижение скорости клубочковой фильтрации и показателей внутривисочечной гемодинамики, тубулярная дисфункция и нарастание уровня микроальбуминурии в сочетании с

повышением уровня эндотелина-1 крови ($RR=6,128$; $Se=0,895$; $Sp=0,750$), цистатина С крови ($RR=2.732$; $Se=0,895$; $Sp=0,389$).

Регрессионный анализ позволил построить модели на основании базовых параметров, обуславливающих уровни исследуемых показателей. По этим моделям можно определять неизвестные параметры исследования, учитывая в качестве параметров-аргументов известные базовые параметры. Вклады параметров-аргументов дают количественную обусловленность зависимого параметра в регрессионной модели на множестве базовых параметров. Чем больше вклад, тем больше количественная обусловленность и зависимость. Групповую идентификацию обследуемых пациентов можно осуществить по количественной разнице факторов.

Поскольку нами доказано, что цистатин С и эндотелин-1 крови являются наиболее информативными из всех показателей факторного анализа, прогнозирующих формирование ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС, были получены следующие уравнения линейной регрессии.

С помощью метода Брандона установлено, что наибольшее влияние на изменение уровня эндотелин-1 у детей-реконвалесцентов ГУС оказывает уровень скорости клубочковой фильтрации, МАУ, уровень систолической и диастолической скорости кровотока в почках ($93,08\%$, $R^2=0.9524$) (Табл. 5.1.3).

Таблица 5.1.3. Модель определения эндотелина-1 крови у детей-реконвалесцентов ГУС методом Брандона

Эндотелин-1	$y = +(-629.05846) \cdot (x_{СКФ})^0 + (31.13924) \cdot (x_{СКФ})^1 + (-0.36244) \cdot (x_{СКФ})^2 + (0.00127) \cdot (x_{СКФ})^3 + (-232.58496) \cdot (x_{МАУ})^0 + (17825.74472) \cdot (x_{МАУ})^1 + (-414197.77762) \cdot (x_{МАУ})^2 + (2964948.86841) \cdot (x_{МАУ})^3 + (-8207.83137) \cdot (x_{Vs})^0 + (1260.65595) \cdot (x_{Vs})^1 + (-63.93800) \cdot (x_{Vs})^2 + (1.07099) \cdot (x_{Vs})^3 + (1631.77309) \cdot (x_{Vd})^0 + (-698.47318) \cdot (x_{Vd})^1 + (97.65665) \cdot (x_{Vd})^2 + (-4.47594) \cdot (x_{Vd})^3$
--------------------	---

Установлено, что на изменение уровня цистатина С крови у детей-реконвалесцентов ГУС влияет уровень диастолической и систолической скорости кровотока, МАУ, артериальная гипертензия (91,55%, $R^2=0.9567$) (Табл. 5.1.4).

Таблица 5.1.4. Модель определения цистатина С крови у детей-реконвалесцентов ГУС методом Брандона

Цистатина С крови	$y = + (17768.58684) * (x_{МАУ})^0 + (-1135307.67362) * (x_{МАУ})^1 + (20277467.53859) * (x_{МАУ})^2 + (-101226540.54883) * (x_{МАУ})^3 + (-16987.50594) * (x_{Vs})^0 + (5936.60036) * (x_{Vs})^1 + (-465.43972) * (x_{Vs})^2 + (10.45788) * (x_{Vs})^3 + (-2980.78842) * (x_{Vd})^0 + (12879.91479) * (x_{Vd})^1 + (-1617.75659) * (x_{Vd})^2 + (37.78609) * (x_{Vd})^3 + (-1297.85503) * (x_{АГ})^0 + (2271.24631) * (x_{АГ})^1$
--------------------------	--

Если в результате расчета уравнений линейной регрессии уровень показателей будет в указанных диапазонах:

- Эндотелина-1 крови- 154,68-180,86 пг/мл
- Цистатин С крови – 19201,65-22746,77 нг/мл,

то это свидетельствует о риске формирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС.

Таким образом, выраженность уровня концентрации эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL) ассоциирует с комплексом клинико-параклинических параметров структурно-функционального состояния почек, внутривисочечной гемодинамики, повышением артериального давления, уровня микроальбуминурии, снижением скорости клубочковой фильтрации и тубулярной дисфункцией и является информативным критерием прогнозирования хронической патологии почек у детей, перенесших ГУС.

На основании проведенного исследования разработан алгоритм прогнозирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС (Схема1).

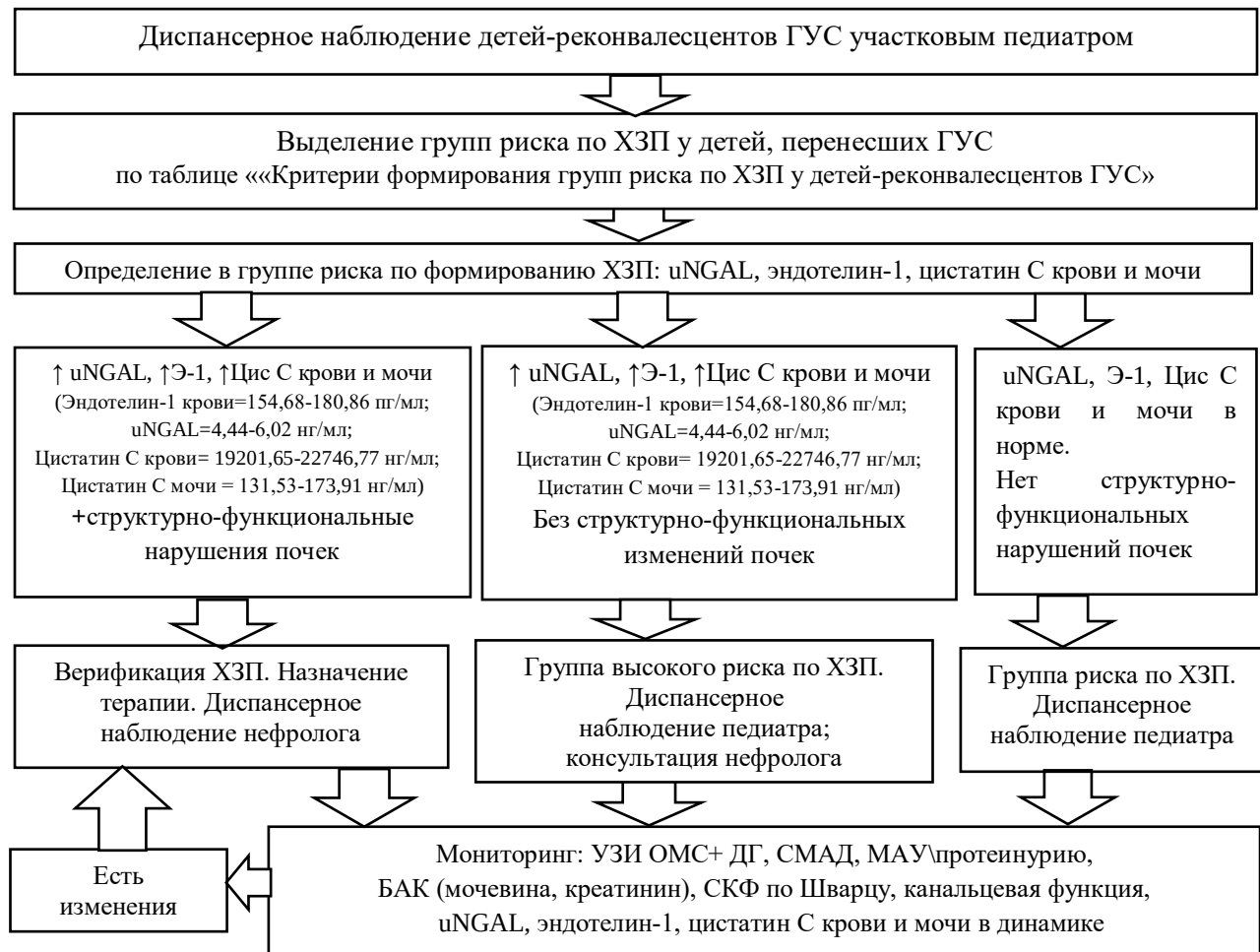


Схема 1. Алгоритм прогнозирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС

Нами доказано, что прогностическими критериями поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС являются клиничко-параклинические показатели структурно-функционального состояния почек, внутрпочечной гемодинамики, уровня артериального давления, микроальбуминурии в сочетании со снижением скорости клубочковой фильтрации, тубулярной дисфункцией и повышением уровня концентрации эндотелина-1 крови, цистатина С мочи и крови, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL).

Разработанный алгоритм прогнозирования хронической патологии почек у детей, перенесших ГУС, рекомендован для использования в практике врачей-педиатров, нефрологов с определением структурно-функционального состояния почек, внутривисочечной гемодинамики, уровня артериального давления, микроальбуминурии, скорости клубочковой фильтрации и тубулярной дисфункции в сочетании с определением уровня эндотелина-1, цистатина С крови и мочи и биомаркера тубуло-интерстициального повреждения : липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) у детей до настоящего времени остается актуальной и нерешенной задачей педиатрии и нефрологии. ГУС является одной из основных причин острого повреждения почек в детском возрасте, протекает с мультиорганным поражением, высоким риском формирования хронической болезни почек в исходе заболевания. [С.В.Байко, 2016; Т.П.Макарова,2016].

С ростом частоты заболеваемости ГУС у детей возрастает частота формирования хронических заболеваний почек в детском возрасте [В.Н. Баринов, 2009, Т.П. Макарова, 2012]. Установлено, что у 5 – 20% детей, перенесших ГУС, формируется хроническая болезнь почек с исходом в терминальную почечную недостаточность [Д.В.Зверев, 2000; Noris M, 2012; С.А. Чеснокова, 2020]. В структуре ХБП у детей Оренбургской области гемолитико-уремический синдром занимает 4,4% [М.С. Егорочкина, 2014; С.А.Чеснокова, 2019].

Доказано, что центральным патогенетическим механизмом ГУС является повреждение эндотелия [N Canpolat, 2015; A Joseph, 2020]. Эндотелиальная дисфункция предшествует клиническим проявлениям заболевания, поэтому оценка функции эндотелия имеет важное диагностическое и прогностическое значение [Ю.С. Мельникова, 2015]. Изучение биомаркеров эндотелиальной и тубулярной дисфункции с оценкой их роли в формировании почечной патологии является перспективным для усовершенствования диагностики и прогнозирования течения ГУС у детей. Однако, прогностическое значение клинико-патогенетических показателей с оценкой эндотелиальной дисфункции при гемолитико-уремическом синдроме у детей остается недостаточно изученным.

Используемые в педиатрии клинико-параклинические маркеры диагностики почечного повреждения при ГУС малоинформативны для оценки прогнозирования структурно-функционального нарушения почек [О.В.Комарова, 2014; Н.Б.Захарова, 2019]. До настоящего времени не разработаны критерии прогнозирования хронических заболеваний почек (ХЗП) у детей, перенесших ГУС.

Цель исследования: определить клинико-патогенетические особенности гемолитико-уремического синдрома у детей для оптимизации прогнозирования и диагностики исходов ГУС.

Для реализации поставленной цели определена частота гемолитико-уремического синдрома у детей по данным госпитализированных случаев за 2000 - 2020 годы и создан региональный регистр детей-реконвалесцентов ГУС Оренбургской области; проведена сравнительная оценка комплекса клинико-параклинических параметров нефрологического, гастроэнтерологического статусов и показателей системы гемостаза в динамике заболевания у детей, перенесших ГУС; оценены патогенетические маркеры: эндотелин-1, ADAMTS-13, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, мочи, цистатин С крови и мочи у детей-реконвалесцентов ГУС; определены критерии и разработан алгоритм прогнозирования исходов ГУС на основе проспективного наблюдения детей, перенесших ГУС с анализом комплекса клинико-параклинических данных в динамике.

Настоящее исследование выполнено в 3 этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ 86 историй болезней детей с гемолитико-уремическим синдромом, госпитализированных в отделение реанимации ГАУЗ «ОДКБ» за период 2000-2020 годы и результатов комплексного клинико-параклинического обследования детей-реконвалесцентов ГУС в возрасте от 3 месяцев до 17 лет.

Верификация клинического диагноза ГУС проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению типичного ГУС у детей (Союз педиатров России, 2015; Научное общество нефрологов, 2014). Диагноз хронических заболеваний почек устанавливался на основании критериев, согласно Клиническим рекомендациям Союза педиатров России и протоколов диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей (А.А. Вялкова и соавт., 2010г).

Критериями включения детей в основную группу исследования являлись: наличие перенесенного ГУС в анамнезе; добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании; возраст пациентов от

3 месяцев до 17 лет. Критериями исключения из групп наблюдения являлось: неполное обследование ребенка; летальные случаи ГУС; атипичная форма ГУС; отказ родителей от участия в клиническом исследовании.

На втором этапе исследования проведено комплексное обследование с оценкой клинико-параклинических показателей почек, желудочно-кишечного тракта, системы гемостаза у детей-реконвалесцентов ГУС (n=74) и динамическое проспективное наблюдение детей, перенесших ГУС, в катамнезе в течении 3 лет.

В результате проведенного комплексного клинико-параклинического обследования детей-реконвалесцентов ГУС сформированы две группы пациентов: 1 группа - реконвалесценты ГУС с исходом в хронические заболевания почек (ХЗП) (n=38), 2 группа -реконвалесценты ГУС с благоприятным исходом без признаков ХЗП (n=36) и группа условно здоровых детей (n=30).

На третьем этапе исследования проводилось определение в динамике состояния внутривисочечной гемодинамики, уровня в моче- липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL), цистатина С; в сыворотке - эндотелина-1, цистатина С; антитромботического фактора - ADAMTS 13. Оценена их клиническая значимость и взаимосвязь с клинико-параклиническими показателями поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС, разработан алгоритм прогнозирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью прикладного комплекта программ Microsoft Office с использованием электронных таблиц Excel, программы STATISTICA 6.0 , включающей все основные виды системного анализа и позволяющая отбирать и анализировать требуемое количество переменных. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50). Анализ полученных данных произведен путем вычисления средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (s), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по

таблицам. Достоверным считается различие при $p < 0,05$. Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах использован параметрический метод и непараметрический ранговый метод. Коэффициент корреляции между основными параметрами рассчитан по Spearman с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценены по величине коэффициента корреляции по системе Кэндэл (1978): $r < 0,1$ – связь отсутствует; $0,1 < r < 0,3$ – слабая степень связи; $0,3 < r < 0,7$ – умеренная степень связи; $0,7 < r < 1,0$ – сильная степень связи. Для оценки клинической значимости изучаемых факторов риска нами использованы показатели относительного и абсолютного риска. Для выявления прогностических факторов формирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС проведен метод последовательного анализа А. Вальда. Информативность предложенного способа ранней диагностики оценивали чувствительностью (Se), специфичностью (Sp). Для выявления факторов, характеризующих связь между группами признаков, и, в конечном итоге, сокращения числа анализируемых переменных использовался факторный анализ. Для изучения статистической взаимосвязи между одной зависимой количественной переменной от одной или нескольких независимых количественных переменных был применен метод регрессионного анализа. Взаимосвязь между средним значением результирующей переменной и средними значениями предикторов выражается в виде уравнения регрессии.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Был применен метод Брандона, когда на основании предварительных исследований примерно известен качественный характер влияния каждой из независимых переменных x на исследуемую функцию (Гланц С., 1998).

Создан региональный регистр детей-реконвалесцентов ГУС Оренбургской области. Установлено, что в Оренбургской области за период с 2000 года по 2020 годы зарегистрировано 86 случаев гемолитико-уремического синдрома у детей по данным госпитализированных случаев. За период с 2011 года по 2014 год

установлен рост заболеваемости гемолитико-уремическим синдромом у детей (с 3 случаев в год до 12) со снижением частоты в 2015 - 2020гг. Установлена сезонность заболеваемости ГУС у детей Оренбургской области с пиком заболеваемости в мае и июне и выявлена неравномерность частоты ГУС в различных районах и городах Оренбургской области с преобладанием (55 %, n=47) городских жителей по сравнению с сельскими жителями (45%, n=39, $p<0,05$).

В структуре ГУС у детей Оренбургской области преобладал (96,5 %, n=83) типичный ГУС (STEC-ГУС). У 3 детей (4,5 %) верифицирован атипичный ГУС. Установлено, что среди заболевших ГУС в Оренбургской области преобладали дети грудного (n=10, 11,6%) и раннего возраста (n=59, 68,6%) по сравнению с детьми дошкольного (n=9, 10,5%) и школьного (n=8, 9,3%) возраста ($p<0,05$). Средний возраст детей составил $2,54\pm 0,29$ лет. Мальчики составили 51,2 % (n=44), девочки – 48,8 % (n=42) ($p\geq 0,05$).

Ретроспективный анализ комплекса данных клинико-параклинического обследования детей, перенесших ГУС, показал, что продолжительность продромального периода ГУС составила $4,3\pm 0,26$ суток. Достоверных различий продолжительности продромального периода ГУС у детей групп сравнения не выявлено: 1 группа- $4,21\pm 0,33$; 2 группа- $4,41\pm 0,43$, $p>0,05$.

При комплексном анализе клинических синдромов продромального периода и дебюта ГУС выявлены различия признаков в группе детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p<0,05$): в дебюте болезни у 68,4% (n=26), детей-реконвалесцентов ГУС с формированием ХЗП преобладал гемоколит, синдром рвоты (76,3%, n=29) в сочетании с гипертермией (73,7%, n =26). При этом у детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом гемоколит в дебюте болезни встречался реже 38,9% (n=14, $p<0,05$).

Клинико-лабораторный анализ показателей острого периода ГУС у детей характеризовался наличием в 100% случаев неиммунной гемолитической анемии (гемоглобин в 1 группа- $74,07\pm 3,56$ г\л, во 2 группе- $79,67\pm 3,82$ г\л, $p>0,05$),

тромбоцитопении (1 группа- $92,07 \pm 7,8 * 10^9/\text{л}$, 2 группа- $94,25 \pm 9,08 * 10^9/\text{л}$, $p > 0,05$) и острого почечного повреждения.

При ретроспективном анализе лабораторных показателей острого периода ГУС у детей сравниваемых групп не выявлено достоверных различий уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов крови ($p > 0,05$). Тогда как при анализе биохимических и иммунологических показателей в остром периоде болезни доказаны достоверные различия этих параметров в группах сравнения ($p < 0,05$): у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП выявлен более высокий уровень фермента лактатдегидрогеназы ($3623,28 \pm 522,5 \text{ Е/л}$); низкий уровень С3 компонента комплемента ($0,73 \pm 0,01 \text{ г/л}$) по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($2726,14 \pm 287,45 \text{ Е/л}$; $0,89 \pm 0,04 \text{ г/л}$ соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует об активации альтернативного пути системы комплемента и его роли в патогенезе STEC-ГУС [С.В. Байко, 2016].

Выявлены различия клинико-параклинических показателей почек у детей сравниваемых групп в остром периоде заболевания: у 60,5% ($n=23$) детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП развивался синдром анурии; уровень креатинина крови был выше ($299,62 \pm 27,25 \text{ мкмоль/л}$) по сравнению с реконвалесцентами ГУС без признаков ХЗП, соответственно- 36,1% ($n=13$); $217,31 \pm 22,52 \text{ мкмоль/л}$, $p < 0,05$. Структурно-функциональные изменения выявлены у 42% ($n=16$) детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП в виде повышения эхогенности паренхимы, увеличения размеров почек и нарушения показателей внутривисочечной гемодинамики с отсутствием кровотока во внутривисочечных артериях у 55,3% ($n=21$).

Поражение органов желудочно-кишечного тракта в остром периоде заболевания у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП характеризовалось выраженными нарушениями функции кишечника (100%, $n=38$), изменениями эхографических показателей структурного состояния печени (15,8%), функциональными изменениями печени в виде повышения уровня ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ) ($108,19 \pm 21,56 \text{ Е/л}$) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) ($106,6 \pm 20,98 \text{ Е/л}$) в сочетании с поражением поджелудочной железы в виде

увеличения размеров и нарушения эхогенности паренхимы по данным УЗИ (23,7%, n=9) в сочетании с нарушением функции поджелудочной железы в виде гипергликемии (5,3% n=2).

При этом симптомы поражения желудочно-кишечного тракта в остром периоде заболевания у детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом характеризовались преимущественно нарушением функции кишечника (100%, n=36), печени в виде структурных изменений (8,3%) с повышением уровня ферментов АлАТ ($61,81 \pm 6,39$ Е/л) и АсАТ ($108,93 \pm 11,01$ Е/л), реактивными изменениями поджелудочной железы в виде умеренного увеличения размеров и нарушения эхогенности паренхимы по данным УЗИ (19,4%, n=7).

При комплексном анализе клинических симптомов, структурно-функциональных показателей поражения желудочно-кишечного тракта при ГУС у детей в остром периоде заболевания доказаны различия этих параметров в группе детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$). Сочетанное поражение кишечника, печени и поджелудочной железы в виде структурных эхографических изменений, повышения уровня фермента аланинаминотрансферазы, гипергликемии чаще отмечались у реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП по сравнению с реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе экстраренальных проявлений в остром периоде ГУС выявлены достоверные различия частоты и характера поражения системы гемостаза, сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной систем в сравниваемых группах ($p < 0,05$). У реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП чаще отмечалось полиорганное поражение: гемостаза, сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной систем по сравнению с реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$): чаще выявлены повышение уровня активированного частичного тромбопластинового времени и Д-димера, развитие ДВС-синдрома, нарушение сознания, судорожного синдрома и острого нарушения

мозгового кровообращения, тяжелой дыхательной недостаточности по сравнению с реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p<0,05$).

Нарушение системы гемостаза с развитием ДВС-синдрома отмечалось у 28,9% ($n=11$) детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП с повышением уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) $39,97\pm 2,94$ секунд и Д-димера ($1,24\pm 0,26$ мкг\мл) в сочетании с поражением сердечно-сосудистой системы с развитием артериальной гипертензии (34,2%, $n=13$); центральной нервной системы в виде нарушения сознания (26,3%, $n=10$), судорожного синдрома (31,6%, $n=12$) и острого нарушения мозгового кровообращения (5,3%, $n=2$); дыхательной системы с признаками дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких (18,4%, $n=7$). При этом у детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом достоверно реже встречалось сочетанное нарушение системы гемостаза с развитием ДВС-синдрома (8,3%, $n=3$), повышением уровня АЧТВ ($30,16\pm 1,52$ секунд) и Д-димера ($0,67\pm 0,03$ мкг\мл); поражением нервной системы в виде нарушения сознания (8,3%, $n=3$), судорожного синдрома (11,4%, $n=4$) и острого нарушения мозгового кровообращения (2,8%, $n=1$); дыхательной системы с признаками дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких (2,8%, $n=1$, $p<0,05$).

Таким образом, для детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в хронические заболевания почек в дебюте болезни характерно сочетанное поражение системы гемостаза с повышением Д-димера и увеличением активированного частичного тромбопластинового времени; поражением почек и центральной нервной системы в сочетании с органами пищеварения: кишечника с развитием гемоколита; печени и поджелудочной железы с нарушением их структуры и функции (гипергликемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы).

Анализ исходов ГУС показал, что за период 2000-2020 годы в Оренбургской области умерло 10 детей (11,6%), в том числе 1 с атипичным ГУС. Благоприятный исход ГУС установлен у 41,9% ($n=36$) пациентов. У 46,5% детей-реконвалесцентов ГУС в первые 1-3 года после дебюта заболевания выявлена хроническая патология

почек. В структуре хронической патологии почек у детей-реконвалесцентов ГУС преобладает 46,3% (n=18) ТИБП, ассоциированная с ГУС, протекающая с изолированным мочевым синдромом (гематурия, сочетание гематурии с микропротеинурией); в 19,5% (n=7) выявлена изолированная протеинурия пренефротического типа; у 34,2% (n=13) детей верифицирована ХБП.

По результатам суточного мониторинга артериального давления установлены достоверные различия частоты артериальной гипертензии в сравниваемых группах детей: чаще артериальная гипертензия диагностирована у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП (47,4%, n=18) по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом 2,8% (n=1) ($p<0,005$), что свидетельствует о роли АГ как патогенетического механизма повреждения почек у детей, перенесших ГУС.

У детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП выявлены достоверные различия показателей структурно-функционального состояния почек: по данным ЦДК и ДГ выявлено стойкое снижение показателей систолической ($V_s=20\pm 0,68$ мм\сек) и диастолической ($V_d=6,64\pm 0,39$ мм\сек) скорости кровотока, повышение уровня микроальбуминурии ($0,046\pm 0,005$ г\л), тубулярная дисфункция (100%, n=38) в виде гипераминоацидурии (100%, n=38), снижения ацидогенеза (83%, n=32), экскреции аммиака (87%, n=33), уровня канальцевой реабсорбции (79%, n=30), концентрационной функции (70%, n=27), снижение СКФ ($87,68\pm 5,54$ мл\мин) по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p<0,05$).

Доказана обратная корреляционная взаимосвязь уровня МАУ с показателями СКФ и систолической (V_s), диастолической (V_d) скорости кровотока у детей, перенесших ГУС. У реконвалесцентов ГУС с ХЗП увеличение уровня МАУ ассоциирует с снижением СКФ и показателей V_s и V_d ($r=-0,697$; $r=-0,41$ $r=-0,396$). Взаимосвязь МАУ с изменениями СКФ и снижением внутрпочечного кровотока позволяет рассматривать данные нарушения как предикторы почечного повреждения у детей-реконвалесцентов ГУС, потенцирующих нарушение функции эндотелия.

Для формирования групп риска по ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС установлен комплекс клинико-параклинических показателей, повышающих вероятность неблагоприятного прогноза ГУС и разработана диагностическая таблица с расчетом суммы баллов диагностических коэффициентов (ДК) по каждому из признаков, требующая специального обследования с оценкой эндотелина-1 крови, цистатина С мочи и крови, uNGAL. В результате проведенного анализа информативные признаки разделены на 3 блока: 1 – анамнестические; 2 – клинические в дебюте ГУС; 3-клинико-параклинические у детей – реконвалесцентов ГУС через 1-3 года после выписки из стационара. В 1 блоке, характеризующем анамнестические данные, наибольшей информативностью обладали сведения: хроническая внутриутробная гипоксия плода и задержка внутриутробного развития, гестационный пиелонефрит матери; патология беременности (анемия, респираторные инфекции беременной); заболевание почек в семье. Во 2 блоке наибольшей прогностической информативностью обладали: длительность анурии более 7 суток; синдром гемоколита; в 3 блоке - наличие артериальной гипертензии, изменение показателей внутрпочечной гемодинамики и функционального состояния почек (ацидо- и амминогенеза, концентрационной функции), наличие протеинурии. Наличие + 13 баллов позволяет отнести детей-реконвалесцентов ГУС к группе риска по ХЗП и требует проведения специального обследования с оценкой уровня эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи (uNGAL).

При анализе патогенетических маркеров: эндотелина-1 крови, цистатина С мочи, цистатина С крови, ADAMTS-13, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, экскретируемого с мочой (uNGAL) у детей, перенесших ГУС, выявлены достоверные различия данных параметров у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП по сравнению с контрольной группой условно здоровых детей и детей группы сравнения ($p < 0,05$). У детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП установлено статистически значимое повышение эндотелина-1, цистатина С мочи и крови, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL)), снижение

антитромботического фактора ADAMTS-13 по сравнению с реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом, у которых отклонения этих параметров были достоверно ниже ($p < 0,05$). Разнотипные изменения эндотелина-1, цистатина С мочи и крови, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL) у детей с различными исходами гемолитико-уремического синдрома доказывают их патогенетическую роль при хронической патологии почек у детей-реконвалесцентов ГУС.

Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL, микроальбуминурии с показателем СКФ у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП: снижение показателя СКФ ассоциирует с повышением уровня микроальбуминурии, мочевой экскреции NGAL, уровня эндотелина-1, цистатина С мочи, цистатина С крови ($r = -0,783; -0,472; -0,819; -0,663; -0,788, p < 0,05$)

Между уровнем микроальбуминурии и эндотелином-1, цистатином С крови и мочи, uNGAL у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП выявлена прямая корреляционная взаимосвязь: по мере нарастания микроальбуминурии отмечается повышение уровней uNGAL, Э-1 крови, цистатина С мочи и крови ($r = 0,365; 0,641; 0,710; 0,637, p < 0,05$) (Рисунок 7), что доказывает роль данных показателей, как критериев прогнозирования поражения почек и подтверждает значение микроальбуминурии как клинического маркера поражения почек.

Установлена обратная корреляционная связь показателей внутривисочечной гемодинамики (V_s, V_d) и эндотелином-1, цистатином С крови и мочи, uNGAL: у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП уменьшение параметров внутривисочечной гемодинамики ассоциирует с увеличением продукции uNGAL, эндотелина-1, цистатина С крови и мочи ($V_s: r = -0,657, -0,679, -0,319, -0,527; V_d: r = -0,819, -0,837, -0,501, -0,49$, соответственно), что свидетельствует о патогенетической роли дисфункции эндотелия в развитии нарушений гемодинамики в органах-мишенях (почках).

Частота артериальной гипертензии у детей, перенесших ГУС с формированием ХЗП ассоциирует с эндотелином-1, цистатином С крови и мочи,

uNGAL: по мере увеличения концентрации uNGAL, Э-1, цистатина С крови и мочи ($r = 0,465; 0,531; 0,461; 0,302$) нарастает частота артериальной гипертензии. Доказанная нами взаимосвязь подтверждает патогенетическую роль данных маркеров в формировании артериальной гипертензии при патологии почек.

Установленная взаимосвязь уровня эндотелина-1, цистатина С мочи и крови, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи (uNGAL) с показателями АД, параметрами внутривисочечного кровотока, СКФ, уровня МАУ подтверждает их патогенетическую роль в развитии патологии почек и позволяет рассматривать их как предикторы поражения почек у детей, перенесших ГУС.

Таким образом, для детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в хронические заболевания почек характерно повышение уровня эндотелина-1 крови, цистатина С мочи и крови, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, экскретируемого с мочой и снижением антитромботического фактора ADAMTS-13 в сочетании с нарушением структуры почек, снижением показателей внутривисочечной гемодинамики, повышением артериального давления, уровня микроальбуминурии, снижением скорости клубочковой фильтрации и тубулярной дисфункцией.

Для оценки влияния комплекса факторов на формирование почечного повреждения у детей-реконвалесцентов ГУС проведен факторный анализ с построением регрессионных моделей, на основании которого разработан алгоритм прогнозирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС.

По результатам факторного анализа выделены ведущие факторы, влияющие на развитие ХЗП. Наибольший вклад (47,1%) в формирование ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС имеет клиничко-патогенетический фактор (uNGAL, цистатин С крови, Vd, Vs, СКФ, МАУ, уровень ЛДГ и Д-димера) и фактор, характеризующий функциональное состояние эндотелия (эндотелин -1, цистатин С мочи; 22,6%).

Для определения информативности факторов прогнозирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС применены принципы клинической эпидемиологии с оценкой относительного риска (RR), чувствительности (Se), специфичности (Sp).

Наиболее чувствительными факторами риска формирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС являются повышение уровня эндотелина-1 крови ($RR=6,128$; $Se=0,895$; $Sp=0,750$), цистатина С крови ($RR=2.732$; $Se=0,895$; $Sp=0,389$).

На основании комплексного сравнительного обследования детей-реконвалесцентов ГУС с формированием ХЗП и детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом выявлены патогенетические маркеры формирования ХЗП: повышение уровня эндотелина-1 крови ($RR=6,128$; $Se=0,895$; $Sp=0,750$), цистатина С крови ($RR=2.732$; $Se=0,895$; $Sp=0,389$) в сочетании с артериальной гипертензией, снижением скорости клубочковой фильтрации и показателей внутривисочечной гемодинамики, нарастанием тубулярной дисфункции и уровня микроальбуминурии.

Получены уравнения линейной регрессии и доказано, что цистатин С и эндотелин-1 крови являются наиболее информативными показателями прогнозирования формирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС.

Установлено по методу Брандона, что у детей-реконвалесцентов ГУС наибольшие изменения уровня эндотелина-1 взаимосвязаны с уровнем скорости клубочковой фильтрации, МАУ, систолической и диастолической скоростями внутривисочечного кровотока ($93,08\%$, $R^2=0.9524$).

Доказано, что на изменение уровня цистатина С крови у детей-реконвалесцентов ГУС влияет уровень диастолической и систолической скорости кровотока, МАУ, артериальная гипертензия ($91,55\%$, $R^2=0.9567$).

В результате расчета уравнений линейной регрессии доказано, что если уровень показателей будет в диапазонах:

- Эндотелин-1 крови- $154,68-180,86$ пг/мл
- Цистатин С крови – $19201,65-22746,77$ нг/мл,

то это свидетельствует о риске формирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС.

Таким образом, выраженность уровня концентрации эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL является информативным критерием

прогнозирования хронической патологии почек у детей, перенесших ГУС и ассоциирует с комплексом клинико-параклинических параметров структурно-функционального состояния почек, внутривисочной гемодинамики, повышением артериального давления, уровня МАУ, снижением СУФ и тубулярной дисфункцией у детей-реконвалесцентов ГУС с хронической патологией почек.

На основании проведенного исследования разработан алгоритм прогнозирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС, рекомендованный для использования в практике врачей-педиатров, педиатров-нефрологов. Для прогнозирования формирования хронических заболеваний почек у детей-реконвалесцентов ГУС необходимо определение комплекса показателей с оценкой структурно-функционального состояния почек, внутривисочной гемодинамики, уровня артериального давления, микроальбуминурии, скорости клубочковой фильтрации и тубулярной дисфункции в сочетании с определением уровня эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL.

Однако, некоторые вопросы проблемы поражения почек у детей, перенесших ГУС, в настоящее время остаются нерешенными. Важно изучение ГУС у детей как фактора долгосрочного прогноза формирования почечной патологии. Актуальным является изучение полиморфизма генов у данных детей, как критерия прогнозирования исходов ГУС. Необходимо изучение вопросов совершенствования патогенетической терапии детям с эндотелиальной дисфункцией как основы профилактики хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС. Необходимо изучение вопросов совершенствования патогенетической терапии детям с факторами риска ХЗП как основы профилактики необратимых изменений почек у детей, перенесших ГУС.

ВЫВОДЫ

1. За период 2000-2020гг в Оренбургской области зарегистрировано 86 случаев гемолитико-уремического синдрома у детей по данным госпитализированных случаев. Установлена сезонность болезни (май и июнь), рост частоты ГУС в 2011 -2014 годы и снижение - в 2015 - 2020 годы.

В структуре ГУС у детей Оренбургской области преобладает (96,5%) STEC-ГУС, чаще (68,6%) у детей грудного и раннего возраста. У 46,5 % (n=38) детей–реконвалесцентов ГУС выявлена хроническая патология почек преимущественно тубуло-интерстициальная болезнь, протекающая с изолированным мочевым синдромом.

2. Для детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в хронические заболевания почек в дебюте болезни характерно сочетанное поражение системы гемостаза с повышением Д-димера ($1,24 \pm 0,26$ мкг\мл) и увеличением активированного частичного тромбопластинового времени ($39,97 \pm 2,94$ секунд); поражением почек (100%) и центральной нервной системы (42,1%) в сочетании с органами пищеварения: кишечника с развитием гемоколита (68,4%); печени (15,8%) и поджелудочной железы (23,7%) с нарушением их структуры и функции (повышение уровня аланинаминотрансферазы ($108,19 \pm 21,56$ Е/л), гипергликемия ($12,8$ ммоль\л)).

3. Хронические заболевания почек, ассоциированные с ГУС, характеризуются нарушением структуры почек (100% детей), снижением показателей внутрпочечной гемодинамики (100% детей), повышением артериального давления (47,4% детей), уровня микроальбуминурии (100% детей), тубулярной дисфункцией (100% детей) и снижением скорости клубочковой фильтрации (34,2% детей) в сочетании с повышением уровня эндотелина-1 крови, цистатина С мочи и крови, uNGAL и снижением антитромботического фактора ADAMTS-13 (100% детей).

4. Повышение эндотелина-1 крови, цистатина С мочи и крови, uNGAL коррелирует с уровнем повышения артериального давления ($r=0,465$; $0,461$; $0,531$; $0,302$), МАУ ($r=0,641$; $0,710$; $0,637$, $0,365$; $p<0,05$), снижением показателей внутрпочечной гемодинамики (V_s : $r = -0,657$, $-0,319$, $-0,679$, $-0,527$; V_d : $r = -0,819$, $-0,501$, $-0,837$, $-0,49$), СКФ ($r = -0,819$; $-0,663$; $-0,788$; $-0,472$; $p<0,05$) и тубулярной дисфункцией и являются патогенетическими критериями поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС.

5. Прогностическими критериями поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС являются комплекс клинико-параклинических показателей нарушения структурно-функционального состояния почек, внутриспечной гемодинамики, уровня артериального давления в сочетании с тубулярной дисфункцией, МАУ, снижением СКФ и повышением уровня концентрации: эндотелина-1 крови, цистатина С мочи и крови, uNGAL.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выделения групп риска по формированию ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС необходим расчет суммы баллов диагностических коэффициентов по таблице «Критерии формирования групп риска по ХЗП у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома». Вероятность формирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС высокая при индексе +13 баллов и более, требующая специального обследования с оценкой эндотелина-1 крови, цистатина С мочи и крови, uNGAL.

2. Для прогнозирования формирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС необходимо определение комплекса показателей с оценкой структурно-функционального состояния почек, внутриспечной гемодинамики, уровня артериального давления, МАУ, СКФ и тубулярной дисфункции в сочетании с определением уровня патогенетических маркеров: эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL.

3. Разработанные критерии формирования групп риска по ХЗП и алгоритм прогнозирования хронического поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС рекомендованы для использования в практике врачей-педиатров, педиатров-нефрологов с определением структурно-функционального состояния почек, внутриспечной гемодинамики, уровня артериального давления, МАУ, СКФ и тубулярной дисфункции в сочетании с определением уровня показателей: эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL.

4. Формирование регионального регистра детей-реконвалесцентов ГУС позволяет персонифицированно проводить медицинское наблюдение пациентов с учетом наличия ХЗП или их риска развития и назначить превентивные мероприятия детям, перенесшим ГУС, имеющим риск формирования ХЗП.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Некоторые вопросы поражения почек у детей, перенесших ГУС, в настоящее время остаются нерешенными. Важно изучение ГУС у детей как фактора долгосрочного прогноза формирования почечной патологии. Актуальным является изучение полиморфизма генов у данных детей, как критерия прогнозирования исходов ГУС. Необходимо совершенствование патогенетической терапии детям-реконвалесцентам ГУС, имеющим высокие концентрации эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, uNGAL как основы профилактики хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алтынова, В.Х. Атипичный гемолитико-уремический синдром в педиатрической практике / В.Х. Алтынова, Х.М. Эмирова, Н.Б. Нигматуллина, С.С.Рахимжанова, М.Б. Бамыш, С.Е. Исаков// Клиническая фармакология и терапия.- 25(3).- 2016.- с. 83-89.
2. Байко, С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Обзор литературы. Часть 1) / С.В.Байко // Нефрология и диализ. -Т. 9 №4.- 2007 .-С.370-377.
3. Байко, С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 2) / С.В. Байко // Нефрология и диализ.- Т.9 №4.-2007. –С. 377-386.
4. Байко, С.В. Прогнозирование риска развития неблагоприятных исходов постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей/ С.В. Байко, А.В.Сукало// Педиатрия. - 96 (5).- 2017.-С.15–21.
5. Байко, С.В. Гемолитико-уремический синдром у детей в Республике Беларусь: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, исходы/ С.В. Байко, А.В. Сукало, А.Н. Бегун /Нефрология и диализ.- 15(4).- 2013.-С.378-378.
6. Байко, С.В. Ключевые предикторы неблагоприятного исхода постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей / С.В. Байко// Педиатрия.- 98(5).-2019.- С. 8-13.
7. Байко, С.В., Сукало А.В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей/ С.В. Байко, А.В. Сукало // Нефрология и диализ.- 18(4).-2016.-С. 404-414 .
8. Байко, С.В. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование)/ С.В. Байко// Нефрология и диализ.- №18(3).-2016.- С.282-299.
9. Байко, С.В. Маркеры тяжести почечного повреждения у детей с диарей-ассоциированным гемолитико-уремическом синдромом/ С.В Байко // Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной

нефрологии Материалы 4 Конгресса Ассоциации нефрологов новых независимых государств (29-30 сентября 2016) /ОО «Белорусская ассоциация врачей»;под науч. ред.Н.А.Колесникова-Минск.-СтройМедиаПроект,2016.- С.105.

10. 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.- Т.21 №3 .-2017.- С.39-46.

11. Бакстер, Г.М. Ультразвуковые исследования мочевыделительной системы / Г.М. Бакстер, П.С. Сидху // М.: МЕДпресс-информ. – 2008. – С. 280.

12. Боброва, Л.А. Влияние генетической формы тромбофилии на клинικο-морфологические проявления и характер течения хронического гломерулонефрита / Боброва Л.А., Козловская Н.Л., Шкарупо В.В. и др. // Нефрология и диализ.- 2010.- 1.-С. 25-33.

13. Боровкова, Н.Ю. Состояние вазодилатирующей функции эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек [Текст] / Н.Ю. Боровкова, Н.Н. Боровков, Н.О Теплова // Курский научно–практический вестник "Человек и его здоровье". – 2009. – № 4. – С. 56–60.

14. Борисова, Т.П. Гемолитико-уремический синдром у детей / Т.П. Борисова // MedicusAmicus.- №6.-2006. <http://www.medicusamicus.com/>

15. Булатов, В.П. Гемолитико-уремический синдром у детей\ В.П. Булатов, Т.П.Макарова, Н.В. Самойлова, Х.М. Эмирова- Казань:КГМУ.- 2016.- 144 С.

16. Бураковский, Н.И. Гемолитико-уремический синдром у детей / Н.И.Бураковский// Инфекционные болезни человека: материалы V съезда инфекционистов.-Минск.- 2003. -С.79-86.

17. Вельков, В.В. NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии/ В.В. Вельков //Клинико-лабораторный консилиум.- 38(2).- 2011.-С. 90-100.

18. Вельков, В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной дигностики/ В.В. Вельков // ЗАО «ДИАКОН», с. 72.

19. Вялкова, А.А. Формирование и прогрессирование тубуло-интерстициальных болезней почек у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, С.В. Плотникова, С.А.Чеснокова // Лечение и профилактика. – 2017. - № 1 (21). - С. 29-39.
20. Вялкова, А.А. Хроническая болезнь почек у детей/ А.А. Вялкова, И.В. Зорин, С.А. Чеснокова, С.В. Плотникова // Нефрология.- 23(5).-2019.-С. 29-46.
21. Вялкова, А.А. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, М.С. Егорочкина и др. //Практическая медицина.- 06(75).-2013.-С. 72-77.
22. Вялкова, А.А. Протоколы диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей. Руководство для врачей / под ред.: Вялкова А.А., Савенкова Н.Д., Длин В.В., Игнатова М.С., Летифов Г.М.// - М.: Изд-во Медакадемия Оренбург. 2010. – 253 с.
23. Вялкова, А.А. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике/ А.А. Вялкова, Е.Н.Лебедева, С.Н.Афониная, С.А.Чеснокова, Л.В.Куценко, Е.В.Лукерина// Нефрология.- Т.21 №3.-2017.-с.25-38.
24. Вялкова, А.А. Ранняя диагностика и профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей в практике врача-педиатра и нефролога: информационно-методическое письмо под общ. редакцией д.м.н. проф. А.А.Вялковой / А.А.Вялкова, С.А.Чеснокова. – Оренбург, 2020. – 25
25. Гемолитико-уремический синдром у детей [Текст]: Федеральные клинические рекомендации Союз педиатров России.- Москва, 2015.-с.41.
26. Гланц, С. Медико-биологическая статистика /С. Гланц: Пер. с англ.- М.: Практика, 1998.- С., 459.
27. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Consil. med. Ukraina. — 2010. — №11. — С. 38–39.
28. Группа компаний «БиоХимМак». Маркёры дисфункции эндотелия / В кн.: Каталог Группы компаний «БиоХимМак». — М., 2005. — С. 49–50.
29. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов /Е.В. Гублер. – Л.; Медицина. – 1978. – с. 296.

30. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. - Л.: Медицина, 1973. - с.141.
31. Давыдкин, И.Л. Основы клинической гемостазиологии: монография/ И.Л.Давыдкин, В.А. Кондурцев, Т.Ю. Степанова, С.А. Бобылев. - Самара, 2009. - 436 с.
32. Демьянова, К.А. Полиорганная недостаточность при острых тромботических микроангиопатиях/ К.А. Демьянова, Н.Л. Козловская, Л.А. Боброва, А.М. Кучиева // Нефрология и диализ.- Т. 15 №4.- 2013 .-С.368.
33. Длин, В. В. Артериальная гипертензия ренального генеза у детей и подростков. Патогенез, диагностика и лечение / В. В. Длин, М.С. Игнатова // М. : Оверлей. - 2004. - с. 124.
34. Долгих, Т.И. Веротоксин — лабораторный маркер кишечной инфекции *Escherichia coli* O:157,осложненной гемолитико-уремическим синдромом у детей раннего возраста/ Долгих Т.И., Войтович М.А., Галилейская С.Б., Лазарева Л.И.// Сибирский медицинский журнал.- № 8.-2009.- с. 75-76.
35. Еремеева, А.В. Клиническая и диагностическая значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей/ А.В.Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, С.Б. Орехова// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 6.- 2015.-С. 60-65.
36. Еремеева, А.В. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы) / А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, Н.М. Зайкова, Е.Д. Бондаренко // Нефрология. - Том 22. - № 4.-2018. - С. 50-56.
37. Ермоленко, В.М. Ингибция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нефропротекция/ В.М. Ермоленко, Н.Н.Филатова, А.Ю.Николаев // Нефрология.- Т. 15. №2.- 2011.- С. 30-42.

38. Зверев, Д. В. Гемолитико-уремический синдром как ведущая причина острой почечной недостаточности у детей раннего возраста / Д. В. Зверев, Л. Т. Теблосева // Нефрология и диализ.- Т. 2 №4.- 2000.-С.317-321.
39. Зверев, Д.В. Гемолитико-уремический синдром у детей; эффективность перитонеального диализа/ Д.В. Зверев // Нефрология и диализ.- 2(1,2).- 2000.-С.95-96.
40. Зворыгин, И.А. Статистический анализ лабораторных данных / И.А. Зворыгин // Новости «Вектор-бест». –№ 1. - 2006. — С. 3-5.
41. Зорин, И.В. Механизмы прогрессирования хронической болезни почек у детей / И.В.Зорин// Актуальные проблемы детской нефрологии 2010.Материалы международной школы.-2010.- С.140-147.
42. Зорин, И.В. Формирование и прогрессирование ТИБП у детей/ И. В. Зорин, А.А. Вялкова, С.В. Плотникова, С.А. Чеснокова//Лечение и профилактика. -Т.21, №1.-2017.- С. 63-67.
43. Игнатова, М.С. Проблемы прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции: научное издание / М.С. Игнатова // Нефрология и диализ. – Т. 4 № 7 . -2005. — С. 428-434.
44. Игнатова, МС. Детская нефрология: Руководство для врачей. /Под ред. Игнатовой М.С.-3-е изд. перераб и доп.-М.:ООО «Медицинское информационное агенство», 2011.-С.696.
45. Казанцева, Л.А. Структурно–функциональные показатели сердца, дисфункция эндотелия у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ, и реципиентов почечного трансплантата [Текст] :дис. канд. мед. наук : 14.00.37 и 14.00.05 / Л.А. Казанцева. – Екатеринбург, 2007. – 119 с.
46. Картамышева, Н.Н. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек / Н.Н. Картамышева, О.В. Чумакова, А.Г. Кучеренко // Медицинский научный и учебно-методический журнал. - 2002. - № 6. - С. 176 -187.
47. Карпухина, О. А. Гемолитико-уремический синдром как осложнение инфекционных заболеваний у детей: принципы диагностики и лечения/

О.А.Карпухина, Л. В. Крамарь, А. А. Арова, А. Б. Невинский// Лекарственный вестник.- Т. 9 №1(57).-2015.- с. 10-15.

48. Каюков, И.Г. Цистатин С в современной медицине/ И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, В.Л. Эмануэль //Нефрология.- 16(1).- 2012.-С.22–39.

49. Козловская, Л.В. Тромботические микроангиопатии - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром // Нефрология: Руководство для врачей / Под общ.ред. И.Е. Тареевой. - М.: Медицина, 2000. - С. 308-314.

50. Козловская, Н.Л. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома / Н.Л. Козловская, Е.И.Прокопенко, Х.М. Эмирова и др.\\ Нефрология и диализ.- 17(3).-2015.-С. 242-264.

51. Комарова, О.В. Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП / О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов// Нефрология и диализ.- Т. 12 № 4.- 2010.- С. 271-274.

52. Комарова, О.В. Динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза для оценки прогноза хронической болезни почек у детей/ О.В. Комарова, И.И.Смирнов, А.Г. Кучеренко, А.Н. Цыгин// Вопросы современной педиатрии.- 12 (5).-2013.-С. 104–107.

53. Конюх, Е.А. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия / Е.А.Конюх, Н.С.Парамонова // Журнал ГрГМУ. — 2010. — № 2. — С. 149.

54. Костюшина, И.С. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима–медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией / И.С. Костюшина, О.В. Комарова, А.М. Мазо, Т.В.Маргиева, И.В. Дворяковский, А.Н. Цыгин// Педиатрическая фармакология. - Т. 10. № 3.-2013.- С. 32–37.

55. Кашталап, В.В. Возможности диагностики острого повреждения почек с использованием липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в кардиологии (Обзор литературы) / В.В. Кашталап, К.С. Шафранская,

- Е.Д.Баздырев, О.Л. Барбараш //Сибирский медицинский журнал.- 2011.-26. №4(1).- С. 15-18.
56. Краснова, Е.И. Гемолитико-уремический синдром как осложнение острой кишечной ифекции у детей/ Е.И. Краснова, С.А. Лоскутова, О.В. Гайнц // Лечащий врач.- 10.-2010.-С.45-47.
57. Кузьменко, Л. Г. Детские инфекционные болезни: учеб. для студ. высш.учеб. заведений / Л. Г. Кузьменко, Д. Ю. Овсянников, Н. М. Киселёва. — М. : Издательский центр «Академия»,2009. — 528 с.
58. Кузьмин, О.Б. Гломерулярная гипертензия: молекулярные механизмы повреждения подоцитов и мезангиальных клеток / О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В.Белянин, Л.Н. Ландарь // Нефрология.-№ 4 Т.20.- 2016.- С.31-39.
59. Кудрякова, А.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с хронической болезнью почек: дис. канд.мед.наук: 14.01.04/ А.С. Кудрякова.- Москва, 2013. -147с.
60. Курапова, М.В. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек/ Курапова М.В., Низямова А.Р., Ромашева Е.П. и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — Т. 15, № 3 (6).- 2013. -С. 1823.
61. Курапова, М.В. Клинико-диагностическое значение эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек: дисс. к.мед.н.: 14.01.14/ Курапова Марина Владимировна.-Самара,2015.-145с.
62. Леонова, И.А. Нарушение цитокинового статуса, эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией на фоне хронического пиелонефрита и их коррекция амлодипином [Текст] : дис. канд. мед. наук : 14.00.36/ И.А. Леонова. — Курск, 2006. — 124 с.
63. Макарова, Т.П. Семейная форма атипичного гемолитико-уремического синдрома /Т.П. Макарова, Ю.С. Мельникова, Л.В. Поладова, О.А. Карпова// Педиатрия.- 97 (1).- 2018.-С.191-192. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-191-192.
64. Макарова, Т.П. Атипичный гемолитико-уремический синдром/ Т.П.Макарова, Х.М. Эмирова, Д.В. Зверев, Н.В. Осипова// Практическая медицина.-7(62).-2012.- С.57-61.

65. Маковецкая, Г.А. Мониторинг здоровья детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, как фактор профилактики развития и прогрессии хронической болезни почек/ Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.С. Гасилина, О.В.Борисова, В.Н. Баринов // Педиатрия.- 90 (3).-2011.-С.6-12.
66. Маковецкая, Г.А. Актуальные вопросы амбулаторной нефрологии/ Г.А.Маковецкая, Л.И. Мазур // Педиатрия. -87 (3).- 2008.-С. 6–12.
67. Маковецкая, Г.А. Современный взгляд на хронические заболевания почек. Дискуссионные вопросы / Г.А. Маковецкая // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – №5 (1). – С. 748.
68. Маковецкая, Г.А. К вопросу о хронических болезнях почек у детей / Г.А.Маковецкая // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 134-137.
69. Маргиева, Т.В. Участие маркёров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита/ Т.В. Маргиева, Т.В. Сергеева // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 22-23.
70. Маргиева, Т.В. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей / Т.В. Маргиева, Т.В. Сергеева, И.Е.Смирнов, А.Г. Кучеренко, А.Г. Тимофеева // Российский педиатрический журнал.- № 2.- 2009. -С. 34–39.
71. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). М.: Медицина. - 2010. - Т. 1 (часть 2). - 633 с.
72. 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.
73. Минболатова, Н.М. Клиническое значение определения в моче нейтрофильного желатиназа ассоциированного липокалина у пациентов с острым почечным повреждением: дис. канд.мед.наук: 14.01.20/ Минболатова Н.М..- Москва, 2015.-86с.

74. Миронов, Л.Л. Гемолитико-уремический синдром: этиология, эпидемиология, патогенез/ Л.Л. Миронов, И.М. Канус // Медицинские новости.-10.- 2003.-С.4-10.
75. Михалева, Л.Л. Цистатин С — надежный биохимический индикатор нарушения фильтрационной функции почек у детей / Л.Л. Михалева, М.Л.Золотавина, В.В. Хаблюк // Современные проблемы науки и образования. - № 5.-2012.- С. 24–29.
76. Мовчан, Е.А. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек: новый взгляд на старую проблему нарушений в системе гемостаза у больных гломерулонефритом/ Е.А. Мовчан //Нефрология и диализ.-Т.3 №4.-2001.-С. 427-431.
77. Мовчан, Е.А. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек: новый взгляд на старую проблему нарушений в системе гемостаза у больных гломерулонефритом / Мовчан Е.А. // Бюллетень сибирской медицины.- 2008.- С. 88-96.
78. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико–лабораторной диагностики [Текст] / А.П. Момот // Санкт–Петербург, 2006. – 208 с.
79. Мосоян, М.С. NGAL – ранний биомаркер острого повреждения почек после резекции почки и нефрэктомии/ М.С.Мосоян, С.Х.Аль-Шукри, А.М.Есаян, А.Ш.Румянцев, О.В.Галкина, Д.М.Ильин, С.В.Корза// Нефрология.- Том 17. №2.- 2013.- С 55-59.
80. Музуров, А.Л. К вопросу об остром почечном повреждении у детей. Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии/ А.Л. Музуров, А.А. Буров, Х.М. Эмирова, А.В. Попа и др.// Материалы 4 Конгресса Ассоциации нефрологов новых независимых государств 29-30 сентября 2016.-Минск.-СтройМедиаПроект.- 2016.-С.108.
81. Мухин, Н.А. Альбуминурия — маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н.А. Мухин, Г.П. Арутюнов, В.В. Фомин // Клиническая нефрология. -2009. № 1.- С. 5–10.

82. Ольхова, Е.Б. Прогностическое значение ультразвукового исследования почек при гемолитико-уремическом синдроме у детей/ Е.Б. Ольхова, Д.В. Зверев// Нефрология и диализ.- Т2.- 2001.- с.194.
83. Ольхова, Е.Б. Ультразвуковое исследование почек при гемолитико-уремическом синдроме у детей / Ольхова Е.Б. // Нефрология и диализ.- Т. 3 №1.- 2001 .- С. 61-66.
84. Ольхова, Е.Б. Кортикальный некроз при гемолитико-уремическом синдроме у детей. Эхографическая диагностика и отдаленные результаты/ Ольхова Е.Б. // Нефрология и диализ.- 3(2).- 2001.- С.- 193-194.
85. Орлова, О.М. Активность ADAMTS13 при гемолитико- уремическом синдроме у детей/ О.М. Орлова, Х.М. Эмирова, Е.М. Толстова, П.В. Авдонин //Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 4.-2016.-С.216-217
86. Панков, Е.А. Гемолитико-уремический синдром у детей/ Е.А. Панков, Н.Д.Савенкова, К.А. Папаян Ред: Н.Д. Савенкова. СПб:СПбГПМУ.- 2016.-32с.
87. Панков, Е.А. Исходы гемолитико-уремического синдрома у детей: Автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук.1995. СПбГПМА. 27с
88. Панков, Е.А. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитико-уремическим синдромом/ Е.А. Панков, К.А. Папаян, С.И. Капустин, Н.Д. Савенкова // Нефрология.-24(3).-2020.-С.90-94. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-3-90-94>
89. Панкратенко, Т.Е. Маркеры системного воспаления как предикторы тяжести типичного гемолитико-уремического синдрома у детей/ Т.Е. Панкратенко, О.В.Москалец // Нефрология и диализ. -22(1). -2020.- С.84-92. DOI: 10 28996/2618-9801-2020-1-84-92
90. Папаян, А.В. Гемолитико-уремический синдром/ А.В. Папаян, Н.Д.Савенкова Клиническая нефрология детского возраста. СПб:Левша.Санкт-Петербург, 2008.- С. 534-551.
91. Папаян, А.В. Клиническая нефрология детского возраста /Папаян А.В.,Савенкова Н.Д. // Санкт-Петербург. 2008.- С. 599

92. Пашкова, Ю.В. Практическое значение различных формул расчета скорости клубочковой фильтрации у детей с использованием эндогенных маркеров / Ю.В.Пашкова, В.П. Ситникова// Фундаментальные исследования.- № 2 (1).- 2013.- С. 140–144.
93. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия [Текст] :в кн.: Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции под ред. Н.Н. Петрищева/Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов – Санкт-Петербург, 2007. – С. 4–48.
94. Полещук, Л.А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек. Обзор литературы / Л.А. Полещук // Нефрология и диализ.- Т. 8. № 3.- 2006.- С. 225–231.
95. Попа, А.В. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме/ А.В. Попа, В.И. Лифшиц, Х.М. Эмирова, Т.Ю.Абасеева,Д.В. Зверев, Т.Е. Панкратенко // Педиатрия.- Т. 90/№ 4.- 2011.- с. 134-140.
96. Пролетов, Я.Ю. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями/ Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина, И.М. Зубина, Е.О. Богданова, В.Г. Сиповский, А.В.Смирнов //Нефрология.- Т. 17, № 1.-2013.-С. 60-69.
97. Пролетов, Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов // Нефрология.- 18(4).- 2014.-С. 25-35.
98. Пучкова, Н.В. Гемолитико-уремический синдром у детей : течение и исходы (Обзор литературы, часть 2)/ Н.В. Пучкова, А.В. Сукало // Медицинская панорама.- 8(346).-2012.-С.23–32.
99. Ратова, Л.Г. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике/ Л.Г. Ратова, В.В. Дмитриев, С.Н. Толпыгина, И.Е. Чазова // Consilium-medicum .- №2.-2001. - С.2-14.
100. Ребров, А.П. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности/ А.П. Ребров, Н.Ю. Зелепукина// Нефрология и диализ.-Т.3 №4.-2001.-С.427-431.

101. Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование артериального давления / А.Н.Рогоза // Сердце. - Т.1, №5(5). -2002. - С.240-242.
102. Рогозина, Л.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с аллогенным почечным трансплантатом [Текст] / Л. А. Рогозина, И.Л. Давыдкин, Э. Н. Исхаков // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Том 16. – №5(4). – С. 1305–1308.
103. Савенкова, Н.Д. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей/ Н.Д. Савенкова, Е.А. Панков// Нефрология.- Т.19. №3.- 2015. -С. 9-19.
104. Савенкова, Н.Д. Совершенствование классификаций острого повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии/ Н.Д. Савенкова// Нефрология. 2018 - 22(3):11-17. <https://doi.org/10.24884/1566274-2018-22-3-11-17>.
105. Сивцева, Е.М. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей / Сивцева Е.М. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – № 1.- 2011. — С. 47-53.
106. Сивцева, Е.А. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с нефротическим синдромом при первичном гломерулонефрите: дисс. к.мед.н.:14.01.08/ Сивцева Пелена Михайловна.-Москва, 2013. -170с.
107. Ситникова, В.П. Использование нового маркера для определения скорости клубочковой фильтрации цистатина С в педиатрической практике / В.П.Ситникова, Ю.В. Пашкова, И.Н. Попова // Нефрология.- Т. 17. № 3.- 2013.- С. 75–79.
108. Смирнова, Н.Н. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии //Н.Н. Смирнова, О.В. Галкина, В.П. Новикова, Н.Э. Прокопьева //Нефрология. - 23(4).-2019.-С. 112-118. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118>
109. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев. И.Г. Каюков.-М.:ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство»,2015.-с.488
110. Смирнов, А.В., Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть 1 /А.В.Смирнов,

В.А.Добронравов, А.Ш.Румянцев, Е.М.Шилов, А.В.Ватазин, И.Г.Каюков, А.Г.Кучер, А.М.Есаян// Нефрология.- Т.20. №1.-2016.-С.79-104.

111. Смирнов, А. В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению/ А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков, И.Н. Бобкова, М.Ю.Швецов, А.Н. Цыгин, А.М. Шутов// Клиническая нефрология.- №4.- 2012.- С.89-115

112. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек. Часть I. / А.В. Смирнов, А.Ш.Румянцев // Нефрология.- 24(1).-2020.-С.67-95. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95>.

113. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек. Часть II. / Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. // Нефрология. -24(2). -2020. -С.96-128. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-96-128>

114. Смирнов, А.В. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор — цистатин С / А.В. Смирнов, И.Г.Каюков, А.М.Есаян., А.Г. Кучер, О.А.Дегтерева // Нефрология.- Т. 9. № 3.- 2005.- С. 16–27.

115. Смыр, К. В. Клиническое значение нарушений гемореологии и эндотелиальной дисфункции при хроническом гломерулонефрите[Текст] :дис. канд. мед. наук : 14.00.05 / К.В. Смыр. – Москва, 2009. – 109 с.

116. Судновская, К.А. Особенности ультразвуковых изменений почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом/ Судновская К.А., Байко С.В.// Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии: материалы IV Конгресса Ассоциации нефрологов новых независимых государств. под. науч. ред. Н.А. Колесника.- Минск:СтройМедиаПроект.- 2016.- С.111-112.

117. Сукало, А.В. Острая почечная недостаточность, острое почечное повреждение. Хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек / А. В. Сукало, И. В. Шевчук // Медицинский журнал. -№ 2. - 2018. - С. 154-159.

118. Сукало, С.В. Артериальная гипертензия у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром/ С.В. Сукало, А.В. Сукало, Н.Н. Абросимова// Нефрология и диализ.- 19(2).-2017.- С.271-279.
119. Типичный гемолитико-уремический синдром [Текст]: Клинические рекомендации МЗ РФ. Научное сообщество нефрологов России.-Москва, 2014.
<http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Tipichnyj-gemolitiko-uremicheskij-sindrom-tGUS-1.pdf>
120. Толстова, Е.М. Клиническое значение тромбоцитарного звена гемостаза при гемолитико-уремическом синдроме у детей : дисс. канд. Мед. Наук.: 14.01.08/ Евгения Михайловна Толстова.- Москва, 2015.-218с.
121. Толстова, Е.М. Витальная компьютерная морфометрия тромбоцитов при гемолитико-уремическом синдроме у детей / Е.М. Толстова, Х.М. Эмирова, И.А.Василенко, О.В. Зайцева и др.// Педиатрия.- 92(5).-2013.-С. 53-58.
122. Трофимов, А.А. Нарушение гомеостаза и лечение гемолитико-уремического синдрома у детей: дисс. к.мед.н. 14.00.09: Трофимов, Алексей Анатольевич.- Екатеринбург, 2003.-120с.
123. Ходасевич, Л.С. Патологическая анатомия и патогенез гемолитико-уремического синдрома у детей: дис. д-ра мед.н.: 14.00.15/ Ходасевич Леонид Сергеевич.- Новосибирск, 1995.-154с.
124. Цыгин, А.Н. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом / А.Н. Цыгин, Т.В. Вашурина, Т.В.Маргиева, П.В. Ананьин, А.М. Мазо, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов// Педиатрическая фармакология.- 12 (4).-2015.-С. 447–455.
125. Чеснокова, С.А. Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей: дисс. кан.мед.наук:14.01.08/ Светлана Александровна Чеснокова,-Оренбург,2020.-181с.
126. Чугунова, О.Л. Актуальные вопросы острого почечного повреждения и острой почечной недостаточности у детей / О. Л. Чугунова, Х. М. Эмирова, А.И.Макулова, Д. В. Зверев// Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение.- № 2. -2015. -С. 62-68.

127. Шишкин, А.Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек / А.Н. Шишкин, Д.В. Кирилюк // Нефрология.- Т. 2. № 9.- 2005. -С. 16–22.
128. Шишкин, А. Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // Нефрология. -Т. 13, № 3.- 2009.- С. 24–32.
129. Шишкин, А.Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек/ А.Н. Шишкин, Д.В. Кирилюк // Нефрология.- 9(2).-2005.-С 16-22. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-2-16-22>
130. Шпикалова, И.Ю. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы) / И.Ю.Шпикалова, Т.Е. Панкратенко, Х.М. Эмирова и др.// Нефрология и диализ.- 16(3).-2014.-С.328-338.
131. Эмирова, Х.М. Наследственная тромбофилия как фактор риска тяжелого течения гемолитико-уремического синдрома у детей/ Х.М. Эмирова, А.В. Попа, Н.Л. Козловская, Е.М. Толстова и др.// Педиатрия.- 92(5).-2013.-С.11-19.
132. Azita, Zafar Mohtashami The Application of Urinary NGAL Measurement for Early Detection of AKI in Hospitalized Patients with Poisoning /Azita Zafar Mohtashami, Babak Hadian, Ghafar Ali Mahmoudi, Khatereh Anbari, Amir Salahbarzin//Iranian Journal of Kidney Diseases. 2020. V. 14. N. 3. P. 206-211.
133. Akan-Arican, A. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute renal injure/ A.Akan-Arican, M.Zappitelli, K.K. Washburn, L.S. Jefferson and S.L. Goldstein //Kidney international. 2007. 71. P. 1028-1035.
134. Al-Ismaili, Z. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application/ Al-Ismaili Z., Palijan A., Zappitelli M. // Pediatric Nephrology. 201. 26 (1). P.29-40.
135. Araki, S. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes / S.Araki, M. Haneda, T. Sugimoto, M. Isono, K. Isshiki, A. Kashiwagi, D. Koya // Diabetes. 2005. 54 (10). P. 2983–2987.

136. Ardissino, G. Early volume expansion and outcomes of hemolytic uremic syndrome/ Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S et al. // *Pediatrics*. 2016. 137(1). P. 2015-2153
137. Ardissino, G Hemoconcentration: a major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome/ Ardissino G, Dacco V, Testa S et al. // *Pediatric Nephrology*. 2015. 30(2). P. 345-352.
138. Arpegard, J. Cystatin C – marker of peripheral atherosclerotic disease/ Arpegard J., Ostergren J., de Faire U. et al. // *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 199 (2). P. 397–401.
139. Babak, Nakhjavan-Shahraki, Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis/ Babak Nakhjavan-Shahraki, Mahmoud Yousefifard, Neamatollah Ataei, Masoud Baikpour, Fatemeh Ataei, Behnaz Bazargani, Arash Abbasi, Parisa Ghelichkhani, Faezeh Javidilarijani, Mostafa Hosseini// *BMC Nephrology*. 2017. 3.18(1). P.120. doi: 10.1186/s12882-017-0539-0.
140. Babian, ME Colonic ischemic stricture presenting as a late complication of the hemolytic uremic syndrome/ Babian ME, Chow DC, Soloway GN, et al. // *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1997. 25.P. 555-556.
141. Bell, M Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury/ Bell M, Granath F, Martensson J et al. // *Nephrology Dial Transplant*. 2009. 24(10). P. 3096-3102
142. Bieleaszewska, M. Shiga toxin-Mediated Hemolytic Uremic Syndrome: Time to Change the Diagnostic Paradigm? / Bieleaszewska M, Kock R, Friedrich AW// *PLoS ONE* . 2007. 10. P. 1024.
143. Bitzan, M Influenza-associated thrombotic microangiopathies/ Bitzan M, Zieg J// *Pediatric Nephrology*. 2018. 33(11).P. 2009–2025
144. Bnyand, M. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection/ Bnyand M, Mariani-Kurkjian P, Gouali M et al.// *Médecine et maladies infectieuses*. 2018. 48. P. 167-174.
145. Brigotti, M Human monocytes stimulated by Shiga toxin 1a via globotriaosylceramide release proinflammatory molecules associated with hemolytic

- uremic syndrome/ Brigotti M, Carnicelli D, Arfilli V et al. // International Journal of Medical Microbiology.2018. 308(7). P.940-946.
146. Bruin, R. Pediatric Ultrasound / BruinR. // Edinburgh. ChurchillLivigstone. 2005. P. 373.
147. Brumariu, O Current aspects of hemolytic uremic syndrome in children / Brumariu O, Cucer F, Munteanu M// Review Medical Chir Soc Med Nat Iasi. 2003.107(2). P. 253-260.
148. Bruyand, M Paediatric haemolytic uraemic syndrome related to Shiga toxin-producing Escherichia coli, an overview of 10 years of surveillance in France, 2007 to 2016/ Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Le Hello S, et al.// Euro Surveill. 2019. 24(8).1800068.
149. Brooks, J.T. Outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli O111:H8 infections among attendees of a high school cheer leading camp/ Brooks J.T., Bergmire-Sweat D., Kennedy M. et al. // Clinical Infection Diseases. 2004. 38. P. 190–198.
150. Butler, T. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis / Butler T. // Transactions Royal Society Tropical Medicine Hyg. 2012. 106(7). P. 395-399.
151. Buys Roessingh, AS Gastrointestinal complications of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome/ de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Baudoin V, Loirat C, Aigrain Y // European Journal of Pediatrics Surgery. 2007. P. 328-34.
152. Campistol, J.M. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome:diagnosis and treatment. A consensus document /Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, et al.// Nefrologia. 2013.33:27. P.45.
153. Cassidy H Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is localised to the primary cilium in renal tubular epithelial cells - A novel source of urinary biomarkers of renal injury/ Cassidy H, Slyne J, Higgins M, Radford R, Conlon PJ, Watson AJ, Ryan MP, McMorrow T, Slattery C// Biochim Biophys Acta Mol Basis Disises. 2019. 1. 1865(12). 165532. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165532.
154. Cayley, Bowles Gastrointestinal Dysfunction Following Hemolytic Uremic Syndrome/ Cayley Bowles , MeцanAncker , George Triadafilopoulos// Digestive Diseases and Sciences. 2011. 56. P. 2241-2243.

155. Chad L., Mayer Pro-coagulant endothelial dysfunction results from EHEC Shiga toxins and host damage-associated molecular patterns / Chad L. Mayer, Caitlin S. L. Parello, Benjamin C. Lee et al. // *Frontiers Immunology*. 2015. 6. P. 165. DOI:10.3389/fimmu.2015.00155.
156. Chandler, WL Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome/ Chandler WL, Jelacic S, Boster DR et al. // *New England Journal Medicine*. 2002. 346.P. 23–32. doi: 10.1056/NEJMoa011033.
157. Chesnaye, N Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA–EDTA registry/ Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F et al. // *Pediatric Nephrology*. 2014. 29(12). 2403-2410. DOI: 10.1007/s00467-014-2884-6
158. Chung, MY Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis/ Chung MY, Jun DW, SungSA// *Korean Journal Hepatol*. 2010. 16(3). P. 301-307.
159. Cimolai, N. Risk factors for the progression of Escherichia coli O157:H7 enteritis to hemolytic-uremic syndrome/ Cimolai N., Carter J.E., Morrison B.J. et al. // *Journal Pediatric*. 1990. 116. P. 589–592.
160. Crabbe, D Gastrointestinal complications of the haemolytic uraemic syndrome/ D Crabbe, JT Broclevbank, R Spicer// *Korean Journal Pediatric* 2014. 57(2). P.96–99. DOI: 10.3345/kjp.2014.57.2.96.
161. Dobilienė, D The clinical course and long-term outcome of hemolytic-uremic syndrome in children/ Dobilienė D, Pundziene B, Mitkiene R// *Medicina (Kaunas)*. 2007. 43(1). P. 23–27.
162. Dobilienė, D The clinical course and long-term outcome of hemolytic-uremic syndrome in children/ Dobilienė D, Pundziene B, Mitkiene R// *Medicina (Kaunas)*. 2007.43. 1. P. 23-27.
163. Downen F, Wood K, Brown AL, et al.: Rare genetic variants in Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome: genetic analysis prior to transplantation is essential. *Clinical Kidney J*. 2017; 10(4). P. 490–449.

164. Endre, ZH Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function/ Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ et al.// *Kidney International*. 2011. 79(10).P.1119-1130.
165. ESPN/ERA-EDTA Website (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association) 2013 Available at: <http://www.espn-reg.org>
166. Frank, C. HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shigatoxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany/ Frank C, Werber D, Cramer JP et al. // *New England Journal Medicine*. 2011. 365. P.1771–1780. DOI: 10.1056/NEJMoa1106483.
167. Fremeaux-Bacchi, V Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults/ Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaim e F, Dragon- Durey MA, Ngo S, et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013. 8. P. 554 – 562.
168. Frémeaux-Bacchi, V Complement Gene Variants and Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Retrospective Genetic and Clinical Study/ Frémeaux-Bacchi V, Sellier-Leclerc AL, Vieira-Martins P, et al.//*Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.2019. 14(3).P. 364–377.
169. Geerdink, LM Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics/ Geerdink LM, Westra D, van Wijk JA, Dorresteyn EM, Lilien MR, Davin JC, et al. // *Pediatric Nephrology*. 2012. 27(8). P.1283
170. George, JN Syndromes of thrombotic microangiopathy/ George JN, Nester CM. // *New England Journal of Medicine*. 2014. 371. 654 – 666.
171. Goldstein, S.L. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD?/ Goldstein S.L., Devarajan P. // *Pediatric Nephrology*. 2011. 26 (1). P. 29-40.
172. Gordon, P.I. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome/ P.I. Gordon, C. A. Chandler, W. L. // *Lancet* 365. 2005. P.1073–1086.

173. Grisaru, S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. Internationl/ Grisaru S. // Journal Nephrology Renovasc Diseases. 2014. P. 231-239. DOI: 10.2147/IJNRD.S41837
174. Grodinsky, S Gastrointestinal manifestations of hemolytic uremic syndrome: recognition of pancreatitis/ Grodinsky S, Telmesani A, Robson WL, Fick G, Scott RB // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1990. 11(4). P. 518-24
175. Gyles, CL Shiga toxin-producing Escherichia coli: an overview/ Gyles CL// Journal of Animal Science. 2007. 85:13. P. 45-62.
176. Han, M NGAL protects against endotoxin-induced renal tubular cell damage by suppressing apoptosis/ Han M, Li Y, Wen D, Liu M, Ma Y, Cong B// BMC Nephrology. 2018. 6;19(1). P.168. doi: 10.1186/s12882-018-0977-3.
177. Haghjooyejavanmard, S. Endothelial function and dysfunction: clinical significance and assessment [Text] /S. Haghjooyejavanmard, M. Nematbakhsh // Journal of Research in Medical Sciences. 2008. Vol. 13 (4). P. 207–221.
178. Hedican, EB Characteristics of O157 versus non-O157 Shiga toxin-producing Escherichia coli infections in Minnesota, 2000-2006/ Hedican EB, Medus C, Besser JM, et al.// Clinical Infection Diseases. 2009. 49. P. 358–364.
179. Hemmelgarn, BR Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes/ Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M// JAMA. 2010. 303. P.423–429.
180. Hirsch, R NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children/ Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes M, Devarajan P// Pediatric Nephrology. 2007. 22. P. 2089–2095.
181. Howard, Trachtman HUS AND TTP / Howard Trachtman // Pediatric Clinics of North America. 2013. 60(6).P. 1513–1526.
182. Huang, J The B subunits of Shiga-like toxins induce regulated VWF secretion in a phospholipase D1-dependent manner/ Huang J, Haberichter SL, Sadler JE. // Blood 2012. 120. P. 1143–1149. doi: 10.1182/blood-2012-01-408096.28996/2618-9801-2020-1-84-92

183. Hunt, BJ Von Willebrand factor-cleaving protease in childhood diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome/ Hunt BJ, Lämmle B, Nevard CH, Haycock GB, Furlan M// *Thromb Haemostatic*. 2001. 85. P. 975-978.
184. Hurley, B.P. Shiga toxin translocation across intestinal epithelial cells is enhanced by neutrophil transmigration/ Hurley B.P., Thorpe C.M., Acheson D.W. // *Infection and Immunity*. 2001. 69. P. 6148–6155.
185. James, J. Hemolytic-Uremic Syndrome / James J. Corrigan, Jr, MD, and Frank G. Boineau // *Pediatrics in Review*. 2001. Vol.22. 11.P. 365-369.
186. Jenkins, C. Subtyping of virulence genes in verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) other than serogroup O157 associated with disease in the United Kingdom/ Jenkins C., Willshaw G.A., Evans J. et al. // *Journal of Medical Microbiology*. 2003. 52. P. 941–947.
187. Jenssen, GR Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: A nationwide retrospective study from 1999–2008/ Jenssen GR, Vold, L, Hovland E. Bangstad H-J et al. // *BMC Infectious Diseases*. 2016.16. P.285. DOI: 10.1186/s12879-016-1627-7.
188. Joann, M. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome/ Joann M. Spinale, Rebecca L. Ruebner, Lawrence Copelovitch, Bernard S. Kaplan// *Pediatric Nephrology*.- 2013. Vol. 28. I. 11. P. 2097-2105.
189. Joseph, A. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review/ A Joseph, A Cointe, P Mariani et al. // *Toxins* 2020. 12(2). P.67. doi: 10.3390/toxins12020067
190. Kakoullis, L Shiga toxin-induced haemolytic uraemic syndrome and the role of antibiotics: a global overview/ Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, et al// *Journal Infection*. 2019. 79(2). P. 75–94.
191. Karmali, MA. Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*/ Karmali MA. // *Clinical Microbiology Reviews*. 1989. 2(1). P.15–38.
192. Karmali, MA Host and pathogen determinants of verocytotoxin-producing *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome/ Karmali MA: // *Kidney International*. 2009. S4–S7.

193. Karpman, D Haemolytic uraemic syndrome/ D Karpman, S Loos, R Tati ,I Arvidsson. // Journal Internal Medicine. 2017. 281(2). P.123-148. doi.org/10.1111/joim.12546.
194. Karpman, D Pathophysiology of typical hemolytic uremic syndrome/ Karpman D, Sartz L, Johnson S// Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2010. 36. P. 575–585.
195. Keir, L. Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy/ Keir L. Coward R.J. // Pediatric Nephrology. 2011. 26(4). P. 523-533.
196. Keir, L.S. Current evidence for the role of complement in the pathogenesis of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome/ Keir L.S., Saleem M.A. // Pediatric Nephrology. 2014. 29. P.1895-1902.
197. Khalifa, NA ADAMTS-13 level in children with severe diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: Unmasking new association/ Khalifa NA, Gawish HH, Khalifa NA, Tawfeek DM, Morsy SM.// Saudi Journal Kidney Disises Transpl. 2018. 29(2). P. 303-309. doi: 10.4103/1319-2442.229262.
198. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Inter Suppl 2012; (2) Issue 1:1-126
199. Kremer, Hovinga JA Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome/ Kremer Hovinga JA, Heeb SR, Skowronska M, Schaller M. // Journal Thromb Haemost. 2018. 16(4). 618-629. doi: 10.1111/jth.13956.
200. Lalanne, A NGAL: a biomarker of acute and chronic renal dysfunction/Lalanne A, Beaudeau JL, Bernard MA.//Ann Biology Clinical (Paris). 2011. 69(6). P. 629-636. doi: 10.1684/abc.2011.0646.
201. Laglois, V. Laboratory Evalution at Different Ages. In: Comprehensive pediatric nephrology/ Laglois V., Eds. D.F. Geary, F. Schaefer Mosby Elsevier// Philadelphia. 2008. P. 39-54.
202. Lee, M.S. Shiga Toxins as Multi-Functional Proteins: Induction of Host Cellular Stress Responses, Role in Pathogenesis and Therapeutic Applications/ Lee, M.S.; Koo, S. Jeong, D.G.; Tesh, V.L. // Toxins 2016. 8. P.77.

203. Launders, N Disease severity of Shiga toxin-producing *E. coli* O157 and factors influencing the development of typical haemolytic uraemic syndrome: a retrospective cohort study, 2009-2012/ N Launders, L Byrne, C Jenkins, et al.: // *BMJ Open*. 2016. 6(1). e009933. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009933
204. Loirat, C. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome/ Loirat C., Noris M., Fremeaux-Bacchi V. // *Pediatr. Nephrol.* 2008. Vol.23. P. 1957-1972
205. Loirat, C Atypical hemolytic uremic syndrome/ Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. // *Orphanet Journal Rare Diseases*. 2011. P. 1750-1172.
206. Loirat, C An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children/ Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. // *Pediatric Nephrology*. 2016. 31(1). P.15-39. DOI: 10.1007/s00467-015-3076-8
207. Loo, DM Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome/ te Loo DM, Monnens LA, van Der Velden TJ et al. // *Blood* 2000. 95. P. 3396–3402. DOI: 10.1100/tsw.2007.172.
208. Loos, S An outbreak of shiga toxin-producing *E.coli* 0104:H4 HUS in Germany: presentation and short term outcome in children/ Loos S, Ahlenstiel Th, Krany B et al. // *Clinical Infectious Disease* 2012. 55(6). P. 753-759. DOI: 10.1093/cid/cis531
209. Majowicz SE, Scallan E, Jones-Bitton A, et al.: Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: a systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog Dis.* 2014; 11(6): 447–55.
210. Mancia, G. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)/ Mancia, G., DeBacker G., Dominiczak A. Et al. // *J Hypertens.* 2007. Vol. 25. P.1105-1187.
211. Martynov, AI Endothelial dysfunction and method of its diagnosis/ Martynov AI, Avetyak NA, Akatova EV et al. // *Russia Cardiology Journal*. 2005. (4). P. 94-98
212. Mitsnefes, MM P Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease/ Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P// *Pediatric Nephrology*. 2007. 22. P.101–108.

213. Moake, J. L. Haemolytic-uremic syndrome: Basic science/ Moake J. L. // *Lancet*. 1994.Vol. 343. P. 393-397.
214. Mody, RK Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: Clinical spectrum and predictors of in-hospital death/ Mody RK, Gu W, Griffin PM et al. // *Journal Pediatric* 2015.166. P.1022–1029. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.064.
215. Molbak, K. Antimicrobial therapy in patients with Escherihia coli O157:H7 infection/ Molbak K, Mead PS, Griffin PM. // *JAMA*. 2002.288(8). P.1014-1016. DOI: 10.1001/jama.288.8.1014.
216. Morigi, M Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis/ Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, et al.: // *Journal Immunology*. 2011. 187(1). P. 172–180.
217. Nathanson, S Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome/ Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010. 5(7). P.1218–1228.
218. Neild, G. H. Hemolytic uremic syndrome/ Thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology and treatment / Neild G. H. // *Kidney International*. 1998. Vol. 53.. 64. P. 45-49.
219. Nester, CM. Multifaceted Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatrics/ Nester CM. // *Blood Purification*. 2013. 35(1-3). P.86-92. doi:10.1159/00034648648.
220. Noris, M STEC-HUS, atypical HUS and TTP are diseases of complement activation/ Noris M, Mescia F, Remuzzi G. // *Nature Reviews Nephrology*.- 2012.- 8(11):662.-P.633. DOI: 10.1038/nrneph.2012.195
221. Noris, M. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome/ Marina Noris, Giuseppe Remuzzi// *English medical journal*. -2009.- 361.- 1676-1687.
222. Noris, M Hemolytic uremic syndrome/ Noris M, Remuzzi G// *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005. 16. P. 1035-1050.
223. Novo, AC Longitudinal study of Cystatin C in healthy term newborns/ Novo AC, Sadeck Ldos S, Okay TS, Leone CR. // *Clinics (Sao Paulo)*. 2011. 66(2). P.217-220.
224. Nur, Canpolat Hemolytic uremic syndrome / Nur Canpolat // *Turkish Archives of Pediatrics*. 2015. 50(2). P. 73–82.

225. Oakes, R.S. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome/ Oakes R.S., Siegler R.L., McReynolds M.A. et al. // *Pediatrics*. 2006. 117(5). P. 1656-1662.
226. Okura, T Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension/ Okura T, Jotoku M, Irita J et al. // *Clinical and Experimental Nephrology* .2010.14(6).P.13-17. doi: 10.1007/s10157-010-0334-8
227. Obrig, TG *Escherichia coli* Shiga Toxin Mechanisms of Action in Renal Disease/ Obrig TG//*Toxins (Basel)*. 2010. 2(12). 2769–2794.
228. Ostroff, S.M. Infections with *Escherichia coli* O157:H7 in Washington State. The first year of statewide disease surveillance/ Ostroff S.M., Kobayashi J.M., Lewis J.H. // *JAMA*. 1989. 262. P. 355–359.
229. Peco-Antic, A. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. Abstracts. The 45th Annual Meeting on September 6th – 8th 2012, Krakow, Poland/ Peco-Antic A., Vukicevic I., Kotur J. et al. // *Pediatric Nephrology*. 2012. 27(9). P. 1620
230. Peralta, CA Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications/ Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ et al. // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011. 22(1).P.147-155.
231. Persson, S Subtyping method for *Escherichia coli* shiga toxin (verocytotoxin) 2 variants and correlations to clinical manifestations/ Persson S, Olsen KE, Ethelberg S, Scheutz F. // *Journal Clinical Microbiology* 2007. 45(6). P.2020-2024. DOI: 10.1128/JCM.02591-06.
232. Petruzzello-Pellegrini, TN Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: advances in pathogenesis and therapeutics/ Petruzzello-Pellegrini TN, Marsden PA. // *Curr Opin Nephrology Hypertens.*- 2012.- 21. P. 433–440.
233. Petruzzello-Pellegrini, TN The CXCR4/CXCR7/SDF-1 pathway contributes to the pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome in humans and mice/ Petruzzello-Pellegrini TN, Yuen DA et al. // *Journal Clinical Investigation*. 2012.122. P. 759–776. doi: 10.1172/JCI57313

234. Rahman, RC Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome :Retrospective analysis of 54 children/ Rahman RC, Cobenas CJ, Drut R et al. // Pediatric Nephrology 2012. 27. P. 229-233. DOI: 10.1007/s00467-011-1973-z
235. Razzaq, Samiya Hemolytic Uremic Syndrome/ Razzaq Samiya // American Family Physician. 2006. Vol. 74. № 6. P.991-996.
236. Remuzzi, G.The hemolytic uremic syndrome/ Remuzzi G., Ruggenenti P. // Kidney International.1998. Vol. 53. 66. P. 54-57. DOI: 10.3345/kjp.2007.50.10.931
237. Robert, S. Predictors of Fatality in Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome/ Robert S. Oakes et al. // Pediatrics. 2006.117. P.1656-1662.
238. Rosales, A Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae/ Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr TC, Riedl M, Giner T, Strasak A, Orth-Holler D, Wurznner R, Karch H// Clinical Infection Diseases. 2012. 54. P.1413–1421
239. Ruggenenti, P. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura/ Piero Ruggenenti, Marina Noris, Giuseppe Remuzzi// Kidney International. 2001. 60. P. 831–846.
240. Roos, JF Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis/ Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM// Clinical Biochemistry. 2007. 40. P.383–391
241. Ruster, C Renin–angiotensin–aldosterone system and progression of renal disease/ Ruster C, Wolf G. // Journal of the American Society of Nephrology. 2006. 17.P. 2985–2991.
242. Salvadori, M. Update on hemolytic uremic syndrome: diagnostic and therapeutic recommendations/ Salvadori M, Bertoni E. // World Journal of Nephrology and Urology. 2013. 6. P.56–76.
243. Sandvig, K Endocytosis and retrograde transport of Shiga toxin/ Sandvig K, Bergan J, Dyve AB, Skotland T, Torgersen ML. // Toxicon. 2010.15. 56(7).P.1181-1185.
244. Scheutz, F Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature/ Scheutz F, Teel LD, Beutin L et al. // Journal Clinical Microbiology. 2012. 50. P. 2951-2963. DOI: 10.1128/JCM.00860-12

245. Scheiring, J Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS) / Scheiring J, Andreoli ShP, Zimmerhackl LB // *Pediatric Nephrology*. 2008. 23. P. 1749-1760.
246. Schwartz, G.J. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD /G.J. Schwartz, A. Muñoz, M.F. Schneider, R.H. Mak, F. Kaskel, B.A. Warady, S.L.Furth // *JASN*. 2009. Vol. 20 (3). P. 629–637.
247. Schwartz, G.J. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents / G.J. Schwartz, L.P. Brion, A. Spitzer // *Pediatr Clin North Am*. 1987. Vol. 34. P. 571– 590.
248. Scotland, S.M. Properties of strains of *Escherichia coli* belonging to serogroup O157 with special reference to production of Vero cytotoxins VT1 and VT2/ Scotland S.M., Willshaw G.A., Smith H.R. et al. // *Epidemiology Infection*. 1987. 99. P. 613–624
249. Sebbag, H Colonic stenosis after hemolytic-uremic syndrome/ Sebbag H, Lemelle JL, Moller C, et al. // *Journal of Pediatric Surgery*. 1999. 9. P.119—120.
- Sheerin, N Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management/ N Sheerin, E Glover. // *F1000 Research* 2019.8. P.1690. DOI: 10.12688/f1000research.19957.1
250. Siegler, R Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment and outcome/ Siegler R, Oakes R. // *Current Opinion in Pediatrics*. 2005.17. P. 200–204. DOI: 10.1097/01.mop.0000152997.66070.e9.
251. Sonntag, A.K. Phenotypic and genotypic analyses of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O145 strains from patients in Germany/ Sonntag A.K., Prager R., Bielaszewska M. et al. // *Journal Clinical Microbiology*. 2004. 42. P. 954–962.
252. Spanaus, KS Serum creatinine, cystatin C and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease/ Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E et al. // *Clinical Chemistry*. 2010. 56(5). P. 740-749
253. Taglieri, N Cystatin C and Cardiovascular Risk / Taglieri N, Koenig W, Kaski JC.// *Clinical Chemistry*. 2009. 55(1). P.1932–1943. doi: 10.1373/clinchem.2009.128397
254. Tarr, PI Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome/ Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL// *Lancet*. 2005. 365(9464). P. 1073–1086.

255. Thorpe, C.M. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection/ Thorpe C.M. // *Clinical Infection Diseases*. 2004. 38. P. 1298–1303.
256. Thurman JM, Marians R, Emlen W, et al.: Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(12): 1920–4
257. Trachtman, H. HUS and TTP in children/ Trachtman H.// *Pediatric Clinics of North America*. 2013. 60. P.1513-1526.
258. Verweyen, HM Enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections: following transmission routes/ Verweyen HM, Karch H, Brandis M, Zimmerhackl LB. // *Pediatric Nephrology* 2000.14. P. 73–83. DOI: 10.1007/s004670050018
259. Viteri, B Hemolytic Uremic Syndrome// Viteri B, Saland JM// *Pediatric Review*. 2020. 41(4). P. 213-215. doi: 10.1542/pir.2018-0346
260. Wagener, G. Association between Increases in Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Renal Dysfunction after Adult cardiac Surgery/ G. Wagener, M. Jan, M. Kim, et al., // *Anesthesiology*. 2006. Vol. 105, N 3. P. 485-491. doi:10.1097/00000542-200609000-00011
261. Waikar. S. S. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury/ Waikar S. S., Liu K. D., Chertow G. M. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. 3 (3). P. 844–861.
262. Wheeler, DS Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock/ Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, Wong HR// *Crit Care Med*. 2008.36. P.1297–1303.
263. Wolf, G. Obesity and Renal Disease: Introduction/ G.Wolf// *Semin Nephrology*. 2013.Vol. 33(1). P. 1.
264. Wong, CS Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis/ Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, et al.: // *Clinical Infect Diseases*. 2012. 55(1). 33–41.

265. Zhang, J Clinical significance of novel biomarker NGAL in early diagnosis of acute renal injury/ Zhang J, Han J, Liu J, Liang B, Wang X, Wang C.// Experimental and Therapeutic Medicine. 2017. 14(5). P. 5017-5021. doi: 10.3892/etm.2017.5150.
266. Zimmerhackl, LB Enterohemorrhagic Escherichia coli O26H11 -Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Bacteriology and Clinical Presentation/ Zimmerhackl LB, Rposales A. et al . // Semin Tromb Hemost. 2010. 36(6). P. 586-593.
267. Zoja, C. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction/ Zoja C., Buelli S., Morigi M. // Pediatric Nephrology. 2010. 25(11).P. 2231-2240.