

Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия и уровня серотонина в крови при гемолитико-уремическом синдроме у детей

Т.П. Макарова, Р.Р. Нигматуллина, Л.А. Давлиева, Ю.С. Мельникова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Clinical and diagnostic significance of endothelial dysfunction and serotonin levels in children with hemolytic-uremic syndrome

T.P. Makarova, R.R. Nigmatullina, L.A. Davlieva, Yu.S. Melnikova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Гемолитико-уремический синдром представляет собой серьезную проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин острого повреждения почек с потенциальной трансформацией в терминальную хроническую болезнь почек. В настоящее время особую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома отводят связи дисфункции эндотелия с изменениями в серотонинергической системе. В литературе имеются единичные работы, в которых выявлено повышение концентрации серотонина в плазме крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом, однако его роль в патогенезе хронической болезни почек недостаточно изучена. Ввиду прогрессирующего течения гемолитико-уремического синдрома, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности, необходим поиск маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, что имеет особое значение в детском возрасте для оптимизации ведения таких пациентов.

Ключевые слова: дети, гемолитико-уремический синдром, дисфункция эндотелия, серотонин.

Для цитирования: Макарова Т.П., Нигматуллина Р.Р., Давлиева Л.А., Мельникова Ю.С. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия и уровня серотонина в крови при гемолитико-уремическом синдроме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 157–162. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-157-162

Hemolytic-uremic syndrome is a serious problem in pediatrics and pediatric nephrology. Hemolytic-uremic syndrome is one of the leading causes of acute kidney injury with potential transformation into terminal chronic kidney disease. Currently, the endothelial dysfunction is strongly associated with changes in the serotonergic system in the pathogenesis of hemolytic-uremic syndrome. There are few studies that have revealed an increase in the blood plasma serotonin concentration in children with hemolytic-uremic syndrome, but its role in the pathogenesis of chronic kidney disease has been insufficiently studied. The progressive course of hemolytic-uremic syndrome, up to the terminal stage of renal failure, requires the search for markers of renal tissue damage as prognostically significant factors for the development of nephrosclerosis, which is of particular importance for optimizing the management of such children.

Key words: children, hemolytic-uremic syndrome, endothelial dysfunction, serotonin.

For citation: Makarova T.P., Nigmatullina R.R., Davlieva L.A., Melnikova Yu.S. Clinical and diagnostic significance of endothelial dysfunction and serotonin levels in children with hemolytic-uremic syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66(5): 157–162 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-157-162

Гемолитико-уремический синдром — наиболее частая причина острого повреждения почек у детей, который определяется триадой симптомов: гемолитической анемией, тромбоцитопенией и азотемией [1–3]. Патоморфологическая суть гемолитико-уремического синдрома — тромботическая микроангиопатия с преимущественным поражением сосудов почек и развитием почечной недостаточ-

ности, однако в ряде случаев возможна генерализация тромботической микроангиопатии, приводящая к развитию полиорганной ишемии с картиной полиорганной недостаточности. В результате поражения эндотелиальных клеток происходят механическое повреждение эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле, особенно в почках [1, 3]. Вариательность причин, клинической картины, прогноза в различных случаях гемолитико-уремического синдрома позволила предположить его этиопатогенетическую гетерогенность. Это было подтверждено многочисленными исследованиями и послужило основанием для выделения нескольких форм заболевания:

1. Индуцированный инфекцией гемолитико-уремический синдром. Основной подгруппой является Шига-токсин (Stx) производящая кишечная палочка, менее распространен пневмококк и ряд других микроорганизмов.

2. Атипичный гемолитико-уремический синдром — генетически детерминированное редкое забо-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490 makarova-kgmu@mail.ru

Нигматуллина Разина Рамазановна — д.б.н., проф. кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4686-1231

Давлиева Лилия Анасовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9816-1309

Мельникова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6633-6381

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

ление, в основе патогенеза которого лежит хроническая неконтролируемая активация комплемента, развитие тромботической микроангиопатии и органических повреждений.

3. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с сопутствующими заболеваниями или состояниями органов и систем, а именно с гемопоэтической трансплантацией стволовых клеток, злокачественными новообразованиями, с аутоиммунными заболеваниями [1, 2].

Шига-токсин-ассоциированная форма болезни составляет 90% случаев гемолитико-уремического синдрома у детей и служит самой частой причиной острого повреждения почек в детском возрасте. Около 70% заболевших — дети первых 3 лет жизни, 90% случаев приходится на возраст младше 5 лет [1, 2]. В мире заболеваемость составляет 0,2–8:100 тыс. населения (около 6:100 тыс. среди детей младше 6 лет) [3]. По данным ряда авторов, риск развития тяжелой острой почечной недостаточности при Шига-токсин-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме составляет 10–15%, летальность — 5% [4]. В первые 10 лет после перенесенного Шига-токсин-ассоциированной формы болезни в 30% случаев отмечается прогрессирование в хроническую почечную недостаточность. Позже этот показатель может возрастать до 60% [1, 5].

Атипичный гемолитико-уремический синдром составляет 5–10% и встречается с частотой 0,11–0,23 на 1 млн населения в европейских странах. При первом эпизоде заболевания необратимое повреждение почек с развитием хронической почечной недостаточности происходит в 50–70% случаев [1, 2, 4], поэтому важную проблему составляет раннее выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом. Хроническая болезнь почек V стадии может сформироваться уже в детском возрасте и привести к инвалидности ребенка, что представляет большую медицинскую, экономическую и социальную проблему. Современная концепция хронической болезни почек, отражающая характер и скорость прогрессирования любой патологии почек до терминальной стадии почечной недостаточности, определяет необходимость поиска ранних маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза. Это имеет большое значение для оптимизации ведения данного контингента больных [5–10].

Центральная роль в каскаде событий, ведущих к почечной недостаточности, связанной с гемолитико-уремическим синдромом, принадлежит шига-токсинам (Stx1, Stx2), которые способствуют приобретению эндотелиальными клетками протромботического фенотипа с поражениями, ограниченными микрососудами, в основном в клубочках почек. Повреждение эндотелия — центральный патофизиологический механизм развития гемолитико-уремического

синдрома, который сопровождается активацией тромбоцитов с их последующей адгезией в зоне повреждения. В результате повреждения эндотелиальных клеток образуются тромбоцит-фибрин-гиалиновые микротромбы, в основном в афферентной артериоле и гломерулярных капиллярах, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, уменьшению перфузии почечных канальцев и развитию их вторичной дисфункции или некроза. Наличие почечных микротромбов, состоящих из фибрина и тромбоцитов, и присутствие высоких концентраций β -тромбоглобулина, фактора-4 и серотонина в образцах плазмы пациентов с гемолитико-уремическим синдромом отражает широко распространенную активацию тромбоцитов, несмотря на то что механизмы, лежащие в основе этой активации, остаются неясными.

В работе, проведенной F. Guessous и соавт. (2005) [11], показано, что Stx2 напрямую не активирует тромбоциты. Поскольку Шига-токсин не связывается с тромбоцитами в состоянии покоя и не может самостоятельно индуцировать агрегацию тромбоцитов, предполагается, что Stx2 действует в сочетании с липополисахаридами, может усиливать агрегацию тромбоцитов и секрецию серотонина за счет высвобождения цитокинов и других соединений из моноцитов. Накопление хемокинов во внеклеточном матриксе сосудов почек повышает тромбогенность микрососудов почек, тем самым способствуя прогрессированию почечной недостаточности при гемолитико-уремическом синдроме [10, 11].

У 60–70% пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом выявляются мутации в генах комплемента или антитела к фактору H [12]. В исследованиях, проведенных Y. Yoshida и соавт. (2019) [13], показано, что имеющиеся у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом мутации в генах, кодирующих регуляторные белки, приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента вследствие дефицита или функциональных нарушений этих протеинов. В результате на поверхности клеток эндотелия усиливается образование мембраноатакующего комплекса, вызывающее их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией атромботического фенотипа в протромботический и последующим образованием тромбов. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с мутациями фактора H может вносить стимуляция комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности [13].

По данным J.S. Fong и соавт. (1983) [14], в дополнение к проявлениям триады гемолитико-уремического синдрома в крови пациентов были выявлены циркулирующие агрегаты тромбоцитов, лейкоцитоз, липидемия, гемоглобинемия, гиперфибриногенемия

и увеличенное частичное тромбопластиновое время. Тромбоциты были химически истощены по содержанию серотонина, с нарушенной агрегационной активностью. В исследованиях, проведенных на животных моделях, было показано, что тромбоцитопения и функциональная недостаточность тромбоцитов не влияли на агрегационные реакции нормальных тромбоцитов. Исследования *in vitro* подтвердили, что следствием снижения функции тромбоцитов после воздействия эндотоксина является истощение тромбоцитов [14].

Определение влияния дисфункции эндотелия на течение и исход гемолитико-уремического синдрома требует дальнейшего изучения. Дисфункция эндотелия — это нарушение баланса между продукцией вазодилатирующих, антипролиферативных и атромбогенных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, пролиферативных веществ и протромботических соединений, которые продуцирует эндотелий, — с другой [15–19]. Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органах и тканях, так как вызывает спазм или тромбоз сосудов; нарушения регионарного кровообращения тоже могут приводить к дисфункции эндотелия [20–22]. Необходимо отметить, что морфологическим нарушениям в стенке сосудов предшествуют функциональные изменения сосудистого эндотелия [23–27]. Сдвиг равновесия в сторону вазоконстрикторов и, как следствие, нарушение вазомоторной функции эндотелия способствует формированию спазма сосудов, нарушению микроциркуляции и локальной ишемии. По мнению ряда авторов, хроническая гипоксия почек служит главным фактором повреждения тубулоинтерстициального аппарата почек, приводящим к прогрессированию их хронической болезни [28–33]. Степень выраженности дисфункции эндотелия связана с прогрессирующим снижением функции почек и развитием нефросклероза и служит предиктором неблагоприятного прогноза [33]. Сосудистая сеть составляет основу функционирования почек. В исследованиях У.В. Харламовой и соавт. (2010) доказано влияние дисфункции эндотелия на формирование нарушений гемодинамики в почках при их хронической болезни [34]. Также признаки дисфункции эндотелия зарегистрированы у пациентов, находящихся на диализе. J. Malyszko и соавт. (2010) [27] обратили внимание на высокую смертность у пациентов с уремией, получающих гемодиализ, вследствие сердечно-сосудистой недостаточности, вызванной атеросклеротическими изменениями. Повреждение эндотелиальных клеток неизменно связано с такими состояниями, как тромбоз, гипертензия, почечная недостаточность и атеросклероз, а также может быть причиной ускоренного развития атеросклероза у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Дисфункция эндотелия сосудов важна

не только как механизм, посредством которого развивается хроническая болезнь почек и снижается функция почек, но и как фактор, запускающий сердечно-сосудистые заболевания [35].

В настоящее время особую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома отводят связям дисфункции эндотелия с изменениями в серотонинергической системе. Серотонин (5-НТ) служит одним из пусковых факторов активации тромбоцитов при агрегации и тромбообразовании. Активация тромбоцитов приводит к выбросу серотонина, который через рецепторы 5-НТ_{2a}, находящиеся на мембране, активизирует другие тромбоциты. Ввиду того что тромбоцитарное звено и активность тромбоцитов играют большую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома, определение концентрации серотонина в плазме крови и тромбоцитах может иметь прогностическую значимость. В исследованиях, проведенных А. Edefonti и соавт. [36–38] еще в 1985 г., было выявлено, что при высокой концентрации серотонина в плазме крови и нормальном уровне тромбоцитов может сохраняться клиническая картина гемолитико-уремического синдрома и происходить прогрессирование поражения почек до их хронической болезни. Нормальные уровни тромбоцитарного серотонина в период ремиссии гемолитико-уремического синдрома могут служить признаками благоприятного исхода заболевания, поэтому необходимы дополнительные исследования для оценки прогностической ценности низких уровней тромбоцитарного серотонина у детей с поражением почек.

Серотонин — сигнальная молекула, которая находится в системном кровотоке, где выполняет множество физиологических функций, включая регуляцию перистальтики кишечника, тонуса сосудов и агрегации тромбоцитов. Рецепторы серотонина подразделяются на семь различных подсемейств, которые имеют много разных подтипов, что объясняет физиологические эффекты этого вещества. Серотонин — провоспалительная молекула, высвобождаемая активированными тромбоцитами. Часть серотонина, синтезируемого на периферии, поглощается тромбоцитами, при этом остается только небольшое количество (<5%) свободного серотонина в плазме крови [39]. Уровни циркулирующего серотонина чрезвычайно низкие, поскольку это вещество в основном накапливается в тромбоцитах, которые захватывают и высвобождают его через переносчиков. Еще в 1979 г. М. Da Prada, G. Picotti [40] в своих исследованиях показали, что содержание серотонина в тромбоцитах в 25 тыс. раз выше, чем в плазме крови, у взрослых в возрасте 20–35 лет. В норме серотонин достигает рецептора 5-НТ₁ на эндотелиальных клетках и вызывает высвобождение оксида азота. Ответ сосудистой системы на серотонин зависит от целостности эндотелиальной выстилки. Однако если эндотелиальная выстилка нарушена, что наблю-

дается при заболеваниях или после трансплантации почек, тромбоцитарный серотонин может достигать гладких мышц сосудов и влиять на вазоконстрикцию в месте повреждения сосудов [41]. Предполагается, что повышение уровня серотонина в плазме связано с дисбалансом между его захватом и высвобождением, поэтому нельзя исключить нарушение метаболизма этого вещества при повреждении эндотелиальных клеток [42].

Выявлено митогенное влияние рецепторов 5-HT_{2a} на эндотелиальные клетки, а рецепторов 5-HT_{2b} — на гладкомышечные клетки сосудов. Хроническая агрегация тромбоцитов и накопление серотонина в местах сосудистого повреждения ведут к избыточной пролиферации эндотелия и гладкомышечных клеток, что служит неотъемлемым звеном развития артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемической болезни сердца, а также может быть маркером развития и прогрессирования почечной патологии у детей с гемолитико-уремическим синдромом [42, 43].

A. Parbtani и соавт. (1980) [44] установили обратную корреляцию между низким уровнем серотонина в тромбоцитах и повышенным содержанием серотонина в плазме у пациентов с гломерулонефритом. В исследованиях C. Lood и соавт. (2015) [45] показано, что у пациентов с люпус-нефритом уровень серотонина в тромбоцитах снижен, а в плазме — повышен. Важно отметить, что наблюдалась обратная корреляция между повышенным уровнем серотонина в плазме и сниженным уровнем в тромбоцитах, что связано с продолжающейся активацией последних. Таким образом, пониженный уровень серотонина в плазме может отражать повышенное высвобождение и провоспалительное действие этого вещества на почки.

В единичных исследованиях, проведенных у детей с гемолитико-уремическим синдромом, выявлены низкие уровни тромбоцитарного серотонина на ранней стадии заболевания, что указывает на обратимую агрегацию тромбоцитов и рециркуляцию дегранулированных тромбоцитов. Через 3 мес после дебюта заболевания у детей с хронической почечной недостаточностью и некрозом коркового вещества почек сохранялись низкие уровни серо-

тонина в тромбоцитах. У остальных детей в период ремиссии гемолитико-уремического синдрома уровни тромбоцитарного серотонина нормализовались, несмотря на выявленную при биопсии картину тромбоцитарной микроангиопатии с преимущественным поражением клубочков почек [37].

M.D. Walters и соавт. в 1988 г. [46] у 27 детей с Шига-токсин-ассоциированной формой болезни и у 3 детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом обнаружили нарушение агрегации тромбоцитов, повышение концентрации серотонина в плазме крови и снижение отношения уровня серотонина в тромбоцитах к уровню в плазме во время дебюта заболевания в течение 3 дней. Высокие концентрации серотонина также были обнаружены у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом во время поздних рецидивов. Высокие концентрации серотонина в плазме, снижение уровня тромбоцитарного серотонина, а также снижение соотношения тромбоцитарного и плазменного серотонина выявлено у пациентов с типичной и атипичной формами гемолитико-уремического синдрома по сравнению со здоровыми детьми [46]. Первичное повреждение эндотелия с потерей нетромбогенных свойств служит вероятной причиной внутрисосудистой активации тромбоцитов, что требует дальнейших исследований [47]. Необходимо также дальнейшее изучение содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах у пациентов, чтобы установить, является ли внутрисосудистая активация тромбоцитов с высвобождением серотонина последовательным патофизиологическим признаком гемолитико-уремического синдрома, при каких стадиях болезни это протекает и есть ли различия в механизмах активации тромбоцитов при атипичной и типичной формах заболевания.

Таким образом, выявление дисфункции эндотелия и изменений в серотонинергической системе у пациентов уже в дебюте гемолитико-уремического синдрома представляет большой интерес с целью разработки новых диагностических подходов, позволяющих оптимизировать раннюю диагностику и замедлить прогрессирование повреждения почек у пациентов данной категории.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Булатов В.П., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Эмирова Х.М. Гемолитико-уремический синдром у детей. Казань: Медицина, 2016; 144. [Bulatov V.P., Makarova T.P., Samojlova N.V., Emirova H.M. Hemolytic-uremic syndrome in children. Kazan: Meditsina, 2016; 144. (in Russ.)]
2. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ 2015; 17(3): 242–264. [Kozlovskaya N.L., Prokopenko E.I., Emirova H.M., Serikova S.Yu. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. Nefrologiya i dializ 2015; 17(3): 242–264. (in Russ.)]
3. Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В., Ананьин П.В., Мазо А.М., Пушков А.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. Педиатрическая фармакология 2015; 12(4): 447–455. [Cygin A.N., Vashurina T.V., Margieva T.V., Anan'in P.V., Mazo A.M., Pushkov A.A. et al. Federal clinical recommendations for providing assistance

- to children with hemolytic-uremic syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(4): 447–455. DOI: 10.15690/pf.v12i4.1427 (in Russ.)]
4. Davin J.C., Gracchi V., Bouts A., Groothoff J., Strain L., Goodship T. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(4): 708–11. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.08.011
5. Barbour T., Johnson S., Cohn S., Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(7): 2673–85. DOI: 10.1093/ndt/gfs279
6. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2007; 86(6): 6–14. [Ignatova M.S. Actual problems of pediatric nephrology at the beginning of the XXI century. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2007; 86(6): 6–14. (in Russ.)]
7. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции. *Терапия* 2011; 3: 26–30. [Konopleva L.F. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases and methods of its correction. *Terapiya* 2011; 3: 26–30. (in Russ.)]
8. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11–17. [Smirnov A.V., Esayan A.M., Kayukov I.G. Chronic kidney disease on the way to unity of ideas. *Nefrologiya* 2002; 6(4): 11–17. DOI: 10.24884/1561-6274-2002-6-4-11-17. (in Russ.)]
9. Вялкова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М., Мещерякова А.И., Егорочкина М.С., Савельева Е.В. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина* 2013; 6: 72–77. [Vyalkova A.A., Zorin I.V., Gordienko L.M., Meshcheryakova A.I., Egorochkina M.S., Savelyeva E.V. Questions of diagnosis of chronic kidney disease in children. *Prakticheskaya meditsina* 2013; 6: 72–77. (in Russ.)]
10. Gritters M., Borgdorff P., Grooteman M.P., Schoorl M., Schoorl M., Bartels P.C. et al. Platelet activation in clinical haemodialysis: LMWH as a major contributor to bio-incompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9): 2911–7. DOI: 10.1093/ndt/gfn137
11. Guessous F., Marcinkiewicz M., Polanowska-Grabowska R., Kongkhum S., Heatherly D., Obrig T. et al. Shiga toxin 2 and lipopolysaccharide induce human microvascular endothelial cells to release chemokines and factors that stimulate platelet function. *Infect Immun* 2005; 73(12): 8306–16. DOI: 10.1128/IAI.73.12.8306-8316.2005
12. Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G., Besbas N., Bitzan M., Bjerre A. et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1): 15–39. DOI: 10.1007/s00467-015-3076-8
13. Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26(2): 99–110. DOI: 10.5551/jat.RV17026
14. Fong J.S., King-Hrycaj B.D. Impaired and exhausted platelets in modified generalized Schwartzman reaction: an analogue of hemolytic uremic syndrome associated with endotoxemia. *J Lab Clin Med* 1983; 102(6): 847–57
15. Тимофеева А.Г., Маргиева Т.В., Сергеева Т.В., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Цыгин А.Н. Дисфункция эндотелия при нефротическом синдроме у детей. *Педиатрическая фармакология* 2011; 8(2): 99–100. [Timofeeva A.G., Margieva T.V., Sergeeva T.V., Kucherenko A.G., Smirnov I.E., Cygin A.N. Endothelial dysfunction in nephrotic syndrome in children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2011; 8(2): 99–100. (in Russ.)]
16. Коных Е.А., Парамонова Н.С. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2010; 2: 149–151. [Konyuh E.A., Paramonova N.S. Clinical features of the course of acute and chronic glomerulonephritis in children with endothelial dysfunction. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2010; 2: 149–151. (in Russ.)]
17. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96(4): 659–665. [Melnikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2015; 96(4): 659–665. (in Russ.)]
18. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Современные возможности ее коррекции. *Терапевтический архив* 2005; 77(6): 92–96. [Bobkova I.N., Shebotareva N.V., Rameev V.V. The role of endothelial dysfunction in the progression of chronic glomerulonephritis. Modern possibilities of its correction. *Terapevticheskii arkhiv* 2005; 77(6): 92–96. (in Russ.)]
19. Шишкин А.Н., Кирилук Д.В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 16–22. [Shishkin A.N., Kirilyuk D.V. Endothelial dysfunction in patients with progressive kidney diseases. *Nefrologiya* 2005; 9(2): 16–22. (in Russ.)]
20. Маргиева Т.В., Смирнов И.Е., Тимофеева А.Г., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей. *Российский педиатрический журнал* 2009; 2: 34–38. [Margieva T.V., Smirnov I.E., Timofeeva A.G., Kucherenko A.G., Sergeeva T.V. Endothelial dysfunction in various forms of chronic glomerulonephritis in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* 2009; 2: 34–38. (in Russ.)]
21. Комарова О.В., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Цыгин А.Н., Костюшина И.С. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал* 2012; 5: 23–26. [Komarova O.V., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Cygin A.N., Kostyushina I.S. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* 2012; 5: 23–26. (in Russ.)]
22. Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2001; 4: 427–431. [Rebrov A.P., Zelepukina N.Yu. Endothelial dysfunction in patients with chronic glomerulonephritis in various stages of renal failure. *Nefrologiya i dializ* 2001; 4: 427–431. (in Russ.)]
23. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита. Вопросы современной педиатрии 2006; 5(3): 22–30. [Margieva T.V., Sergeeva T.V. Participation of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2006; 5(3): 22–30. (in Russ.)]
24. Маркеры дисфункции эндотелия. Каталог Группы компаний «БиоХимМак». М., 2005; 49–50. [Markers of endothelial dysfunction. Catalog of the BioChemMac Group of Companies. Moscow, 2005; 49–50. (in Russ.)]
25. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Романовская Г.А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. *Российский кардиологический журнал* 2005; 4: 94–98. [Martynov A.I., Avetyak N.G., Akatova E.V., Gorohovskaya G.N., Romanovskaya G.A. Endothelial dysfunction and methods for its diagnostics. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* 2005; 4: 94–98. (in Russ.)]
26. Kida Y., Tchao B.N., Yamaguchi I. Peritubular capillary rarefaction: a new therapeutic target in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (3): 333–342. DOI: 10.1007/s00467-013-2430-y

27. *Malyszko J.* Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2010; 411(19–20): 1412–1420. DOI: 10.1016/j.cca.2010.06.019
28. *Курапова М.В., Низямова А.Р.* Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической почечной недостаточности (обзор литературы). *Аспирантский вестник Поволжья* 2013; 13(1–2): 55–58. [Kurapova M.V., Nizyayeva A.R. Current state of the endothelial dysfunction problem at chronic kidney insufficiency (the literature review). *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya* 2013; 13(1–2): 55–58. DOI: 10.17816/2072-2354.2013.0.1-2.55-58 (in Russ.)]
29. *Трисветова Е.Л.* Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(1): 99–105. [Trisvetova E.L. Magnesium deficiency and cardiovascular diseases: time to act. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v kardiologii* 2014; 10(1): 99–105. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-1-99-105 (in Russ.)]
30. *Matteucci M.C., Chinali M., Rinelli G., Wühl E., Zurowska A., Charbit M. et al.* Change in cardiac geometry and function in CKD children during strict BP control: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(2): 203–10. DOI: 10.2215/CJN.08420811
31. *Conkar S., Yilmaz E., Hacikara S., Bozabali S., Mir S.* Is Daytime Systolic Load an Important Risk Factor for Target Organ Damage in Pediatric Hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015; 17(10): 760–766. DOI: 10.1111/jch.12608
32. *Noone D., Licht C.* Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(5): 779–792. DOI: 10.1007/s00467-013-2436-5
33. *Collins A.J., Foley R.N., Chavers B., Gilbertson D., Herzog C., Areef I. et al.* 2013 USRDS Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(1): 295–306
34. *Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Лепашева Т.В., Длин В.В.* Чувствительность и специфичность офисного измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2017; 96(5): 61–65. [Aksenova M.E., Kon'kova N.E., Lepasheva T.V., Dlin V.V. Sensitivity and specificity of office blood pressure measurement for the diagnosis of arterial hypertension in children with chronic kidney diseases. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2017; 96(5): 61–65. (in Russ.)]
35. *Sato M.* Endothelial dysfunction as an underlying pathophysiological condition of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16(4): 518–521. DOI: 10.1007/s10157-012-0646-y
36. *Макарова Т.П., Мельникова Ю.С.* Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(2): 48–52. [Makarova T.P., Mel'nikova Yu.S. Endothelial dysfunction and elemental status in chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(2): 48–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52. (in Russ.)]
37. *Edefonti A., Bettinelli A., Mondonico P., Claris Appiani A., Picca M. et al.* Intraplatelet serotonin (15HT) in children with the hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1985; 23(4): 207–211
38. *Fayek S.A., Allam S.R., Martinez E., Pan G., Dao A., Rofa-iel G.* Atypical Hemolytic Uremic Syndrome After Kidney Transplantation: Lessons Learned From the Good, the Bad, and the Ugly. A Case Series With Literature Review. *Transplant Proc* 2020; 52(1): 146–152. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.10.015
39. *Eleftheriadis T., Antoniadis G., Liakopoulos V., Sparopoulou T., Stefanidis I., Galaktidou G.* Plasma serotonin and markers of bone formation and bone resorption in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7(1): 36–41
40. *Da Prada M., Picotti G.B.* Content and subcellular localization of catecholamines and 5-hydroxytryptamine in human and animal blood platelets: monoamine distribution between platelets and plasma. *Br J Pharmacol* 1979; 65(4): 653–662
41. *Malyszko J.S., Malyszko J., Pawlak K., Pawlak D., Buczek W., Myliwiec M.* Importance of serotonergic mechanisms in the thrombotic complications in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Nephron* 2000; 84(4): 305–311. DOI: 10.1159/000045604
42. *Садькова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Афлятумова Г.Н.* Роль серотонинергической системы в развитии заболевания сердца и сосудов у детей. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96(4): 665–669. [Sadykova D.I., Nigmatullina R.R., Aflyatunova G.N. The role of the serotonergic system in the development of heart and vascular diseases in children. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2015; 96(4): 665–669. DOI: 10.17750/KMJ2015-665. (in Russ.)]
43. *Gildea J.J., Wang X., Shah N., Tran H., Spinosa M., Van Sciver R. et al.* Dopamine and angiotensin type 2 receptors cooperatively inhibit sodium transport in human renal proximal tubule cells. *Hypertension* 2012; 60(2): 396–403. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.112.194175
44. *Parbati A., Frampton G., Yewdall V., Kasai N., Cameron J.S.* Platelet and plasma serotonin in glomerulonephritis. III: The nephritis of systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 1980; 14(4): 164–172
45. *Lood C., Tyden H., Gullstrand B., Klint C., Wenglen C., Nielsen C.T. et al.* Type I interferon-mediated skewing of the serotonin synthesis is associated with severe disease in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2015; 10(4): e0125109. DOI: 10.1371/journal.pone.0125109
46. *Walters M.D., Levin M., Smith C., Nokes T.J., Hardisty R.M., Dillon M.J. et al.* Intravascular platelet activation in the hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33(1): 107–115. DOI: 10.1038/ki.1988.17
47. *Sprenkle P., Russo P.* Molecular markers for ischemia, do we have something better than creatinine and glomerular filtration rate? *Arch Esp Urol* 2013; 66(1): 99–114

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.