

Статья поступила в редакцию 21.01.2024 г.

Пшеничная Е.В., Астафьева Е.В.

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького,
Республиканская детская клиническая больница,
г. Донецк, Россия

ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ, КАК ПОКАЗАТЕЛЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

Цель исследования – оценить уровень молекул средней массы в плазме крови, как показатель эндогенной интоксикации, в качестве предиктора развития гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом.

Материал и методы. Обследованы 74 ребенка с геморрагическим васкулитом. Пациенты разделены на 3 группы. В I группу вошли 53 больных с абдоминальной формой, во II группу – 21 с суставной формой васкулита. III группа была сформирована ретроспективно в количестве 21 пациента из числа больных I группы, когда у них на 3-5-й неделе от начала заболевания развились клинико-лабораторные признаки гломерулонефрита. Содержание молекул средней массы определяли методом прямой спектрометрии депротенинизированного супернатанта после осаждения белков раствором трихлоруксусной кислоты при длине волны 254 нм. Контрольную группу составили 23 здоровых сверстника.

Результаты. Основные отклонения показателя молекул средней массы, свидетельствующие об уровне эндогенной интоксикации, отмечены у детей с абдоминальной формой васкулита и, особенно, у больных с развившимся гломерулонефритом. Более высокий уровень эндогенной интоксикации коррелировал с тяжестью состояния пациентов. Установленные в подобных случаях показатели молекул средней массы статистически значимо превышали таковые, зарегистрированные не только среди здоровых детей контрольной группы, но и в группе пациентов с суставной формой заболевания. Среди причин развития синдрома эндогенной интоксикации необходимо учитывать наличие текущего, распространенного воспалительно-деструктивного процесса в тканях сосудов микроциркуляторного русла «шоковых» органов, а также интоксикации, связанной с часто переносимым накануне васкулита инфекционным процессом.

Заключение. Определение показателя молекул средней массы целесообразно использовать в качестве дополнительного критерия тяжести геморрагического васкулита и прогностического фактора развития гломерулонефрита.

Ключевые слова: геморрагический васкулит; гломерулонефрит; молекулы средней массы

Pshenichnaya E.V., Astaf'eva E.V.

Donetsk State Medical University named after M. Gorky,
Republican Children's Clinical Hospital, Donetsk, Russia

THE SIGNIFICANCE OF THE LEVEL OF AVERAGE WEIGHT MOLECULES IN BLOOD PLASMA, AS AN INDICATOR OF ENDOGENOUS INTOXICATION, IN PREDICTING GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN WITH HEMORRHAGIC VASCULITIS

Purpose of the study – to assess the level of molecules of average mass in blood plasma, as an indicator of endogenous intoxication, as a predictor of the development of glomerulonephritis in children with hemorrhagic vasculitis.

Material and methods. 74 children with hemorrhagic vasculitis were examined. Patients are divided into 3 groups. Group I included 53 patients with the abdominal form, group II included 21 patients with the articular form of vasculitis. Group III was formed retrospectively in the amount of 21 patients from patients in group I, when they developed clinical and laboratory signs of glomerulonephritis at 3-5 weeks from the onset of the disease. The content of molecules of average mass was determined by direct spectrometry of the deproteinized supernatant after precipitation of proteins with a solution of trichloroacetic acid at a wavelength of 254 nm. The control group consisted of 23 healthy peers.

Results. The main deviations in the indicator of molecules of average mass, indicating the level of endogenous intoxication, were noted in children with the abdominal form of vasculitis and, especially, in patients with developed glomerulonephritis. A higher level of endogenous intoxication correlated with the severity of the patients' condition. The indicators of average mass molecules established in such cases were statistically significantly higher than those recorded not only among healthy children of the control group, but also in the group of patients with the articular form of the disease. Among the reasons for the

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-66-72



ILANXR

Пшеничная Е.В., Астафьева Е.В. ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ, КАК ПОКАЗАТЕЛЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 66-72.



development of endogenous intoxication syndrome, it is necessary to take into account the presence of a current, widespread inflammatory-destructive process in the tissues of the microvasculature of the "shock" organs, as well as intoxication associated with the infectious process often suffered on the eve of vasculitis.

Conclusion. It is advisable to use the determination of the indicator of molecules of average mass as an additional criterion for the severity of hemorrhagic vasculitis and a prognostic factor for the development of glomerulonephritis.

Key words: hemorrhagic vasculitis; glomerulonephritis; molecules of average mass

Поражение почек при геморрагическом васкулите (ГВ) рассматривается как важный прогнозирующий фактор, т.к. от 20 % до 80 % заболевших детей проявляют признаки гломерулонефрита (ГНГВ) [1-4]. В долгосрочной перспективе последствия ГНГВ включают в себя хроническую болезнь почек и прогрессирование процесса до терминальной стадии почечной недостаточности у 1-7 % детей [5]. Естественно, что к сегодняшнему дню разработан ряд демографических, клинических и лабораторных, потенциально значимых, биомаркеров гломерулонефрита [3]. Однако, ввиду отсутствия достаточно высокого уровня их информативности, поиск и разработка прогностических критериев риска развития ГНГВ продолжаются. В этом свете заслуживает внимание изучение состояния эндогенной интоксикации и ее значимость в качестве возможного предиктора развития ГНГВ.

Необходимо заметить, что в последние годы широко изучается синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), как важная составляющая патогенеза ряда заболеваний детского возраста [6-8]. В частности, показано, что эрозивно-язвенные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с НР, протекают на фоне развития эндотоксической агрессии и угнетения гуморального звена антиэндотоксического иммунитета, как компонента формирования СЭИ [7]. Установлено также что показатель СЭИ, определяемый по содержанию молекул средней массы (МСМ), наряду с интенсивностью перекисного окисления липидов и активностью антиоксидантных ферментов, могут быть дополнительными критериями оценки тяжести кислото-зависимых заболеваний [6]. В работе С.С. Шевченко и А.И. Грековой [8] отмечено, что у детей раннего возраста с пневмонией и ОРВИ выявлены закономерные изменения уровня молекул средней и низкой массы в сыворотке крови, зависящие от степени токсикоза и нозологической формы заболевания, что определяет их дифференциально-диагностическое и прогностическое значение.

Согласно мнению К.М. Kaukonen et al. [9], СЭИ, как процесс, реализуется в рамках SIRS (systemic inflammatory response syndrome) – синдрома системного воспалительного ответа. Совершенно обосновано, что такие заболевания как сепсис, перитонит, пневмония, хронические болезни почек, печени и др., сопровождающиеся токсемией, тканевой деструкцией или выраженной гипоксией тканей, рассматриваются и как одно из проявлений SIRS или СЭИ [9-10]. Развивающаяся в подобных случаях эндотоксемия, обусловленная повышенным катаболизмом или блокадой детоксикационных систем организма, рассматривается, таким образом, как результат дисбаланса между поступлением токсинов

в кровь и их элиминацией [11, 12]. В итоге происходит накопление токсичных веществ, конечных продуктов обмена и их проникновение в неизмененные клетки с последовательным нарушением внутриклеточного обмена, повреждением биологических мембран и цитолизом [11]. При этом субстратом, определяющим развитие патологических эффектов эндогенной интоксикации (ЭИ), называют белковосодержащие токсины – молекулы средней массы [8, 10, 12].

В этой связи представляется актуальным изучение механизмов развития и причин формирования ЭИ, степень выраженности которой может являться дополнительным критерием тяжести заболевания и рассматриваться в качестве предиктора неблагоприятного течения и прогноза ГВ, – наиболее часто встречающегося первичного системного васкулита у детей [3, 13]. Примечательно, что в доступной специальной литературе отсутствуют сведения об изучении ЭИ при первичных системных васкулитах у детей.

Цель исследования – оценка уровня МСМ в плазме крови, как показателя ЭИ, в качестве предиктора развития гломерулонефрита у детей с ГВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научно-практическая работа основана на результатах обследования 74 детей в возрасте от 2 до 14 лет с ГВ, находившихся на лечении в Республиканской детской клинической больнице г. Донецка (ДНР).

Критериями включения в исследование явились дети обоих полов в возрасте от 2 до 14 лет с диагнозом ГВ, формулируемый в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2015 г.), подписанное информированное согласие родителей либо законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения: дети до 2 и старше 14 лет, страдающие IgA-нефropатией, вторичным гломерулонефритом, не связанным с ГВ, другим первичным системным или вторичным васкулитом. К критериям досрочного исключения из исследования относили присоединение интеркуррентной инфекции, перевод ребенка в стационар по месту жительства. При обследовании больных детей соблюдены деонтологические аспекты в соответствии с требованиями Европейской конвенции, принятой в г. Страсбурге (1986), директивами Совета Европейского экономического содружества в г. Страсбурге (1986), норм ИСН 138Р (2002).

Пациенты разделены на 3 группы. В I группу вошли 53 пациента со смешанной формой и ведущим абдоминальным синдромом (СмФАС). II-ю группу

составили 21 ребенок с суставной формой (СФ) васкулита. III-я группа была сформирована ретроспективно в количестве 21 пациента из числа больных I группы, когда у них на 3-5-й неделе от начала заболевания развились клинико-лабораторные признаки ГНГВ. Исследование проводилось при поступлении ребенка в клинику, как правило, на 2-3-й день, что соответствовало периоду выраженных абдоминальных и суставных проявлений ГВ.

Для определения содержания МСМ использовали скрининговый метод Н.Г. Габриелян и соавт. [14], основанный на прямой спектрометрии депротенинизованного супернатанта, полученного после осаждения белков раствором трихлоруксусной кислоты при длине волны 254 нм, как интегрального критерия содержания токсической фракции УФ-поглощающих МСМ от 500 до 5000 Да [5, 15]. Оптическую плотность исследовали с помощью спектрофотометра СФ-2000 со спектральным диапазоном 190-1100 нм. Уровень фракции МСМ выражали в условных единицах (у.е.) оптической плотности. Контрольную группу составили 23 здоровых сверстника.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Каждому показателю проверяли соответствие распределения нормальному закону с использованием критерия Шапиро-Уилка. Формат представления количественных данных в таблицах, рисунках и тексте следующий: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (Sd), медиана (Me), 25 % квартиль – 75 % квартиль, а также при необходимости указывались минимальные и максимальные значения показателей по группам. Качественные признаки представлены в виде $P \pm m$ (в %), и для них указывалось абсолютное число (n), относительная величина (P) и m – ошибка репрезентативности.

Проверку гипотезы о равенстве средних в двух сравниваемых группах проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок, который является наиболее мощной непараметрической альтернативой t-критерию Стьюдента [16]. Сопоставление частотных характеристик каче-

ственных показателей (долей) проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп). Доверительные интервалы (95% ДИ) строились для доверительной вероятности $p = 95\%$. Оценка значимости корреляционной зависимости осуществлялась в соответствии со стандартными методами статистического анализа. Для непараметрических показателей, измеряемых в шкалах наименований, и анализа малых размеров выборок применяли методы порядков, а также показателей, не соответствующих нормальному закону распределения. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели МСМ₂₅₄ у детей с СмФАС и СФ васкулита представлены в таблице 1.

Как следует из материалов таблицы, основные отклонения показателя МСМ₂₅₄ в плазме крови отмечены у детей с СмФАС. В частности, в этой группе показатель (249,6 у.е., Sd = 5,6), Me = 218 (203,0 – 309,0), статистически значимо ($p < 0,05$) превышал соответствующий показатель, установленный не только среди здоровых детей контрольной группы ($192,4 \pm 3,1$ у.е.), но и в группе пациентов с СФ заболевания (212,0 у.е. Sd = 10,8), с Me = 213 (202,0 – 218,0; $p < 0,001$).

Выяснение причины повышенного уровня МСМ₂₅₄ у детей со СмФАС и СФ в дебюте васкулита позволило связать этот факт с рядом позиций. В первую очередь, обращало внимание, что высокий уровень ЭИ сопутствовал пациентам с более выраженной тяжестью состояния. Так, практически 2/3 детей с СмФАС (40 из 53 – 75,5 %) поступили в клинику в тяжелом состоянии, обусловленном проявлениями абдоминального синдрома в виде различной степени выраженности боли, диспепсических расстройств, у некоторых желудочно-кишечного кровотечения, признаков обезвоженности, интоксикации. Напротив, дети с СФ васкулита в подавляющем большинстве случаев (17 из 21 – 80,9 %) поступали в состоянии средней тяжести, связанным

Таблица 1

Исходные показатели МСМ₂₅₄ у детей со смешанной формой и ведущим абдоминальным синдромом и суставной формой геморрагического васкулита (M ± m)

Table 1

Initial indicators of MSМ254 in children with a mixed form and leading abdominal syndrome and articular form of hemorrhagic vasculitis (M ± m)

Показатель, единица измерения	Группы обследованных детей		
	Контрольная группа (n = 23)	Дети с СмФАС (n = 53)	Дети с СФ (n = 21)
МСМ ₂₅₄ , (у. е.)	192,4 ± 3,1	249,6 (5,6) ¹ Me = 218,0 (203,0 – 309,0)	212,0 (10,8) 213,0 (202 – 218)

Примечание: 1 – различие от показателя группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$); 2 – различие от показателя группы детей с суставной формой статистически значимо ($p < 0,05$).

Note: 1 – the difference from the control group is statistically significant ($p < 0,05$); 2 – the difference from the group of children with articular form is statistically significant ($p < 0,05$).

с суставными изменениями (увеличение в объеме, признаки локального воспаления, боли, ограничение подвижности), без выраженных признаков интоксикации. Представляется также, что зарегистрированные проявления СЭИ, определенно негативно влияющие на тяжесть состояния детей при ГВ, тесно связаны с текущим, распространенным воспалительно-деструктивным процессом в тканях сосудов микроциркуляторного русла, особенно желудочно-кишечного тракта. Кроме того, необходимо иметь в виду сопутствующие, свойственные данному процессу, оксидативный стресс и интенсификацию протеолиза [11, 17]. Наконец, нельзя не учитывать неблагоприятное влияние интоксикации, связанной с инфекционным процессом, часто предшествующим ГВ.

Лечение ГВ строилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2015 г.). Больные, наряду с гипоаллергенной диетой, получали нефракционированный гепарин в дозе 100-250 ЕД/кг/сут. под контролем АЧТВ, антиагреганты (дипиридамол в дозе 5 мг/кг/сут., за 2-3 приема на протяжении 4, реже 6 недель с постепенной отменой). Глюкокортикостероиды назначали 4 пациентам по показаниям, обусловленным тяжелым поражением ЖКТ, в частности, в виде обструкции, связанной с явлениями динамической кишечной непроходимости, а также кровотечением. Преднизолон в подобных случаях применяли внутрь в дозе 1,2 мг/кг/сут, до наступления терапевтического эффекта, как правило, в течение 4-7 дней.

Однако, несмотря на проводимую терапию, у 21 из 53 детей с СмФАС заболевания (39,6 %), в среднем через $36,8 \pm 3,2$ дней, возникли клинико-лабораторные признаки ГНГВ. Примечательно, что ни в одном случае гломерулонефрит не возник у пациентов с СФ болезнью. В подобных условиях возникла возможность выяснить prognostическую значимость исходного уровня МСМ₂₅₄ в качестве

предиктора развития гломерулонефрита путем отдельного рассмотрения показателя, во-первых, у детей с СмФАС и развившимся ГНГВ и, во-вторых, в случаях, когда поражение почек среди пациентов с данной формой васкулита не возникло. Показатели для данного анализа представлены в таблице 2.

Как явствует из табличных данных, у детей с СмФАС и развившимся ГНГВ зарегистрированы наиболее высокие уровни изучаемого показателя, составившего $314,5 \pm 4,41$ у.е.; Me = 317 (306,0 – 326,0). Различие среднего содержания показателя МСМ₂₅₄ оказалось статистически значимо выше по отношению к соответствующему показателю, установленному у детей контрольной группы ($192,4 \pm 3,1$ у.е.; $p < 0,001$), больных с СмФАС, в целом ($249,6 \pm 5,6$ у.е.; $p < 0,001$) и, что важно, у пациентов данной группы без признаков ГНГВ ($207,3 \pm 19,7$ у.е.; $p < 0,001$). Изменения в виде снижения уровня МСМ₂₅₄ в последней группе детей можно объяснить обратным развитием к этому времени проявлений абдоминального синдрома и нормализацией показателей активности процесса. В то же время, установленные высокие значения показателя в группе больных с СмФАС и развившимся ГНГВ, вероятно, можно связать с тем, что в подобных случаях образующиеся МСМ продолжают поступать в кровотоки из очагов повреждения сосудов «шоковых» органов, действуя в качестве вторичных эндотоксинов с последовательным повреждением мембран клеток [18].

Установленные изменения представлены как на диаграмме размаха уровня МСМ₂₅₄ (рис. 1), так и на диаграмме по группам в зависимости от наличия у больных гломерулонефрита и без такового (рис. 2).

Адекватность математической модели, проанализированная путем распределение остатков (рис. 3), свидетельствует о том, что распределение остатков соответствует закону нормального распределения

Таблица 2
Показатели МСМ₂₅₄ у детей со смешанной формой и ведущим абдоминальным синдромом геморрагического васкулита с гломерулонефритом и без такового (M ± m)

Table 2
Indicators of MSM₂₅₄ in children with a mixed form and leading abdominal syndrome of hemorrhagic vasculitis with and without glomerulonephritis (M ± m)

Показатель, единица измерения	Группы обследованных детей			
	Контрольная группа (n = 23)	Дети с СмФАС (n = 53)	Дети с СмФАС и ГНГВ (n = 21)	Дети с СмФАС без ГНГВ (n = 32)
МСМ ₂₅₄ (у. е.)	$192,4 \pm 3,1$	$249,6 (5,6)1$ Me = 218,0 (203,0 – 309,0)	$314,5 (24,4)1,2,3$ Me = 317 (306,0 – 326,0)	$207,3 (19,7)$ Me = 206,0 (195,0 – 216,0)

Примечание: 1 – различие от показателя группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$); 2 – различие от показателя группы детей со смешанной формой и ведущим абдоминальным синдромом статистически значимо ($p < 0,05$); 3 – различие от показателя группы детей со смешанной формой и ведущим абдоминальным синдромом без гломерулонефрита статистически значимо ($p < 0,05$).

Note: 1 – the difference from the control group is statistically significant ($p < 0,05$); 2 – the difference from the group of children with a mixed form and leading abdominal syndrome is statistically significant ($p < 0,05$); 3 – the difference from the group of children with a mixed form and leading abdominal syndrome without glomerulonephritis is statistically significant ($p < 0,05$).

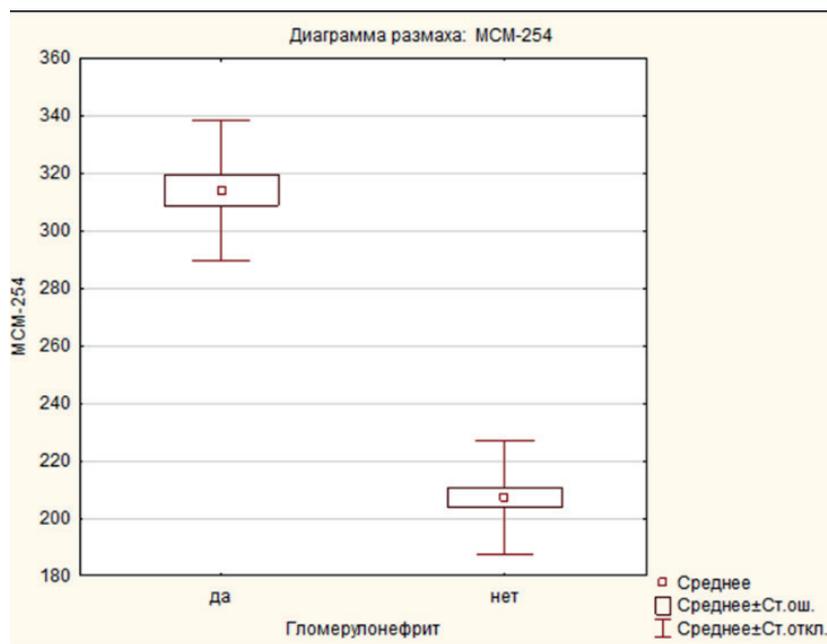


Рисунок 1
Размах уровня MCM254
у обследованных пациентов
Figure 1
Range of MSM254 level in the exam-
ined patients

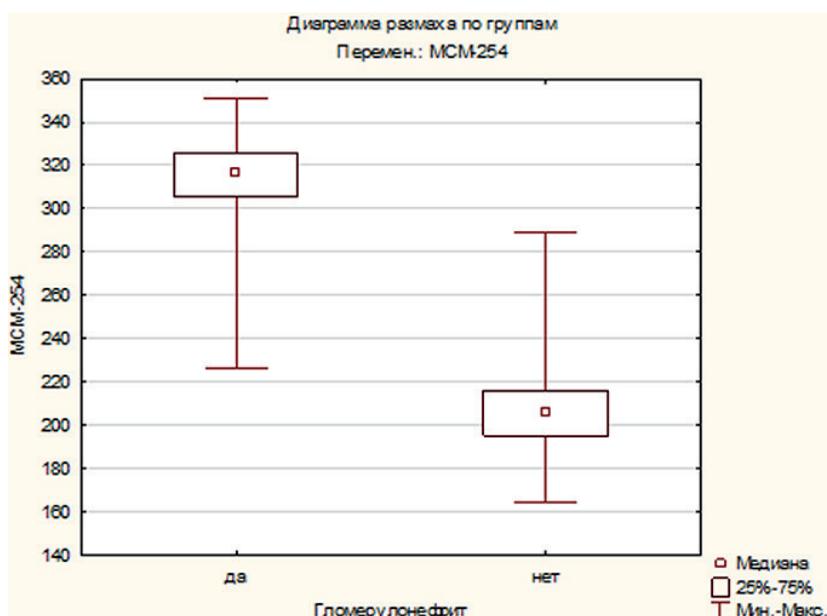


Рисунок 2
Распределение уровня MCM254
у больных с гломерулонефритом
и без такового
Figure 2
Distribution of MSM254 levels
in patients with and without
glomerulonephritis

и, соответственно, о математической адекватности разработанной модели. Настоящий вывод подтверждается также и величиной коэффициента χ -квадрат, равного 59,3; $p = 0,0001$.

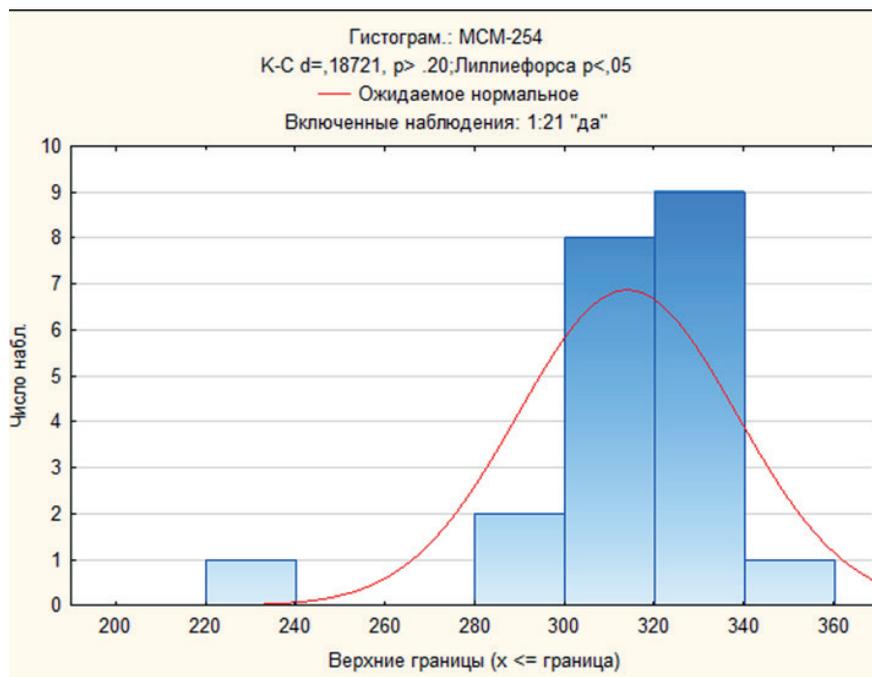
Полученные спецификационные таблицы позволили оценить дискриминирующую способность математической модели (диагностические характеристики): чувствительность — 95,2 %; специфичность — 96,9 %; эффективность — 96,1 %; прогностическая ценность положительного результата — 95,2 %; прогностическая ценность отрицательного результата — 96,9 %. Таким образом, все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, что подчеркивает целесообразность ис-

пользования настоящей модели в качестве информативного диагностического теста.

ВЫВОДЫ

1. Важной патофизиологической составляющей ГВ, оказывающей неблагоприятное влияние на тяжесть состояния детей, особенно с СмФАС, следует считать проявления эндогенной интоксикации, определяемой по уровню MCM 254 в плазме крови.

2. Среди причин СЭИ у детей с ГВ необходимо иметь в виду наличие текущего, распространенного воспалительно-деструктивного процесса в тканях сосудов микроциркуляторного русла, особенно же-



лудочно-кишечного тракта, а также интоксикации, связанной с часто переносимым накануне васкулита инфекционным процессом.

3. Исследование показателя MCM₂₅₄, ввиду его высоких диагностических характеристик, определяет целесообразность использования данного метода в качестве прогностического фактора развития гломерулонефрита у детей с СмФАС васкулита.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена в рамках Научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Lyiskina GA, Kikinskaya EG, Zinoveva GA, Frolkova EV. Porazhenie pochek pri bolezni Shenlejna-Genoxa u detej. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2005; 84(5): 22-28. Russian (Лыскина Г.А., Кикинская Е.Г., Зиновьева Г.А., Фролкова Е.В. Поражение почек при болезни Шенлейна-Геноха у детей //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2005. Т. 84, № 5. С. 22-28.)
- Podchernjaeva NS, Kudrjashova MA, Frolkova EV, Korotkova EA. Does early glucocorticoid therapy reduce risk for nephritis in children with Henoch-Schönlein purpura? *Doktor.ru*. 2014; 11(99): 31-35. Russian (Подчерняева Н.С., Кудряшова М.А., Фролкова Е.В., Короткова Е.А. Снижает ли ранняя терапия глюкокортикоидами риск развития нефрита при болезни Шенлейн-Геноха у детей? //Доктор.ру. 2014. № 11(99). С. 31-35.)
- Xu L, Li Y, Wu X. IgA vasculitis update: Epidemiology, pathogenesis, and biomarkers. *Front Immunol*. 2022; 13: 921864. DOI: 10.3389/fimmu.2022.921864
- Dyga K, Szczepańska M. IgA vasculitis with nephritis in children. *Adv Clin Exp Med*. 2020; 29: 513-519. DOI: 10.17219/acem/112566
- Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, et al. Clinical Course of Extrarenal Symptoms in Henoch-Schonlein Purpura: A 6-Month Prospective Study. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 871-876. DOI: 10.1136/adc.2009.167874
- Dudnikova JeV, Harlamova AV. Endogenous intoxication in children with chronic gastroduodenitis and gastroesophageal reflux disease. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2011; 2(125): 42-45. Russian (Дудникова Э.В., Харламова А.В. Эндогенная интоксикация у детей с хроническим гастродуоденитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью //Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 2(125). С. 42-45.)
- Naletov AV, Guz NP, Masjuta DI. Dynamics of indicators of endogenous intoxication when using various options of anti-Helicobacter therapy in children with erosive and ulcerative pathology of the duodenum. *Gastroenterologija Sankt-*

- Peterburga*. 2016; 1-2: 24-27. Russian (Налетов А.В., Гуз Н.П., Масюта Д.И. Динамика показателей эндогенной интоксикации при использовании различных вариантов антихеликобактерной терапии у детей с эрозивно-язвенной патологией двенадцатиперстной кишки //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016. № 1-2. С. 24-27.)
8. Shevchenko SS, Grekova AI. Estimation of molecules of average and low mass, peptides of serum in infants with pneumonia and ARVI. *Children infections*. 2015; 14(1): 9-12. Russian (Шевченко С.С., Грекова А.И. Оценка уровня молекул средней и низкой массы у детей раннего возраста при пневмонии и ОРВИ //Детские инфекции. 2015. № 14(1). С. 9-12.) DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-1-9-12
 9. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015; 372(17): 1629-1638. DOI: 10.1056/NEJMoa1415236
 10. Tychiboeva MN. The estimation of modern methods of laboratory researches of toxic components of blood in diagnostics of degree of the intoxication of endotoxemic patients. *Herald of institute of postgraduate education in health sphere*. 2011; 2: 46-49. Russian (Туйчибоева М.Н. Оценка современных методов лабораторных исследований токсичных компонентов крови в диагностике степени интоксикации больных эндотоксикозами //Вестник института последипломного образования в сфере здравоохранения. 2011. № 2. С. 46-49.)
 11. Kuznetsov PL, Borzunov VM. Syndrome of endogenous intoxication in the pathogenesis of viral hepatitis. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2013; 4: 44-50. Russian (Кузнецов П.Л., Борзун В.М. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 4. С. 44-50.)
 12. Massy ZA, Liabeuf S. Middle-Molecule Uremic Toxins and Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol*. 2017; 191: 8-17. DOI: 10.1159/000479252
 13. Breda L, Carbone I, Casciato I, Gentile C, Grasso EA, di Donato G, et al. Epidemiological and clinical aspects of immunoglobulin A vasculitis in childhood: a retrospective cohort study. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1): 237. DOI: 10.1186/s13052-021-01182-6
 14. Gabrijeljan NI, Dmitriev AA, Kulakov GP. Diagnosticheskaya cennost` opredeleniya srednix molekul v plazme krovi pri nekroticheskix zabolevaniyax. *Klinicheskaja medicina*. 1981; 10: 38-42. Russian (Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при некротических заболеваниях //Клиническая медицина. 1981. Т. 59, № 10. С. 38-42.)
 15. Karyakina EV, Belova SV. Medium mass molecules as an integral indicator of metabolic disorders (literature survey). *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2004; 3: 3-8. Russian (Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) //Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 3. С. 3-8.)
 16. Halafjan AA. Modern statistical methods of medical research. М., 2008. 316 p. Russian (Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. Москва, 2008. 316 с.)
 17. Yefiantseva NN, Borshchikova TI, Churlyayev YuA, Ratkin IK, Nikiforova NV, KlochkovaAbelyants SA, Kheringson LG. Oxidant-Antioxidant Balance in Severe Brain Injury. *General Reanimatology*. 2010; 6(1): 22-27. Russian (Епифанцева Н.Н., Борщикова Т.И., Чурляев Ю.А., Раткин И.К., Никифорова Н.В., Клочкова-Абелянц С.А., Херингсон Л.Г. Состояние оксидантно-антиоксидантного равновесия при тяжелой черепно-мозговой травме //Общая реаниматология. 2010. Т. 6, № 1. С. 22-27.) DOI: 10.15360/1813-9779-2010-1-22
 18. Krutikova MS, Choloh BG, Fedoseeva VM, Hrenov AA, Naumova NV, Kacev AM. Proteinuria and endogenous intoxication in patients with liver cirrhosis. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2022; 23(3): 61-66. Russian (Крутикова М.С., Чолах Б.Г., Федосеева В.М., Хренов А.А., Наумова Н.В., Кацев А.М. Протеинурия и эндогенная интоксикация у больных циррозом печени //Таврический медико-биологический вестник. 2022. № 23(3). С. 61-66.) DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-3-61-66

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ПШЕНИЧНАЯ Елена Владимировна
283001, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России
E-mail: pshenichnayaL@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

ПШЕНИЧНАЯ Елена Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии № 1, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, г. Донецк, Россия.
E-mail: pshenichnayaL@yandex.ru

АСТАФЬЕВА Елена Васильевна, врач-нефролог, РДКБ МЗ ДНР, г. Донецк, Россия. E-mail: l.astafeva_1974@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHOR

PSHENICHNAYA Elena Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of pediatrics N 1, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia.
E-mail: pshenichnayaL@yandex.ru

ASTAFYEVA Elena Vasilievna, nephrologist, Republican Children's Clinical Hospital, Donetsk, Russia. E-mail: l.astafeva_1974@mail.ru