

© Коллектив авторов, 2011

А.В. Попа¹, В.И. Лифшиц², Х.М. Эмирова³, Т.Ю. Абасеева²,
Д.В. Зверев¹, Т.Е. Панкратенко²

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АТИПИЧНОМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

¹ДГКБ св. Владимира Департамента здравоохранения г. Москвы,
²МОНИКИ им. Владимирского, ³МГМСУ, Москва

В настоящее время гемолитико-уремический синдром (ГУС) является основной причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у детей в возрасте младше 5 лет. Несмотря на то, что с момента описания ГУС Гассером прошло более 50 лет, вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ГУС остаются до настоящего времени недостаточно изученными и практически важными для клинической педиатрии. Исследования последнего десятилетия доказывают, что в основе механизма повреждения клеток эндотелия сосудов лежит чаще всего генетически обусловленная разбалансировка системы комплемента, что приводит к ее резкой активизации. Лечение атипичного ГУС остается малоэффективным. Прогноз, по-прежнему, неблагоприятен.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, дисрегуляция комплемента, тромботическая микроангиопатия, плазмаферез.

Currently, hemolytic uremic syndrome (HUS) is a major cause of acute renal failure in children younger than 5 years. Despite the fact that, since the description of HUS by Gasser has been more than 50 years, the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of HUS remains far insufficiently studied and practically important in clinical pediatrics. Studies of the last decade proves that the basis for the mechanism of cell damage of vascular endothelium is most often genetically determined imbalance of the complement system, leading to its abrupt activation. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome is ineffective. Forecast for still unfavorable.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, complement dysregulation, thrombotic microangiopathies, plasmapheresis.

В настоящее время гемолитико-уремический синдром (ГУС) является основной причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у детей в возрасте младше 5 лет. До настоящего времени вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ГУС остаются недостаточно изученными и важными для клинической педиатрии. Выделяют типичный или постдиарейный ГУС (Stx-HUS) и атипичный ГУС (аГУС; Non-Stx-HUS). Если результаты лечения типичного ГУС успешны, то последствия атипичного ГУС остаются весьма неблагоприятными [1].

Non-Stx-HUS (аГУС) относится к группе тромботических микроангиопатий (ТМА), при которой почки являются основной мишенью в результате массивного повреждения эндотелия сосудов. Заболевание характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) с тром-

боцитопенией и почечной недостаточностью и отличается от Stx-HUS возрастом пациентов (<6 месяцев и >5 лет). Дебют аГУС может напоминать классическую тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) – заболевание, при котором комбинация ТМА с тромбоцитопенией нередко сочетается с неврологическими симптомами, но обычно менее тяжелым поражением почек. Развитие ТТП связывают с дефицитом протеазы фактора фон Виллебранда (ADAMTS 13), чаще в результате наличия антител, реже врожденной недостаточности энзима. Атипичный ГУС встречается в 5–10% от всех случаев ГУС, относится к тяжелым состояниям, склонным к рецидивам, с высокой летальностью и реальным риском развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) [2, 3].

Контактная информация:

Попа Анатолий Валентинович – врач-анестезиолог-реаниматолог ДГКБ св. Владимира,
Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа
Адрес: 107014 г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3
Тел.: (499) 268-73-68, E-mail: avropa1@gmail.com
Статья поступила 14.04.11, принята к печати 10.05.11.

Таблица 1

Классификация гемолитико-уремического синдрома

Вид ГУС	Причины
Stx-HUS Типичный (Д+)	<i>Escherichia coli</i> , продуцирующая шига-подобный токсин <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1
Non-Stx-HUS Атипичный (Д-) (спорадический)	Бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) Вирусы (ВИЧ) Лекарственные препараты (противоопухолевые, антитромбоцитарные, иммунодепрессанты) На фоне беременности Послеродовый Системные заболевания: системная красная волчанка, склеродермия, антифосфолипидный синдром Идиопатический
Non-Stx-HUS Атипичный (семейный)	Генетический: фактор H, I, B, MCP

Классификация

Несмотря на многообразие классификаций ГУС, в последнее время широко используется вариант, учитывающий отношение к шига-токсину (табл. 1) [1].

Симптомокомплекс аГУС имеет мультифакториальную природу, включая различные возбудители, не продуцирующие шига-токсин, а также вирусы, лекарственные препараты, злокачественные новообразования, трансплантацию, беременность, склеродермию, волчанку, антифосфолипидный синдром. Диарея у этих пациентов встречается редко. Результаты лечения этих форм неудовлетворительны. По разным данным, аГУС в 25% случаев заканчивается летально, в 50% – развивается тХПН или необратимое поражение ЦНС [4–7].

Спорадическая форма аГУС, развившаяся на фоне инфекции *Streptococcus pneumoniae*, составляет около 40% случаев non-Stx-HUS и 4,7% всех случаев ГУС у детей в США [6]. Фермент нейраминидаза, продуцируемый *S. pneumoniae*, удаляет сиаловые кислоты с клеточных мембран и обнажает антиген Thomsen-Friedenreich, тем самым, обеспечивая воздействие на него циркулирующих IgM, что приводит к агрегации тромбоцитов и повреждению эндотелия [8, 9]. Это тяжелое заболевание, сопровождающееся респираторным дистресс-синдромом, тяжелыми неврологическими расстройствами, при котором летальность достигает 50% [9].

Описано развитие non-Stx-HUS, вызванное противоопухолевыми (митомидин, цисплатин, блеомицин, гемцитабин), иммуносупрессивными (циклоsporин А, такролимус, ОКТ3, хинидин) и антитромбоцитарными (тиклопидин, клопидогрель) препаратами [10].

В литературе имеются сообщения о двух видах посттрансплантационного ГУС [2, 11]. Один из них возникает у пациентов впервые (de novo), другой – с тХПН, развившейся в результате пере-

несенного ГУС. Причинами развития посттрансплантационного ГУС, возникшего de novo, может служить применение ингибиторов кальцинейрина или отторжение по гуморальному типу (С4b-положительное). Эта форма ГУС после трансплантации почки возникает у 5–15% пациентов, получающих циклоспорин А, и у 1% пациентов, получающих такролимус [12].

На фоне беременности при преэклампсии как осложнение могут развиваться ГУС и поражение печени (HELLP-синдром), что служит показанием к экстренному родоразрешению, после которого наступает полная ремиссия [13]. Послеродовый ГУС, как правило, развивается в первые 3 месяца после родов. Летальность при этой форме составляет 50–60% [14].

Семейные формы аГУС составляют менее 3% всех случаев. Существует аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы наследования [15]. При аутосомно-рецессивной форме аГУС дебютирует в раннем детском возрасте с рецидивирующим течением и высокой летальностью – 60–70%. При аутосомно-доминантной форме в большинстве случаев заболевание начинается во взрослом возрасте, прогноз также неблагоприятный. Общий показатель смертности и тХПН составляет от 50 до 90% [15, 16].

Около 50% случаев спорадического аГУС не позволяют обнаружить явного пускового момента (идиопатический ГУС) [2].

Патогенез

Исследованиями последнего времени документально подтверждено, что аГУС связан с генетическими нарушениями системы комплемента [5] (табл. 2).

Первые сообщения в мировой литературе о роли в патогенезе аГУС третьего компонента комплемента (С3) при семейной и спорадической формах появились еще в 1974 г. [16, 17]. Низкий уровень С3 отражает его повышенное потребление

Таблица 2

Комплемент и аГУС

Белок	Ген	Источник	Локализация	Частота аГУС, %
Фактор Н	CFH	Печень	Циркуляция	~15–30
Фактор I	CFI	Печень	Циркуляция	~5–10
Мембранный кофакторный протеин	MCP	Широко распространен		~10–15
Фактор В	MFB	Печень ?	Циркуляция	<5
С3	C3	Печень ?	Циркуляция	~5–10
Анти-FN-Ат	CFHR1/CFHR3	Лимфоциты	Циркуляция	~10
Неизвестно				~40–50

в микроциркуляторном русле, что подтверждается обнаружением гранулярных отложений С3 в клубочках и артериолах [18, 19]. Четвертая фракция комплемента (С4) находится в пределах нормы [16]. Описано снижение С3 у здоровых родственников пациентов, страдающих семейным аГУС, что свидетельствует о наличии врожденного дефекта, приводящего к повышенной активации комплемента [16].

Выделяют три пути активации комплемента: классический, лектиновый и альтернативный (см. рисунок) [20, 21]. Поверхностные молекулы микроорганизмов активируют эти механизмы с образованием комплексов протеаз и С3 конвертаз, расщепляющих С3 до С3b. Классическая и лектиновая конвертазы образуются из фрагментов С2 и С4, а конвертаза альтернативного пути требует С3. В случаях с низким уровнем С3 и нормальным уровнем С4, которые чаще всего встречаются у пациентов с аГУС, можно сделать вывод об альтернативном пути активации комплемента у этих больных [16].

Альтернативный путь требует непрерывного контроля активности, так как находится в состоянии постоянной аутоактивации. Последовательность протеолитических шагов, вовлекающих С3, факторы В и D, усиливает активацию комплемента. Активация С5 приводит к

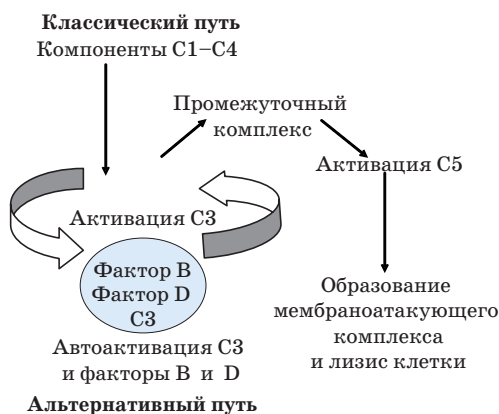


Рисунок. Пути активации комплемента.

образованию мембраноатакующего комплекса и лизису клетки. Активация контролируется ингибиторными белками, фактором Н и мембрано-связанным кофакторным протеином (MCP, известного как CD46). Фактор I является сериновой протеазой, которая инактивирует С3b и С4b с кофакторами фактором Н и С4b-связывающим протеином. Нарушения были описаны в генах для большинства компонентов (фактор Н – у 30% больных, CD46 – у 10–15%, фактор I – в 10% случаев, фактор В, С3, фактор Н-связанные белки 1–5, тромбомодулин).

В 1998 г. P. Warwicker и соавт. [22] опубликовали результаты развития аГУС в трех семьях из-за связи с кластером генов на хромосоме 1q32, кодирующих ряд регуляторных белков комплемента. Первым изученным геном этого участка хромосомы стал фактор Н (HFI) [23, 24].

Фактор Н является мультифункциональным одноцепочечным гликопротеином плазмы крови с молекулярной массой 150 кДа, играет важную роль в регуляции альтернативного пути активации комплемента. HFI служит кофактором для фактора I (FI), регулирующего деградацию вновь образованных молекул С3b, и контролирует разрушение, образование и стабильность С3b-конвертазы (С3bBb). В результате вирусной или бактериальной инфекции повреждаются эндотелий сосудов с активацией комплемента и образованием С3b. В случае отсутствия мутации HFI превращает С3b в неактивную форму iС3b. В субэндотелиальном матриксе отсутствуют регуляторы комплемента, поэтому контроль за активацией комплемента в этой структуре полностью зависит от HFI. В инактивации С3b участвует и MCP, расщепляя его до iС3b под действием FI [25, 26].

Мутантный HFI обладает нормальной кофакторной активностью в жидкой фазе. Однако мутация затрагивает участок взаимодействия с полианионами на С-конце HFI, что приводит к снижению способности данного фактора к связыванию с протеогликанами на поверхности эндотелиальных клеток и в субэндотелиальном матриксе. Тем самым увеличивается количество С3b, получаю-

щего доступ к поверхности эндотелиальных клеток, так что концентрация МСР становится недостаточной для адекватного контроля активности комплемента на клеточной мембране. Кроме того, С3b, откладываемый на обнаженном внеклеточном матриксе, не разрушается и образует С3-конвертазу альтернативного пути активации комплемента, усиливающую расщепление С3 с образованием С3b [25, 26].

Тогда как большинство мутаций приводят к дефектной функции регуляторных белков, мутации с усилением функции приводят к сверхактивности этого пути (суперфактор В). Мутантный фактор В приобретает способность связываться с инактивированным С3b, что дает совершенно новый функциональный iС3bB (С3 конвертаза). Таким образом, даже если клеткам хозяина удалось заполучить фактор I для инактивации поверхностных отложений С3b, мутантный фактор В будет использовать инактивированный С3b для дальнейшей активации комплемента, приводя к клеточному повреждению [26].

В детском возрасте встречается и так называемый DEAP-HUS (Дефицит фактор Н-связанных плазменных белков и аутоантитело позитивная форма гемолитико-уремического синдрома), ключевыми признаками которого является наличие аутоантител к фактору Н и отсутствие фактор Н-связанных белков 1 и 3, обусловленное делецией 84-kbp фрагмента хромосомы 1. Лечение этого вида ГУС основывается на снижении титра антител с использованием плазматерапии, стероидов и иммуносупрессии.

Дефицит МСР также предрасполагает к развитию аГУС. Мутации МСР приводят к снижению поверхностной экспрессии или способности связывать С3b. В обоих случаях мембраносвязанный С3b инактивируется малоэффективно, что вызывает недостаточное усиление образования С3b и отложение его на поврежденные эндотелиальные клетки посредством образования С3-конвертазы [25, 26].

В последнее время описывают еще один механизм регуляции активации комплемента – это мутации гена МСР, кодирующего мембранный кофакторный белок – связанный с клеткой регулятор комплемента [27, 28]. МСР является широко распространенным трансмембранным гликопротеином, выполняющим функцию кофактора для F1, расщепляющего С3b и С4b на поверхности клеток хозяина [29–32]. В почках отмечается высокий уровень МСР, который обнаруживается на поверхности эндотелиальных клеток почечных клубочков [33–35]. По-видимому, МСР играет основную роль в защите гломерулярного эндотелия от активации С3.

В настоящее время при аГУС изучается роль тромбомодулина–эндотелиального гликопротеина, обладающего антикоагулянтной, противовоспалительной и цитопротективной активностью.

In vitro тромбомодулин связывает С3b и HF1, ингибируя активность комплемента и усиливая F1-обусловленную инактивацию С3b в присутствии кофакторов – HF1 и С4b-связывающего белка. Способствуя активации плазменной прокарибоксипептидазы В, тромбомодулин усиливает инактивацию анафилатоксинов С3b и С5a. Мутантный тромбомодулин обладает сниженной активностью к инактивации С3b и в меньшей степени защищает от безудержной активации комплемента. По полученным данным, нарушение функции тромбомодулина встречается у 5% больных с аГУС [36].

Клиническая картина

ГУС клинически проявляется неиммунной МАГА, тромбоцитопенией и ОПН. Stx-HUS, как правило, развивается на исходе инфекционного гастроэнтероколита [2]. Средний промежуток времени между проникновением в организм инфекционного агента и развитием инфекционного процесса составляет от 1 до 8 суток [1, 37]. Кишечная инфекция манифестирует болями в животе, жидким водянистым стулом, часто со слизью и зеленью, в 70% случаев через 1–2 суток развивается гемоколит, более чем в 50% – повторная рвота [1, 37]. Фебрильная лихорадка встречается в 30–80% случаев.

Начало Stx-ГУС чаще всего наблюдается на фоне уменьшения степени выраженности диареи и проявляется резкой бледностью кожного покрова, петехиями, наличием пастозности, снижением объема мочи или ее полным отсутствием. Ребенок становится вялым, сонливым, резко снижается аппетит. В 25% случаев энцефалопатия проявляется клонико-тоническими судорогами, сопором, комой [1, 38, 39]. В патогенезе энцефалопатии играют важную роль одновременно несколько факторов: отек мозга, гипоксия, геморрагии. 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.

В лабораторных показателях практически всегда обнаруживается анемия (Hb 40–90 г/л), тромбоцитопения ($<150\ 000 \cdot 10^9/\text{л}$), гиперазотемия (мочевина >8 ммоль/л, креатинин >110 мкмоль/л), повышение уровня лактатдегидрогеназы; в мазке периферической крови: лейкоцитоз, фрагментированные эритроциты (шизоциты), анизоцитоз, пойкилоцитоз, умеренно выраженный ретикулоцитоз. Для подтверждения неиммунного характера анемии выполняется реакция Кумбса, являющаяся отрицательной при ГУС [1, 40].

Учитывая, что патоморфологической основой ГУС является ТМА, в клинической картине могут присутствовать симптомы полиорганной недостаточности: поражение поджелудочной

железы, желудочно-кишечного тракта, легких, миокарда.

Атипичный ГУС манифестирует в раннем возрасте: при мутации FI – в возрасте 2 месяцев, HFI – 6 месяцев, MCP – старше года. Провоцирующим фактором к дебюту аГУС являются инфекционные агенты, в дальнейшем рецидивы возникают у $2/3$ больных независимо от генетического варианта. Причем промежутки между рецидивами может колебаться от нескольких недель до нескольких лет. Экстраренальные проявления при аГУС – чаще поражение ЦНС – выявляются в 20% случаев. Клинические проявления аналогичны таковым при Stx-HUS, но исход и прогноз значительно хуже и зависят от варианта мутации.

Диагностика

Установление диагноза аГУС обычно вызывает определенные затруднения в связи с тем, что не существует достоверных клинических отличий его от типичного ГУС и ТТП. Таким образом, для проведения дифференциальной диагностики пациенты с ГУС при поступлении в лечебное учреждение нуждаются в определении концентрации С3 и фактора ADAMTS 13. В случае обнаружения дефицита фактора ADAMTS 13 в первую очередь нужно думать о ТТП. Однако нормальный уровень С3 не исключает дисфункцию комплемента. Более чувствительным тестом является определение повышенного показателя отношения С3d/С3 в плазме крови и наличие отложения С3 в биоптате почек [18, 19]. Для достоверной диагностики аГУС необходимо определение уровней факторов H, I, B, D. Измерение уровня HFI в сыворотке крови позволяет выявить тех немногочисленных пациентов с мутациями HFI, вызывающими снижение уровня HFI. Снижение показателя CH50 и концентрации фактора B можно найти у некоторых, но не у всех пациентов с мутациями HFI или MCP. Второй этап состоит в поиске мутаций по генам HFI и MCP. Поиск мутаций фактора I следует проводить у пациентов с пониженным уровнем его в сыворотке крови [25, 26].

Лечение

Специфической терапии ГУС не существует. Лечение пациентов с Stx-HUS заключается в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) в тех случаях, когда она показана с целью поддержания гомеостаза и обеспечения жизненно важных функций. Параллельно проводится посиндромная терапия, включающая регуляцию водно-электролитного баланса, коррекцию коагулопатии (трансфузии свежезамороженной плазмы – СЗП, антикоагулянты), коррекцию анемии (трансфузии эритроцитов). Причем применение СЗП также не является доказанно необходимым [21].

Зато применение тромбоцитной массы с заместительной целью во всех публикациях считается

неоправданным. Доказано, что трансфузии тромбоцитов способствуют и без того высокой склонности к образованию микротромбов и усилению ишемии тканей. Особенно значительно сказывается микротромбообразование на состоянии ЦНС, усиливая неврологическую симптоматику. Трансфузии тромбоцитной массы считаются оправданными только в случае сочетания выраженной тромбоцитопении с профузным кровотечением.

По поводу антибактериальной терапии в литературе существует определенная дискуссия. Одни авторы [41] сообщают об увеличении риска развития ГУС в случае применения антибиотиков для лечения инфекции, вызванной Stx-*E. coli*, другие [42] публикуют результаты исследований, которые подобные факты не подтверждают. Представляется рациональным внутривенное введение антибактериальных препаратов широкого спектра действия для профилактики бактериальной инфекции при катетеризации центральных вен, имплантации перитонеального катетера и других оперативных вмешательствах, а также при наличии явного очага инфекции.

Неэффективным также признано внутривенное введение фибринолитиков, иммуноглобулинов, кортикостероидов, антиоксидантов и антиромбоцитарных препаратов [39] в острой фазе заболевания.

Были попытки использовать пероральный препарат SYNSORB, механизм действия которого основан на связывании шига-токсина [43]. Но проведенные клинические исследования не подтвердили достоверную эффективность этого препарата.

В то же время многие авторы [44, 45] сообщают о снижении частоты развития тХПН после ГУС у детей, получавших малобелковую диету и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). У этих детей отмечены уменьшение протеинурии, нормализация артериального давления и оптимизация скорости клубочковой фильтрации. В случае развития тХПН выполняется трансплантация почки. Риск развития повторного ГУС в этом случае составляет не более 10% [46].

Лечение пациентов с non-Stx-HUS отличается от лечения пациентов с типичным ГУС. Практически все источники сообщают об эффективности использования СЗП [47, 48]. Ежедневная доза СЗП колеблется от 20 до 40 мл/кг, трансфузии производятся до достижения ремиссии [2, 49]. В последнее время все большее распространение получает точка зрения об эффективности заменного плазмафереза. Многие авторы доказывают необходимость ежедневного плазмафереза длительное время [50].

В случае развития non-Stx-HUS, вызванного *Streptococcus pneumoniae*, трансфузии СЗП противопоказаны из-за наличия в плазме взрослого человека антител против антигена Tromsen-

Friedenreich, которые утяжеляют течение процесса [1].

Если ГУС развивается на фоне приема циклоспорина или такролимуса необходимо отменить препарат.

Трансплантация почки в случае non-Stx-HUS малоэффективна. У 50% пациентов после трансплантации развивается ГУС в трансплантате [46]. В случае развития рецидива ГУС в трансплантате повторная трансплантация не производится.

Перспективные направления терапии

В настоящее время есть несколько направлений борьбы с ГУС. Одно из направлений – это создание препаратов, предупреждающих воздействие шига-токсина на организм. Есть сообщения об использовании в эксперименте на животных (мыши) рекомбинантных бактерий, на поверхности которых расположен рецептор к шига-токсину, связывающий токсин в кишечнике [51].

Другим перспективным направлением борьбы с ГУС является путь воздействия на систему комплемента, играющую важную роль в патогенезе ТМА. В настоящее время разрабатываются моноклональные антитела против фактора С5. Пекселлизумаб и Экулизумаб блокируют активацию компонентов комплемента. Проводятся клинические испытания растворимых форм ингибитора С3/С5-конвертазы, рецептора комплемента I (CRI) [52].

Для варианта с дефицитом HFI разрабатывается рекомбинантный HFI, а также возможность использования донорской плазмы, богатой HFI [25].

Некоторые молодые больные (около 10%) имеют аутоантитела против фактора H, особенно при наличии предрасполагающих мутаций в других компонентах комплемента. Некоторые больные с аГУС имеют дефицит ADAMTS 13. Эти результаты привели к разработке новых рекомендаций для диагностики и лечения с использованием

ем ингибиторов альтернативного пути активации комплемента.

В настоящее время открыты новые горизонты терапии. Моноклональные антитела против С5, экулизумаб, показали свою эффективность в некоторых случаях ГУС (Gruppo RA). Другие терапевтические стратегии, которые исследуются в настоящее время, включают концентрат фактора H, синтетический регулятор комплемента.

Прогноз

Действительно, одной из важных клинических проблем является определение критериев прогноза заболевания. Так как около 50% выживших после острого периода в дальнейшем нуждаются в ЗПТ и трансплантации почки, то и прогноз в значительной степени определяется риском возврата аГУС после трансплантации. Такой риск чрезвычайно высок у пациентов с мутациями CFH (~80%), CFI и C3 (>50%). Описаны результаты 3 трансплантаций у пациентов с мутацией CFB – у всех отмечена гибель трансплантата в результате возвратного аГУС [53]. В случае мутации MCP подобного осложнения не происходит из-за отсутствия мутированного белка в трансплантате. Поскольку CFH, CFI, CFB и C3 синтезируются в печени, рекомендуют осуществлять комбинированную трансплантацию печени и почки или изолированную трансплантацию печени в случае отсутствия почечной недостаточности.

Заключение

Атипичный ГУС – тяжелое состояние с очень высокой смертностью и большим риском развития ХПН. Наиболее эффективным методом терапии признано проведение заменного плазмафереза в начале острого периода. Некоторое улучшение результатов лечения пациентов с аГУС обусловлено активным изучением патогенеза этого тяжелого заболевания в последние годы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schering J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1749–1760.
2. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001; 60: 831–846.
3. Hall SM, Glickman M. The British Paediatric Surveillance Unit. *Arch. Intern. Med.* 1988; 63: 344–346.
4. Schieppati A, Ruggenti P, Cornejo RP, et al. Renal function at hospital admission as a prognostic factor in adult hemolytic uremic syndrome. The Italian Registry of Haemolytic Uremic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 2: 1640–1644.
5. Taylor CM, Chua C, Howie AJ, Risdon RA. Clinico-pathological findings in diarrhoea-negative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 419–425.
6. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: Causes and short-term course. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 976–982.
7. Taylor CM, Howie AJ, Williams JM. No common final pathogenetic pathway in haemolytic uraemic syndromes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 1100–1102.
8. Erickson LC, Smith WS, Biswas AK, Camarca MA, Waechter NJ Jr. *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome: A case for early diagnosis. *Pediatr. Nephrol.* 1994; 8: 211–213.
9. Novak RW, Martin CR, Orsini EN. Hemolytic-uremic syndrome and T-cryptantigen exposure by neuraminidase-producing pneumococci: an emerging problem? *Pediatr. Pathol.* 1983; 1: 409–413.
10. Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: A concise review. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8: 102–111.
11. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1058–1068.
12. Ruggenti P. Post-transplant hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int.* 2002; 62: 1093–1104.
13. Remuzzi G, Ruggenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 1995; 48: 2–19.
14. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr. Opin. Hematol.* 2003; 10: 339–344.
15. Berns JS, Kaplan BS, Mackow RC, Hefter LG. Inherited

hemolytic uremic syndrome in adults. *Am. J. Kidney Dis.* 1992; 19: 331–334.

16. *Noris M, Ruggenti P, Perna A, et al.* Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: Role of factor H abnormalities. Italian Registry of Familial and Recurrent Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 281–293.

17. *Stuhlinger W, Kouritsky O, Kanfer A, Sraer JD.* Haemolytic-uraemic syndrome: Evidence for intravascular C3 activation [Letter]. *Lancet.* 1974; 2: 788–789.

18. *Hammar SP, Bloomer HA, McCloskey D.* Adult hemolytic uremic syndrome with renal arteriolar deposition of IgM and C3. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978; 70: 434–439.

19. *Landau D, Shalev H, Levy-Finer G, et al.* Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H deficiency. *J. Pediatr.* 2001; 138: 412–417.

20. *Walport MJ.* Complement. Second of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1140–1144.

21. *Walport MJ.* Complement. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1058–1066.

22. *Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al.* Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 1998; 53: 836–844.

23. *Rougier N, Kazatchkine MD, Rougier JP, et al.* Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 2318–2326.

24. *Pichette V, Querin S, Schurch W, Brun G, et al.* Familial hemolytic-uremic syndrome and homozygous factor H deficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 24: 936–941.

25. *Noris M, Remuzzi G.* Hemolytic Uremic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1035–1050.

26. *Bolton Maggs Paula HB.* Recent advances in diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. *F 1000 Med. Reports.* 2010; 2: 73.

27. *Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, et al.* Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet.* 2003; 362: 1542–1547.

28. *Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, et al.* Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 12966–12971.

29. *Johnstone RW, Loveland BE, McKenzie IF.* Identification and quantification of complement regulator CD46 on normal human tissues. *Immunology.* 1993; 79: 341–347.

30. *Goodship TH, Liszewski MK, Kemp EJ, et al.* Mutations in CD46, a complement regulatory protein, predispose to atypical HUS. *Trends Mol. Med.* 2004; 10: 226–231.

31. *Barilla-LaBarca ML, Liszewski MK, Lambris JD, Hourcade D, Atkinson JP.* Role of membrane cofactor protein (CD46) in regulation of C4b and C3b deposited on cells. *J. Immunol.* 2002; 168: 6298–6304.

32. *Liszewski MK, Leung M, Cui W, et al.* Dissecting sites important for complement regulatory activity in membrane cofactor protein (MCP; CD46). *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 37692–37701.

33. *Endoh M, Yamashina M, Ohi H, et al.* Immunohistochemical demonstration of membrane cofactor protein (MCP) of complement in normal and diseased kidney tissues. *Clin. Exp. Immunol.* 1993; 94: 182–188.

34. *Ichida S, Yuzawa Y, Okada H, Yoshioka K, Matsuo S.* Localization of the complement regulatory proteins in the normal human kidney. *Kidney Int.* 1994; 46: 89–96.

35. *Nakanishi I, Moutabarrak A, Hara T, et al.* Identification and characterization of membrane cofactor protein (CD46) in the human kidneys. *Eur. J. Immunol.* 1994; 24: 1529–1535.

36. *Mieke Delvaeye, Ph.D, Marina Noris, Ph.D, Astrid De Vriese, et al.* Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrom. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (4): 345–357.

37. *Chandler WL, Jelacic S, Boster DR, et al.* Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 23–32.

38. *Milford D.* The hemolytic uremic syndromes in the United Kingdom. In: *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* Eds. by Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL. New York, Marcel Dekker, 1992: 39–59.

39. *Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al.* Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA.* 2003; 290: 1360–1370.

40. *Razzaq S, M.D.* Hemolytic Uremic Syndrome: An Emerging Health Risk. *American Family Physician.* 2006; 74 (6):

41. *Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI.* The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1930–1936.

42. *Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG.* Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: A meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288: 996–1001.

43. *Trachtman H, Cnaan A, Christen E, et al.* Effect of an oral Shiga toxin-binding agent on diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 1337–1344.

44. *Caletti MG, Lejarraga H, Kelmansky D, Missoni M.* Two different therapeutic regimes in patients with sequelae of hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 1148–1152.

45. *Абасеева Т.Ю.* Факторы риска прогрессирования нефропатии после перенесенного гемолитико-уремического синдрома у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.

46. *Artz MA, Steenbergen EJ, Hoitsma AJ, Monnens LA, Wetzels JF.* Renal transplantation in patients with hemolytic uremic syndrome: High rate of recurrence and increased incidence of acute rejections. *Transplantation.* 2003; 76: 821–826.

47. *Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al.* Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet.* 1999; 354: 1327–1330.

48. *Tsai HM.* Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? Yes. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 625–631.

49. *Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ.* Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br. J. Haematol.* 2003; 120: 556–573.

50. *Stratton JD, Warwicker P.* Successful treatment of factor H-related haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 684–685.

51. *Pinyon RA, Paton JC, Paton AW, Botten JA, Morona R.* Refinement of a therapeutic Shiga toxin-binding probiotic for human trials. *J. Infect. Dis.* 2004; 189: 1547–1555.

52. *Li JS, Sanders SP, Perry AE, Stinnett SS, et al.* Pharmacokinetics and safety of TP10, soluble complement receptor 1, in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Am. Heart. J.* 2004; 147: 173–180.

53. *Лойман Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А.* Детская нефрология: руководство для врачей. М.: Литература, 2010: 189–193.