



Гемолитико -
уремический синдром.

- **Гемолитико-уремический синдром (ГУС)** является одной из ведущих причин развития острой почечной недостаточности (ОПН) у детей. Он характеризуется триадой признаков: Кумбс-негативной гемолитической анемией с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью (ОПН). Указанные признаки являются составляющими тромботической микроангиопатии (ТМА) – распространенной окклюзии сосудов мелкого калибра тромбами, возникшими вследствие повреждения эндотелия. В результате поражения эндотелиальных клеток происходит механическое повреждение эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле, особенно в почках [23, 24]. У большинства (90-95%) детей отмечается так называемый типичный или пост-диарейный ГУС, (Д+ ГУС) который вторичен по отношению к инфекции *Escherichia coli*, продуцирующей т.н. шигатоксин (Shigatoxine; Stx) (Stx–продуцирующая *E coli*, STEC). Реже инфекционными стимулами служат шигеллы и пневмококки. Другая форма ГУС, называемая атипичной (аГУС), встречается гораздо реже (5-10 % всех случаев) и является результатом аномалии (чаще генетической) белков, регулирующих процесс активации комплемента



- **ТИПИЧНЫЙ ПОСТДИАРЕЙНЫЙ ГУС**
- **Определение** Типичный (пост-диарейный, STEC-) ГУС – тромботическая микроангиопатия опосредованная повреждающим эндотелий действием шига-токсина кишечной палочки с преимущественным поражением почек и развитием острой почечной недостаточности.
- **Эпидемиология** Д+ ГУС, как следствие STEC инфекции, является наиболее частой формой ГУС у детей. Отмечается в основном в возрасте до 3 лет и редко - до 6 мес. Частота составляет приблизительно 2-3 случая на 10000 детей до 3 лет

▪ **Этиология и патогенез**

- **STEC** – (шига-токсин продуцирующая *E. Coli*) -инфекция обнаруживается приблизительно в 85 % случаев **Д+ ГУС**(**Д+ГУС – гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с диареей**) с помощью посева стула или ректального мазка в питательную среду Mac Conkey с сорбитолом. Наиболее часто встречающимся серотипом является 0157:H7 (реже O111, O103, 0121 и др.). Другими 11 вариантами диагностики STEC инфекции являются выявление гена шигатоксина в стуле методом ПЦР, или, реже, определение IgM антител к липополисахариду наиболее часто встречающихся серогрупп микроорганизма в сыворотке крови [2, 20].
- Резервуаром инфекции является кишечник и фекалии крупного рогатого скота. Возможными переносчиками могут быть также овцы, козы, лошади, олени, кошки, собаки, птицы и мухи.
- Человек заражается при употреблении полусырой рубленой говядины, непастеризованного некипяченого молока, сыра, фруктов, соков, овощей, зараженной воды из колодца и водоемов и при неисправности водопровода. Прямой контакт детей с животными или их испражнениями и передача от человека к человеку являются другими важными источниками заражения. Д+ ГУС может быть спорадическим, либо, в случае заражения из одного и того же источника, манифестировать с промежутком в несколько дней или недель у сибсов. Часто члены семьи имеют STEC диарею без развития ГУС.
- Эпидемии диареи или геморрагического колита в результате инфицирования STEC из единого источника, охватившие сотни людей отмечены в различных странах. Из них 10-20 % развили ГУС.
- Патогенетическая связь между кишечной контаминацией STEC и ГУС не полностью ясна. Микроорганизм прикрепляется к ворсинкам слизистой толстой кишки и выделяет шигатоксин. Остается неясным, каким образом шигатоксин перемещается из кишечника к своей цели - эндотелиальным клеткам сосудов. Транспортёрами шигатоксина могут быть полинуклеарные нейтрофилы, моноциты или тромбоциты. Он прикрепляется к своему рецептору (глоботриаосилцерамиду, Gb3) на сосудистых эндотелиальных клетках почек, ЦНС и других органов. После связывания с Gb3, активная часть шигатоксина проникает в клетку, подавляя синтез белков, что в свою очередь приводит к смерти клеток эндотелия. Шигатоксин индуцирует также местную продукцию цитокинов, которые запускают каскад воспалительных и прокоагуляционных событий.

Клиническая картина

- В продромальной фазе Д+ ГУС отмечается диарея (у 90–95%), рвота (у 30–60%) и боли в животе. У 70% пациентов через 1–2 дня от начала в стуле появляется кровь. Манифестация ГУС начинается в среднем через 6 (2–14) дней. Бледность, общее недомогание, слабость, летаргия, изменение поведения, небольшая желтушность, уменьшение количества мочи после «кровоавой» диареи должны насторожить врача в отношении ГУС [2, 23]. ГУС начинается внезапно и характеризуется типичной комбинацией признаков:
- - Тромбоцитопения (приблизительно $50\ 000 - 70\ 000 \times 10^9 / л$) не является достаточно выраженной, чтобы вызвать кровотечения в отсутствие хирургических вмешательств, хотя у некоторых детей появляется кожный геморрагический синдром.
- - Лейкоцитоз более $20\ 000 \times 10^9 / л$ в тяжелых случаях ГУС является частой находкой.
- - Гемолитическая анемия: уровень гемоглобина у большинства детей при госпитализации бывает
- - Острая почечная недостаточность с повышением уровня сывороточного креатинина и мочевины. Приблизительно половина пациентов имеют тяжелую олигурию или анурию, 50–60% нуждаются в остром диализе. При наличии хоть какого-нибудь количества мочи постоянно определяются микро- или макрогематурия и протеинурия. Поскольку анурия диагностируется с опозданием, пациенты легко становятся гипергидратированными, поэтому первыми проявлениями ГУС могут быть гипонатремия и гиперволемиа с артериальной гипертензией. В других случаях отмечается обезвоженность из-за диареи и рвоты. Уровень сывороточного калия, который сначала может быть низким из-за кишечных потерь, быстро повышается. Часто отмечаются ацидоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия и гиперурикемия. - К экстраренальным проявлениям относятся:
- - Поражение центральной нервной системы (ЦНС), которое является основной причиной смерти, отмечается приблизительно у 20 % детей. Частыми симптомами являются фокальные или генерализованные судороги, стридор, нарушение сознания. Возможны гемипарестезия или гемиплегия, корковая слепота, кома, иногда децеребрация с вовлечением ствола головного мозга. В начале результаты КТ или МРТ сканирования могут быть нормальными или выявить участки пониженной плотности. В случае ограниченного и обратимого ишемического поражения, возможно полное восстановление нервной системы. Диффузные либо локализованные в стволе мозга некротические изменения могут привести к смерти или тяжелым неврологическим последствиям .
- - Серьезное поражение желудочно-кишечного тракта отмечается приблизительно у 10% пациентов и характеризуется: тяжелым геморрагическим колитом с постоянной меленой, болями в животе, рвотой, состоянием частичной непроходимости; реже наблюдается токсический мегаколон, инвагинация, перфорация толстой кишки или выраженный некроз, вторичный стеноз толстой кишки.
- - Отек поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании в сочетании с повышением уровня амилазы и липазы отмечается у приблизительно 10 % пациентов. Редко развивается некротизирующий панкреатит. В результате некроза островковых клеток возможно развитие транзиторного или перманентного инсулинозависимого сахарного диабета.

- 
- - Поражение печени отмечается у 40%, проявляется гепатомегалией и повышением уровня трансаминаз и имеет относительно доброкачественное течение.
 - - Сердечно-сосудистые осложнения (за исключением сердечной недостаточности в результате гиперволемии и гипертензии) встречаются редко (2%) и включают ишемию миокарда с сердечной недостаточностью, аритмии, миокардит или тампонаду сердца.
- 

■ **Диагностика**

- Основными исследованиями для подтверждения типичного ГУС являются:
 1. Общий анализ крови – анемия, тромбоцитопения, обнаружение шизоцитов в мазке
 2. Биохимический анализ крови – креатинин, мочеви́на, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), билирубин, трансаминазы, электролиты
 3. Реакция Кумбса
 4. С₃ и С₄ компоненты комплемента для исключения аГУС
 5. Бактериологическое и/или серологическое исследование кала для выявления STEC- инфекции Прочие лабораторные и инструментальные исследования назначаются исходя из клинической симптоматики и необходимости дифференциальной диагностики с тем или иным заболеванием.

Лечение

- Д+ ГУС Крайне необходимо своевременное подтверждение факта STEC-инфекции и определение основных признаков тромботической микроангиопатии, показателей азотемии, электролитов и основных витальных параметров. При развитии олигурии следует предусмотреть возможность начала диализа [2, 20].
- **Коррекция водно-электролитного обмена** Необходим расчет жидкости с ее ограничением при гипергидратации, и наоборот, с компенсацией потерь со стулом, рвотой и сохраненном диурезе, так как дегидратация может усугубить ишемическое повреждение почек и других органов. Признаками гипергидратации могут быть увеличение массы тела, артериальная гипертензия, отеки, гипонатремия. Попытки применения высоких доз фуросемида (2-5 мг/кг) редко позволяют достичь эффекта, равно как и гипотензивная терапия периферическими вазодилататорами, поэтому предпочтение отдается диализу, особенно при наличии выраженной гиперкалиемии и метаболического ацидоза, коррекция которых введением растворов бикарбоната и глюкозы может усугубить гипергидратацию.
- **Питание:** питание, также как и воду, и электролиты лучше обеспечивать перорально, при необходимости через желудочный зонд. Количество калорий и белка должно составить 100 % 14 от рекомендованной суточной потребности. Необходимость в парентеральном питании возникает в случае продолжающихся рвоты, диареи и симптомов колита.
- **Переливание крови:** эритроцитарную массу вводят при уровне гемоглобина ниже 70 г/л. С целью предотвращения анти-HLA иммунизации рекомендуется трансфузию проводить через специальные фильтры (задерживающие лейкоциты и тромбоциты). При отсутствии серьезных кровотечений и показаний к инвазивным мероприятиям (установление центрального или перитонеального катетера, абдоминальные хирургические вмешательства) нет необходимости во введении тромбоцитарной массы. Более того, введение тромбоцитов может усугубить процесс тромбообразования.
- **Диализ:** необходимость диализа определяется в первую очередь наличием или отсутствием олигурии. Диализ (обычно перитонеальный с помощью катетера Tenckhoff) желательно начать до развития осложнений острой почечной недостаточности.

- **Терапия осложнений** Дети даже с умеренными неврологическими симптомами нуждаются в пристальном наблюдении и частых исследованиях, нередко в отделении интенсивной терапии: ухудшение может развиваться стремительно. Для обеспечения своевременного оперативного вмешательства при перфорации/некрозе кишечника или вторичном стенозе, в ведении пациента должен участвовать хирург. При наличии сахарного диабета необходима инсулинотерапия. У детей с кардиомегалией и сердечной недостаточностью рекомендуется тщательный мониторинг сердечной деятельности.
- **Специфическая терапия** Нет доказанного варианта терапии, способного повлиять на течение Д+ ГУС. Гепарин, тромболитики и антиагреганты, стероиды и свежемороженая плазма (СЗП) не имеют существенного эффекта. В тяжелых случаях, особенно при поражении ЦНС, проводят заменное переливание плазмы (ЗПП). Целью является удаление факторов свертывания и тромбообразования и замещения с помощью введения СЗП потенциально полезных веществ, главным образом антитромбинов.
- **Трансплантация почки:** риск развития возвратного Д+ ГУС после трансплантации почки отсутствует. Необходимо обсудить возможность трансплантации от живого родственного донора. Циклоспорин не противопоказан. На основании анализа течения заболевания должен быть исключен атипичный ГУС, при необходимости путем молекулярно-генетического исследования

- **Предотвращение инфицирования STEC и профилактика развития ГУС**
- Следует ознакомить родителей маленьких детей с правилами предотвращения контаминации STEC:
 - - рубленая говядина должна быть хорошо прожарена до приобретения на разрезе серого цвета;
 - - дети до 3 лет не должны употреблять непастеризованные продукты (молоко, сыр, фруктовые соки);
 - - до приготовления пищи, особенно после манипуляций с рубленой говядиной, необходимо мыть руки;
 - - дети, которые прикасались к крупному рогатому скоту и другим животным, должны вымыть руки и умыться после этого, а также перед едой;
 - - для предотвращения контаминации мяса кишечным содержимым необходим контроль убоя скота. Важен надлежащий надзор и уход за системой водоснабжения; Многочисленные исследования показали, что антибиотикотерапия в период диареи увеличивает риск развития ГУС, возможно в связи с освобождением шигатоксина в результате лизиса бактерий. Тем не менее, этот риск пока не доказан. Нет единого мнения в вопросе, необходимо ли назначать антибиотики, не вызывающие бактериальный лизис, такие как макролиды (азитромицин) симбионтам пациентов со STEC позитивным ГУС

▪ Прогноз

- Смертность, в основном в результате поражения ЦНС, в 2000-е гг. составляла 1-5 %. В большинстве случаев в течение менее чем 1 - 2 недель исчезают гемолитическая анемия и тромбоцитопения, нормализуется диурез. Несмотря на это, в среднем в течение 4 мес. катамнестического наблюдения приблизительно 10 % детей достигают терминальной ХПН. ХПН иногда развивается уже в острой стадии после транзиторного частичного улучшения функции почек. В дополнение, у 25% детей отмечаются остаточные изменения почек: снижение клубочковой фильтрации 70 - 80 мл/мин/1,73 м², гипертензия или протеинурия. К факторам риска перманентного поражения почек в острой стадии относятся: необходимость в гемодиализе более 5 дней, длительность олигоанурии более 10 дней, количество полинуклеаров > 20 000 × 10⁹ /л, поражение ЦНС, тяжелые кишечные осложнения [4]. У большинства пациентов этой группы через 20 - 30 лет развивается терминальная ХПН [2, 21]

АТИПИЧНЫЙ ГУС

- **Определение**
- Общепризнанного определения аГУС не существует. Одно из имеющихся гласит, что аГУС это ГУС без сопутствующей болезни. Под сопутствующей болезнью понимают 17 гемоколит, вызванный STEC-инфекцией, пневмококковую пневмонию, системную красную волчанку, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, наследственные нарушения обмена кобаламина, нежелательное токсическое воздействие лекарств на эндотелий и другие патологические состояния, способные вызвать ТМА. В более узком и традиционном понимании аГУС это ГУС, опосредованный дисфункцией системы регуляции комплемента с неконтролируемой активацией его альтернативного пути

- **Эпидемиология**

- Атипичный вариант составляет 5-10% от всех случаев ГУС у детей и в основном является следствием нарушения регуляции системы комплемента. Отдельные редкие случаи у младенцев являются результатом наследственной аномалии внутриклеточного метаболизма кобаламина (витамин В₁₂) (метилмалоновая ацидемия) [13]. По данным различных исследований распространенность аГУС колеблется от 1 до 7 случаев на 1 млн. населения.

- **Этиология и патогенез**
- Система комплемента и ее регуляция
- Система комплемента является основным фактором защиты от микроорганизмов. При нормальной регуляции активация комплемента специфически направлена на поверхность микроба, однако подавляется на поверхности клеток хозяина (рисунок 1). При активации комплемента образуется конвертаза $C3bBb$, которая приводит к превращению $C3$ в $C3b$. В результате происходит отложение $C3b$ на поверхности микробов (опсонизация), и формирование мембраноатакующего комплекса (МАК или $C5b9$), который приводит к лизису микробной клетки. На поверхности клеток хозяина этот процесс строго контролируется белками-регуляторами, к которым относятся: комплементарный фактор H (CFH), фактор I (CFI) и CD46 или MCP (мембранный кофакторный протеин, не циркулирующий протеин, закрепленный на поверхности клеток). Эти 3 фактора, действуя сообща, предотвращают активацию и депозицию $C3b$ на клетках. Мутации этих белков приводят к утрате защиты эндотелиальных клеток от повреждения конечными продуктами активации альтернативного пути комплемента. Иными словами, нарушается процесс подавления избыточной активности системы комплемента, что приводит к реализации повреждающего действия конечных продуктов его альтернативного пути на клетки эндотелия с развитием ТМА [2, 5, 15, 19].
- аГУС и мутации регуляторных белков системы комплемента
- аГУС ассоциируется с мутациями CFH у 20-25 % пациентов, MCP у ≈ 15 % и CFI у ≈ 10 %. Мутации фактора B (CFB) встречаются крайне редко (1 %), в то время как мутации $C3$ фракции комплемента встречаются у 10% пациентов. Редкими являются мутации гена тромбомодулина (THBD). Приблизительно 10% детей имеют сочетанные мутации. В дополнение, 10% детей 18 имеют приобретенный функциональный дефицит CFH в связи с наличием анти-CFH антител. Только 30 % аГУС сегодня не находят должного объяснения с позиций молекулярной генетики [6, 7].
- Провоцирующие факторы. Некоторые инфекции (верхних дыхательных путей, лихорадка, гастроэнтериты) запускают первый эпизод ГУС и рецидивы независимо от генетического варианта у 2/3 пациентов. Диарея провоцирует аГУС у 1/3 пациентов, что иногда затрудняет дифференциацию с Д+ ГУС (типичным) [2, 16].
- Семейный или спорадический аГУС носит семейный характер (сibsы, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание) у приблизительно 25% больных. Неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Лишь половина носителей мутации в семье в течение жизни имеют манифестацию заболевания.

- **Клинические проявления аГУС**
- Возраст. Очень раннее начало (даже в периоде новорожденности) характерно для аГУС, связанного с мутациями CFH и CFI (средний возраст 6 мес. и 2 мес. - соответственно). Наоборот, при мутации MCP заболевание всегда начинается после 1 года. Варианты аГУС с неидентифицированными мутациями могут начаться в любом возрасте. Анти-CFH антитела чаще отмечаются ближе к подростковому периоду.
- В целом клинические проявления аГУС аналогичны таковым при STEC-ГУС за исключением рецидивирующего характера ТМА, выявляемого примерно у четверти больных и большего процента пациентов, достигающих терминальной стадии хронической почечной недостаточности в исходе первого эпизода аГУС.

- **Диагностика аГУС**
- Поскольку единственным отличием, позволяющим заподозрить атипичный вариант ГУС является отсутствие гемоколита в продроме заболевания, а в ряде случаев диарея может оказаться «просмотренной», и напротив, оказаться провоцирующим фактором манифестации аГУС, всем пациентам показан комплекс исследований, рекомендованных при STEC-ГУС. Дополнительные исследования выполняются в рамках дифференциальной диагностики иных причин ТМА .

- **Дифференциальная диагностика аГУС**
- Исходя из определения аГУС, для постановки его диагноза у ребенка должны быть исключены прочие причины развития ТМА, в первую очередь – Д+ГУС (постдиарейный). В 19 ряде случаев в дебюте аГУС также отмечается диарея, поэтому необходимо своевременное исключение STEC-инфекции, равно как и инфекции *Streptococcus pneumoniae*
- Помимо этого следует исключить системную красную волчанку, ВИЧ-инфекцию, инфекцию вирусом H1N1, предшествующую злокачественную гипертонию, HELLP-синдром у рожениц, прием лекарств (циклоспорин А), метилмалоновую ацидурию как возможные причины ТМА
- Особое внимание следует уделить исключению тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Необходимо исследование фактора ADAMTS 13, ответственного за инактивацию фактора Виллебранда у всех больных с картиной ТМА, выраженный дефицит которого ($ADAMTS\ 13 < 5\ %$ от нормы) приводит к определенной форме ТТП. Клинически ТТП и ГУС имеют много сходного. У детей ТТП чаще носит врожденный характер и связи с наследственным полным дефицитом ADAMTS 13. Приобретенные формы в результате наличия анти anti-ADAMTS 13 антител, у детей встречается исключительно редко. Для ТТП характерно превалирование неврологической симптоматики при умеренном нарушении функции почек.
- Рекомендуется исследование уровня антител к фактору Н комплемента, повышенного при антитело-опосредованной форме аГУС [11, 16]. Поскольку многие мутации скорее ведут к нарушению функции белков системы комплемента, нежели к изменению их плазматической концентрации, уровень CFH, CFI, C3 и CFB может оставаться нормальным даже при наличии мутаций. Сам же молекулярно-генетический анализ требует значительного времени и получение его результатов в острой фазе заболевания практически нереально. Вместе с тем, он крайне желателен в процессе наблюдения за больными для определения стратегии их долгосрочной терапии

- Лечение аГУС
- Плазма
- Введение СЗП долгое время оставалось первой линией терапии. Тем не менее, ее эффективность по данным ретроспективных исследований не предотвращает развитие терминальной ХПН. СЗП является источником нормальных CFH, CFI, C3 и CFB, а также большого количества других функциональных белков. С помощью плазмаобменов удаляются мутантные CFH, CFI, C3, CFB и анти-CFH антитела. Предварительное удаление плазмы при ЗПП предотвращает гиперволемию и риск развития сердечной недостаточности в результате введения большого количества СЗП [2, 10, 16].
- Плазматерапия эффективна в наибольшей степени при мутациях CFH. При мутациях MCP эффективность плазматерапии практически отсутствует, так как кодируемый белок экспрессируется на клеточных мембранах, то есть в твердой фазе, а не в циркуляции. Предпочтительным является мембранный плазмаферез с объемом замещения 50-60 мл на кг массы тела. Альтернативный вариант – инфузии свежезамороженной плазмы в объеме 10-20 мл/кг.

- Экулизумаб
- Терапевтический подход к аГУС был радикально усовершенствован с открытием и внедрением в клиническую практику экулизумаба, гуманизованного моноклонального антитела к C5-фракции терминальной стадии каскада комплемента. Экулизумаб предотвращает расщепление C5, ведущее к образованию провоспалительного C5a и протромботического C5b-9 компонентов, тем самым устраняя их патогенное действие. К настоящему моменту опубликованы результаты лечения экулизумабом более 189 пациентов с аГУС и препарат одобрен во многих странах, в том числе и в России [3, 5, 12, 15, 16]. Режим дозирования для детей представлен в таблице 4.
- Дополнительное введение препарата рекомендуется при сочетанном применении плазмафереза, так как последний удаляет часть препарата из циркуляции. С учетом единичных сообщений о риске развития менингококкового менингита на фоне применения экулизумаба рекомендуется предварительная вакцинация и/или профилактическое применение антибиотиков.
- В опубликованных результатах контролируемых исследований продемонстрирована быстрая ликвидация активности гемолиза (в среднем за 7-14 дней) и признаков активной ТМА у 88% больных с продолжительностью гематологической ремиссии на протяжении всего курса лечения у большинства пациентов. Отмечено повышение СКФ в среднем на 32 мл/мин/1,73 м² от исходной с наибольшей выраженностью при раннем начале лечения. У детей повышение СКФ было более выраженным (64 мл/мин/1,73 м²). В ряде случаев наблюдали медленное улучшение почечной функции на протяжении 2 лет. Большинство пациентов избавились от потребности в диализе
- При сравнении групп больных, получавших и не получавших экулизумаб отмечена достоверная разница в проценте достигших тХПН к году наблюдения (25% и 63% соответственно).
- При патогенетической обоснованности пожизненной терапии у носителей мутаций генов системы комплемента, длительность терапии экулизумабом остается дискуссионной. В единичном сообщении об отмене экулизумаба у 10 взрослых больных у троих отмечены рецидивы ТМА с прогрессирующим снижением почечной функции.

Таблица 4. Дозирование экулизумаба у детей.

Вес пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥40 кг	900 мг 1 раз в неделю x 4	1200 мг на 5-ой неделе; затем 1200 мг каждые 2 недели
30 - <40 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	900 мг на 3-ой неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 - <30 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	600 мг на 3-ой неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 - <20 кг	600 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-ой неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 - <10 кг	300 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-ой неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

- **Иммуносупрессивная терапия**
- При вариантах аГУС, опосредованных антителами к CFH, помимо терапии экулизумабом, эффективность которой подтверждена, возможно использование иммуносупрессивной терапии. Описаны положительные результаты в отношении гематологических изменений и показателей функции почек на фоне применения пульсовых введений циклофосамида в дозе 0,5 г/1,73 м², кортикостероидов и ритуксимаба. Положительная клиническая динамика сопровождалась снижением титра антител к CFH. Для поддерживающей терапии наряду с кортикостероидами применялся микофенолата мофетил.
- **Трансплантация почки при аГУС**
- Среди детей с потребностью в трансплантации почки, возникшей в исходе перенесенного ГУС доля больных с атипичным вариантом может достигать половины. Риск возврата аГУС сразу после трансплантации чрезвычайно высок у пациентов с мутациями CFH (~ 80%), CFI и C3 (> 50%). Трансплантация проведена всего 3 пациентам с мутацией CFB, все потеряли почки в результате возвратного аГУС. Поскольку трансплантированная почка не содержит мутированного MCP белка, вероятность возврата аГУС при этих мутациях очень мала. Большинство больных при возврате аГУС теряют почки менее, чем через 1 год. Другой причиной потери почки у детей является тромбоз.
- Лишь у единичных пациентов удалось предотвратить возвратный аГУС путем проведения сеансов ЗПП до операции и в посттрансплантационном периоде. Более оптимистичные перспективы связаны с использованием экулизумаба в до- и послеоперационном периоде трансплантации. Имеются сообщения о 13 пациентах с потерей предыдущего трансплантата, у которых введение экулизумаба за несколько часов до пересадки и в течение 24 часов после нее с переходом далее на стандартный режим лечения способствовало предотвращению отторжения и возврата ТМА [7, 14, 25].
- Поскольку CFH, также как и CFI, CFB и C3 синтезируются в печени, комбинированную трансплантацию печени и почки, либо изолированную трансплантацию печени в случае сохранной функции почек можно рассматривать как вариант терапии. Однако, 22 предварительные результаты показали, что данный метод уступает по эффективности применению экулизумаба

- Профилактика инфекций
- Большинство эпизодов аГУС запускаются с помощью инфекций, что обуславливает необходимость эрадикации хронических очагов аденоидной, тонзиллярной и зубной инфекции. У отдельных больных рецидивы отмечены после вакцинаций. Тем не менее, польза последних существенно превалирует над риском. Мы рекомендуем поведение всех вакцинаций, включая противогриппозную

- **Прогноз**
- В целом прогноз аГУС неблагоприятный. Смертность в острой стадии составляет 5-10 %. Приблизительно у 50 % пациентов развивается терминальная ХПН, чаще в течение 1 года от начала манифестации. Экстраренальные проявления, чаще поражение ЦНС (судороги, кома, ишемические очаги на МРТ) отмечаются не менее чем у 20% пациентов.
- Рецидивы аГУС отмечаются при всех вариантах, чаще у пациентов с мутацией МСР. Провоцирующие инфекции при этой мутации сопровождаются острым гемолизом, тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью в результате гемоглинурии. В большинстве этих случаев функция почек полностью восстанавливается. Промежуток времени между рецидивами может колебаться от нескольких недель до многих лет [18].
- Наиболее благоприятный прогноз отмечается при наличии МСР мутации, наиболее неблагоприятный - при CFH и сочетанных мутациях. Во французском исследовании смерть или терминальная ХПН в течение менее чем 1 года от начала заболевания отмечены у 60% с мутацией CFH, у 37% с мутацией CFI, у 33% с мутацией C3, у 60% с комбинированными мутациями, у 32% в группе с неизвестной этиологией и 0% с мутацией МСР (7). У больных с анти-CFH антителами в случае раннего лечения плазмаобменами заболевание имеет благоприятное течение [10, 16, 18].
- **Ведение пациентов с аГУС** с учетом тяжести заболевания и прогноза требует постоянного наблюдения нефролога с привлечением специалистов различного профиля (неврологов, гастроэнтерологов, гематологов и др.). Пациенты, получающие регулярные инфузии экулизумаба раз в две недели, как правило наблюдаются в том стационаре, где эти инфузии осуществляются. При стабильном состоянии пациента плановое введение экулизумаба возможно в условиях стационара / дневного 23 стационара. При отсутствии терапии экулизумабом показано посещение специалиста 1 раз в два-три месяца. При рецидиве признаков ТМА (анемия, тромбоцитопения, ухудшение почечных функций и появление экстраренальной симптоматики) показана незамедлительная госпитализация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

-
- Гемолитико-уремический синдром представляет собой серьезную терапевтическую проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин острой почечной недостаточности с потенциальной трансформацией в терминальную хроническую почечную недостаточность в различные сроки от начала заболевания. Несмотря на то, что наиболее распространена STEC-ассоциированная форма ГУС с типичным диарейным продромом, требуется тщательное подтверждение инфекционной этиологии для того, чтобы своевременно исключить атипичный ГУС и ГУС, связанный с пневмококковой инфекцией. В отношении STEC-ГУС (типичного) рекомендуется адекватная симптоматическая терапия со своевременным подключением диализа при необходимости. Прогноз при этом в основном зависит от продолжительности анурического периода и сопутствующих повреждений ЦНС.
- Атипичный ГУС чаще всего имеет в основе генные мутации, приводящие к дисфункции каскада комплемента с неконтролируемой активацией альтернативного пути. При общем неблагоприятном прогнозе этой склонной к рецидивированию формы, перспективным является лечение экулизумабом, блокирующим терминальные компоненты каскада комплемента.

ПРЕЗЕНТАЦИЯ ЗАКОНЧЕНА,

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!