

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1427

А.Н. Цыгин, Т.В. Вашурина, Т.В. Маргиева, П.В. Ананьин, А.М. Мазо, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом

## Контактная информация:

Цыгин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-49, email: tsygin@nczd.ru

Статья поступила: 22.04.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) 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 типичная форма ГУС с диарейной продромой, ассоциированная с токсином Шига (STEC), требуется тщательное подтверждение инфекционной этиологии, чтобы вовремя исключить атипичный ГУС и ГУС, связанный с пневмококковой инфекцией. В отношении STEC-ГУС рекомендуется адекватная симптоматическая терапия со своевременным подключением диализа при необходимости. Прогноз при этом будет зависеть от продолжительности анурического периода и сопутствующих повреждений центральной нервной системы. 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.

**Ключевые слова:** гемолитико-уремический синдром, острая почечная недостаточность, диагностика, клиническая картина, лечение, дети.

**(Для цитирования):** Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В., Ананьин П.В., Мазо А.М., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 447–455. doi: 10.15690/pf.v12i4.1427)

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

В соответствии с рекомендациями Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) их сила указана как уровни «1», «2» или «нет градации» (табл. 1), качество доказательной базы — как А, В, С, D (табл. 2).

## Методы, используемые для формулировки рекомендаций: Консенсус экспертов

1. Типичный гемолитико-уремический синдром (ГУС)
  - 1.1. При развитии острой почечной недостаточности в возрасте от 6 мес до 3 лет велика вероятность ГУС в качестве ее причины.

A.N. Tsygin, T.V. Vashurina, T.V. Margieva, P.V. Ananyin, A.M. Mazo, A.A. Pushkov, K.V. Savostianov

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Federal Clinical Guidelines on Rendering Help to Children with Hemolytic Uremic Syndrome

The hemolytic uremic syndrome (HUS) is a serious therapeutic problem in pediatrics and pediatric nephrology. HUS is one of the leading causes of acute renal failure with the potential of transforming into terminal chronic renal failure at various periods from the disease onset. The typical form of HUS with a diarrheal prodrome associated with Shiga toxin (STEC) is the most common form. Despite this fact, it requires careful confirmation of infectious etiology to exclude atypical HUS and HUS associated with pneumococcal infection in time. In respect of STEC-HUS it is recommended to conduct adequate symptomatic therapy with a timely dialysis connection if needed. The prognosis here will depend on the anuretic period duration and on the related central nervous system injuries. Atypical HUS is often based on genetic mutations leading to the complement cascade disfunction with uncontrolled activation of the alternative pathway. The overall prognosis for this prone to recurrence form is unfavourable, however, it is recommended to conduct eculizumabum treatment which will block the terminal components of the complement cascade.

**Key words:** hemolytic uremic syndrome, acute renal failure, diagnostics, clinical picture, treatment, children.

**(For citation):** Tsygin A. N., Vashurina T. V., Margieva T. V., Ananyin P. V., Mazo A. M., Pushkov A. A., Savostianov K. V. Federal clinical guidelines on rendering help to children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 447–455. doi: 10.15690/pf.v12i4.1427)

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций (составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем, и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
Нет градации	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике		

Таблица 2. Оценка качества доказательной базы (составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Качество доказательной базы	Значение
A — высокое	Эксперты уверены, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому
B — среднее	Эксперты полагают, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому, но может и существенно отличаться
C — низкое	Ожидаемый эффект может существенно отличаться от рассчитываемой пользы
D — очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от рассчитываемого

- 1.2. Аргументом в пользу ГУС может служить анамнестическое указание на предшествующий эпизод диареи с примесью крови в стуле.
- 1.3. Клиническими признаками ГУС, помимо симптомов острой почечной недостаточности (олигурия, азотемия, гипергидратация и др.), являются Кумбс-негативная гемолитическая анемия с присутствием в мазке шизоцитов и тромбоцитопения, отражающие активный процесс тромбоцитической микроангиопатии.
- 1.4. В качестве необходимого диагностического теста рекомендуется исследование Шига-токсина в стуле методом полимеразной цепной реакции или определение IgM-антител к липополисахариду *Escherichia coli*, продуцирующей Шига-токсин, являющийся основным этиологическим фактором ГУС (**1A**).
- 1.5. При развитии острой почечной недостаточности с анурией, а также некорректируемыми гипергидратацией, электролитными расстройствами и артериальной гипертензией рекомендуется незамедлительная инициация заместительной почечной терапии (перитонеальный диализ, гемодиализ, продленная вено-венозная гемодиализация) с учетом возраста и состояния гемодинамики больного (**1B**).
- 1.6. Не рекомендуется назначение антибиотиков для лечения диареи при ГУС с учетом возможного усиления циркуляции Шига-токсина из разрушенных микробных клеток (**2B**).
- 1.7. Для коррекции выраженной анемии с симптомами гипоксемии рекомендуются трансфузии эритроцитарной массы (**1A**).
- 1.8. За исключением выраженного кровотечения, не рекомендуется введение тромбоцитарной массы, так как это может привести к усилению образования микротромбов (**2B**).
- 1.9. Дети, перенесшие ГУС, нуждаются в длительном наблюдении с учетом вероятности отдаленных последствий в виде формирования хронической болезни почек.
2. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС).
  - 2.1. Отсутствие предшествующей диареи, негативный результат исследования на Шига-токсин, семейный и рецидивирующий характер заболевания, признаки активации альтернативного пути комплемента, мультиорганные поражения требуют исключения аГУС — комплементопосредованной тромбоцитической микроангиопатии (ТМА), чаще всего вызванной мутациями генов белков системы комплемента.
  - 2.2. При подозрении на аГУС рекомендуется исследование активности фактора ADAMTS13 для исключения тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры (**1A**).
  - 2.3. Дифференциальную диагностику аГУС следует проводить с ТМА при системной красной волчанке, применении ряда лекарственных препаратов и метилмалоновой ацидурии (**1B**).
  - 2.4. Рекомендуется исследование уровня антител к фактору H комплемента (CFH) для исключения антителоопосредованной формы аГУС (**1B**).
  - 2.5. В качестве патогенетической терапии аГУС рекомендуется применение экулизумаба — моноклонального антитела к C5 компоненту

- комплемента, блокирующего дистальную часть альтернативного пути его активации (**1B**).
- 2.6. При выявлении высокого уровня антител к фактору H возможно использование иммуносупрессивной терапии ритуксимабом (**2B**).
  - 2.7. При невозможности незамедлительного начала лечения экулизумабом рекомендуется плазма-терапия в виде плазмообменов или трансфузий свежезамороженной плазмы (**2B**).
  - 2.8. Для определения продолжительности терапии экулизумабом рекомендуются оценка его эффекта на протяжении нескольких месяцев и проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций генов системы комплемента: *CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3*, *THBD*, *MCP* (**2B**).

## ВВЕДЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром является одной из наиболее частых причин развития острой почечной недостаточности у детей; характеризуется триадой симптомов: *Кумбс-негативной гемолитической анемией* с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), *тромбоцитопенией* и *острой почечной недостаточностью*. Указанные признаки являются составляющими тромбоцитарной микроангиопатии — генерализованной 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 [1, 2].

У детей раннего возраста в большинстве случаев (90–95%) развивается так называемый типичный или постдиарейный ГУС (Д+ ГУС), который вторичен по отношению к инфекции *Escherichia coli*, продуцирующей так называемый Шига-токсин (Shigatoxine — Stx, продуцирующий *E. coli*; STEC). Реже инфекционными стимулами служат шигеллы и пневмококки. Другая форма ГУС, называемая атипичной, встречается гораздо реже (5–10% всех случаев) и является результатом аномалии (чаще генетической) белков, регулирующих процесс активации комплемента [3–5].

## ТИПИЧНЫЙ ПОСТДИАРЕЙНЫЙ ГУС

### Заболеваемость

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 ~2–3 случая на 10 000 детей в возрасте до 3 лет [1, 6].

### Патогенез

STEC-инфекция обнаруживается приблизительно в 85% случаев Д+ ГУС с помощью посева стула или ректального мазка в питательную среду Мак-Конки (Mac Conkey) с сорбитолом. Наиболее часто встречающимся серотипом является O157:H7 (реже O111, O103, O121 и др.). Другими вариантами диагностики STEC-инфекции являются обнаружение гена Шига-токсина в стуле методом полимеразной цепной реакции, или, реже, определение IgM-антител к липополисахариду наиболее часто встречающимся серогрупп микроорганизма в сыворотке крови [5, 6].

Резервуаром инфекции являются 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, а также при неисправности водопровода. Прямой контакт детей с животными или их испражнениями и передача от человека к человеку являются другими серьезными 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 sibсов. Часто члены семьи имеют STEC-диарею без развития ГУС.

Эпидемии диареи или геморрагического колита в результате инфицирования STEC из единого источника, охватывавшие сотни людей, отмечены в различных странах, частота ГУС среди них составила 10–20%.

Патогенетическая связь между кишечной контаминацией STEC и ГУС не полностью ясна. Микроорганизм прикрепляется к ворсинкам слизистой оболочки толстой кишки и выделяет Шига-токсин. Остается неясным, каким образом Шига-токсин перемещается из кишечника к своей цели — эндотелиальным клеткам сосудов. Транспортёрами Шига-токсина могут быть полинуклеарные нейтрофилы, моноциты или тромбоциты. Токсин прикрепляется к своему рецептору (глоботриаосилцерамиду, Gb3) на сосудистых эндотелиальных клетках почек, центральной нервной системы (ЦНС) и других органов. После связывания с Gb3 активная часть Шига-токсина проникает в клетку, подавляя синтез белков, что, в свою очередь, приводит к смерти клеток эндотелия. Шига-токсин индуцирует также местную продукцию цитокинов, которые запускают каскад воспалительных и прокоагуляционных событий.

## Клиническая картина

В продромальной фазе Д+ ГУС отмечаются диарея (у 90–95%), рвота (у 30–60%) и боли в животе. В 70% случаев через 1–2 дня от начала заболевания в стуле появляется кровь. Манифестация ГУС начинается в среднем через 6 (2–14) дней. Бледность кожных покровов, общее недомогание, слабость, летаргия, изменение поведения, небольшая желтушность, уменьшение количества мочи после «кровавой» диареи должны насторожить врача в отношении ГУС [1, 6].

## Обследование ребенка в острой фазе

ГУС начинается внезапно и характеризуется типичной комбинацией признаков.

- Гемолитическая анемия: уровень гемоглобина, как правило, < 80 г/л, имеются шизоциты (2–10%); 70% пациентов нуждаются в трансфузии крови.
- Тромбоцитопения (~ 50 000–70 000×10<sup>9</sup>/л) не является достаточно выраженной, чтобы вызвать кровотечения в отсутствие хирургических вмешательств, хотя у некоторых детей появляется кожный геморрагический синдром.
- Лейкоцитоз более 20,0×10<sup>9</sup>/л в тяжелых случаях ГУС является частой находкой.
- 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 мочи постоянно определяются микро- или макрогематурия и протеинурия. Поскольку анурия диагностируется с опозданием, у пациентов

прогрессирует гипергидратация, поэтому первыми проявлениями ГУС могут быть гипонатриемия 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.

#### **Экстрауренальные проявления**

- Поражение центральной нервной системы, которое является основной причиной смерти, отмечается ~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.
- Сначала результаты компьютерного или магнитно-резонансного сканирования могут быть нормальными или выявлять 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 [7].
- Серьезное поражение желудочно-кишечного тракта (~у 10%): тяжелый геморрагический колит с постоянной мelenой, боль, рвота, состояние частичной непроходимости; режее 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 (~10% пациентов). Редко развивается некротизирующий панкреатит. В результате некроза островковых клеток возможно развитие транзиторного или перманентного инсулинзависимого сахарного диабета.
  - Поражение печени (у 40%): проявляется гепатомегалией, 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.

#### **Прогноз**

Смертность в 2000-е гг. (в основном в результате поражения ЦНС) составила 1–5%.

В большинстве случаев в течение < 1–2 нед исчезают гемолитическая анемия и тромбоцитопения, нормализуется диурез. Несмотря на это, в среднем в течение 4 мес катамнестического наблюдения ~10% детей достигают терминальной хронической почечной недостаточности (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/1,73 м<sup>2</sup> в мин), 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 > 20,0×10<sup>9</sup>/л, поражение ЦНС, тяжелые кишечные осложнения [7]. У большинства пациентов этой группы через 20–30 лет развивается терминальная ХПН [6, 8].

#### **Ведение ребенка с 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 [5, 6].

#### **Коррекция водно-электролитного обмена**

Необходим расчет жидкости с ее ограничением при гипергидратации и, наоборот, 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, гипонатриемия.

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 так же, как воду и электролиты, лучше обеспечивать перорально, при необходимости — через желудочный зонд. Количество калорий и белка должно составить 100% 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 трансфузию рекомендуется 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 в 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 сте-



нозе 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 влиять на течение Д+ ГУС. Гепарин, тромболитики и антиагреганты, стероиды и свежезамороженная плазма (СЗП) не имеют существенного эффекта. В тяжелых случаях, особенно при поражении ЦНС, проводят заменное переливание плазмы (ЗПП). Целью является удаление факторов свертывания, тромбообразования и замещение с помощью 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 [6, 9].

### **Предотвращение инфицирования STEC и профилактика развития ГУС**

Следует ознакомить родителей маленьких детей с правилами предотвращения контаминации STEC:

- рубленая говядина должна быть хорошо прожарена до появления серого цвета на разрезе;
- 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 содержанием необходим контроль убоя скота. Важен надлежащий надзор и уход за системой водоснабжения;
- антибиотики: многочисленными исследованиями показано, что антибиотикотерапия в период диареи увеличивает риск развития ГУС, возможно, в связи с освобождением Шига-токсина в результате лизиса бактерий. Тем не менее этот риск пока не доказан. Необходимо также уточнить, стоит ли назначать антибиотики, не вызывающие бактериальный лизис, такие как макролиды (азитромицин), сибсам пациентов с STEC-позитивным ГУС.

### **ГУС в результате инфекции *Shigella dysenteriae* тип 1**

*S. dysenteriae* тип 1, продуцирующий Шига-токсин, является основной причиной ГУС в эндемичных регионах, таких как Бангладеш или Африка. Этот тип ГУС протекает тяжелее, чем STEC-ГУС. В 20% случаев отмечается бактериемия, часто с развитием септического шока и внутрисосудистой коагуляции. Смертность колеблется в пределах 20–40%. У 40% развивается ХПН, которая в течение нескольких лет достигает терминальной стадии. Раннее назначение антибиотиков (цефалоспорины 3-го поколения или хинолоны) снижает риск развития ГУС у детей, инфицированных *S. dysenteriae* тип 1 [6].

### **ГУС, вторичный по отношению к *Streptococcus pneumoniae***

Выделяют особую форму ГУС, которая развивается непосредственно после инфекции *S. pneumoniae* (пневмония и/или эмпиема и менингит) [10], в основном у детей в возрасте младше 2 лет [11, 12].

Механизм развития этой формы ГУС особенный. Нейраминидаза *S. pneumoniae* атакует N-ацетил-нейраминную кислоту поверхности клеток, обнажая при этом холодовой Т-антиген (криптантген; Thomsen–Friedenreich antigen) — компонент клеточных мембран эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток клубочков. У человека имеются естественные антитела к Т-антигену, которые приводят к агглютинации эритроцитов и запуску процессов, приводящих в итоге к развитию ГУС. При пневмококковой инфекции положительный тест на Т-активацию свидетельствует о повышенном риске развития ГУС. Прямой тест Кумбса обычно также позитивен. Смертность, в основном обусловленная менингитом, составляет ~10%. Другие 10% пациентов быстро развивают терминальную почечную недостаточность; 20% имеют остаточные явления — нарушение почечной функции, гипертензию [10].

Введение плазмы и неотмытых эритроцитов противопоказано, поскольку они содержат анти-Т IgM-антитела, которые могут спровоцировать рецидив ГУС. Отдельные работы свидетельствуют об эффективности ЗПП с последующим замещением альбумином.

### **АТИПИЧНЫЙ ГУС**

Общепризнанного определения аГУС не существует. Одно из имеющихся гласит, что аГУС — это ГУС без сопутствующей болезни. Под сопутствующей болезнью понимают гемоколит, вызванный STEC-инфекцией, пневмококковую пневмонию, системную красную волчанку, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, наследственные нарушения обмена кобаламина, патогенное воздействие лекарств и другие патологические состояния, способные вызвать TMA. В более узком и традиционном понимании аГУС — это ГУС, опосредованный дисфункцией системы регуляции комплемента с неконтролируемой активацией его альтернативного пути [6, 13, 14].

### **Эпидемиология**

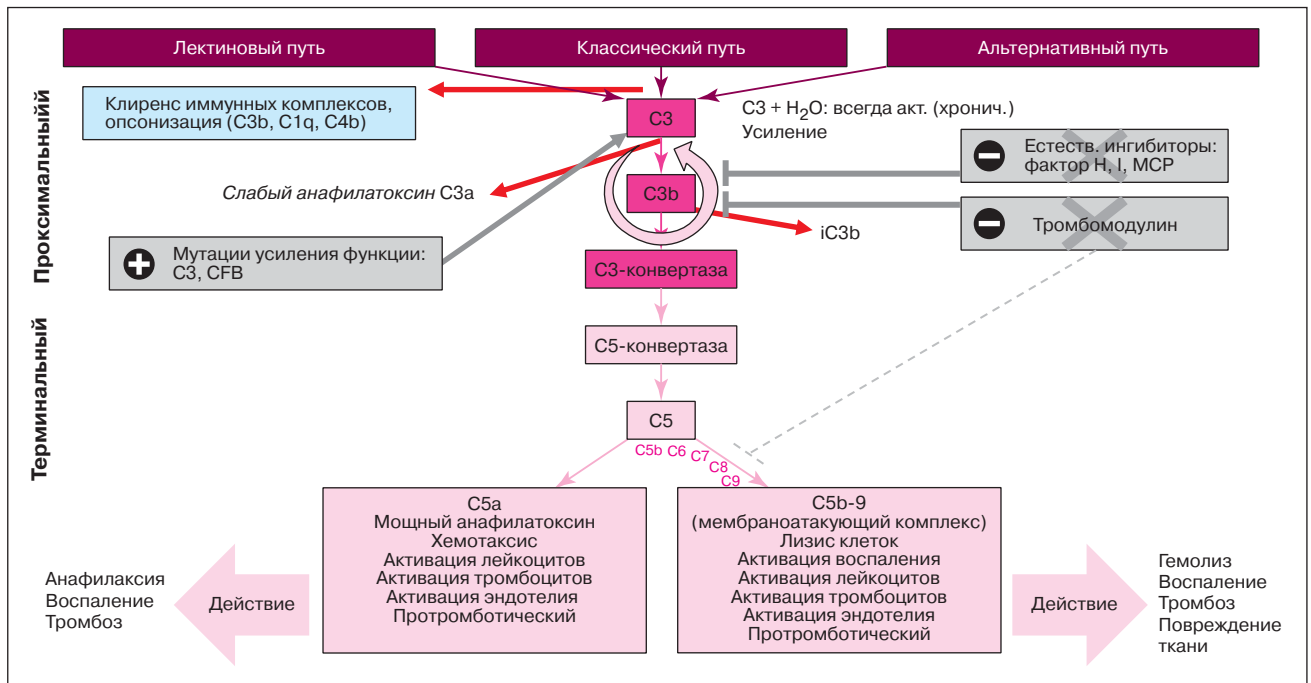
Атипичный вариант составляет 5–10% всех случаев ГУС у детей и в основном является следствием нарушения регуляции системы комплемента. Отдельные редкие случаи у младенцев (метилмалоновая ацидемия) — это результат наследственной аномалии внутриклеточного метаболизма кобаламина (витамин В<sub>12</sub>) [4]. По данным различных исследований, распространенность аГУС колеблется от 1 до 7 случаев на 1 000 000 населения.

### **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 (рис.). 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),

Рис. Каскад комплемента и его роль в патогенезе атипичного гемолитико-уремического



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 мембранный кофакторный протеин, нециркулирующий протеин, закрепленный на поверхности клеток (MCP). Эти три 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 TMA [6, 10, 14, 15].

**аГУС и мутации регуляторных белков системы комплемента**

аГУС ассоциируется с мутациями CFH у 20–25% пациентов, MCP — ~15% и CFI — ~10%. Мутации фактора В (CFB) встречаются крайне редко (1%), в то время как мутации C3 фракции комплемента — у 10% пациентов. Редкими являются мутации гена тромбомодулина (THBD). Приблизительно 10% детей имеют сочетанные мутации. В дополнение 10% детей имеют приобретенный функциональный дефицит CFH в связи с наличием анти-CFH антител. Только 30% заболеваний аГУС не находят сегодня должного объяснения с позиций молекулярной генетики [3, 9].

**Диагностика**

Исходя из определения аГУС, для постановки его диагноза у ребенка должны быть исключены прочие причины развития TMA, в первую очередь Д+ ГУС (постдиарейный). В ряде случаев в дебюте аГУС также отмечается диарея, поэтому необходимо своевременное исключение STEC-инфекции, равно как и инфекции *S. pneumoniae* [16–18]. Помимо этого, следует исключить системную красную

волчанку, ВИЧ-инфекцию, инфекцию вирусом H1N1, предшествующую злокачественную гипертензию, HELLP-синдром у рожениц, прием лекарств (циклоsporин А), метилмалоновую ацидурию как возможные причины TMA (табл. 3).

Особое внимание следует уделить исключению тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Необходимо исследование уровня фактора ADAMTS13, ответственного за инактивацию фактора Виллебранда у всех больных с картиной TMA, выраженный дефицит которого (ADAMTS13 < 5% нормы) приводит к определенной форме ТТП. Клинически ТТП и ГУС имеют много сходного. У детей ТТП чаще носит врожденный характер и ассоциируется с наследственным полным дефицитом ADAMTS13. Приобретенные формы в результате наличия анти-ADAMTS13 антител у детей встречаются исключительно редко. Для ТТП характерно превалирование неврологической симптоматики при умеренном нарушении функции почек.

Рекомендуется исследование уровня антител к фактору H комплемента, повышенного при антителоопосредованной форме аГУС [18, 19].

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 [16, 18].

**Клинические проявления  
Возраст**

Очень раннее начало (даже в период новорожденности) характерно для аГУС, связанного с мутациями CFH и CFI (средний возраст 6 и 2 мес, соответственно).

**Таблица 3.** Дифференциальная диагностика и лечение вариантов тромботической микроангиопатии (адаптировано из [18])

Показатель	<i>S. pneumoniae</i> ГУС	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	СТЕК-ГУС	ГУС при дефектах кобаламина	Атипичный ГУС
Возраст, годы жизни	< 2	< 2 — 15% 2–9 — 20% 9–16 — 60%	< 0,5 — 5% 0,5–3 — 65% > 3 — 30%	< 0,1 — 50% 1,5–14 — 40% > 20 — 10%	0–0,5 — 28% 0,5–2 — 28% 2–15 — 44%
Диарея	Нет	Возможна	95% > 60% имеют кровь в стуле	Часто	39%
Гематологические характеристики	Положительная прямая реакция Кумбса — у 90% Лейкоцитоз	Тромбоциты < 30×10 <sup>9</sup> /л	Тромбоциты чаще > 30×10 <sup>9</sup> /л Лейкоцитоз	Мегалобласты Лейкопения Панцитопения	Тромбоциты > 30×10 <sup>9</sup> /л у 15% — > 150×10 <sup>9</sup> /л Гемоглобин > 100 г/л — у 6%
ОПН	100% Диализ — у 40–80%	Не часто Диализ не требуется	95% Диализ — у 50%	Протеинурия, гематурия, медленное развитие ХБП — у 50%	85% Диализ — у 60%
Неврологические симптомы	Менингит — у 30%	До 70%	До 20%	100% при неонатальных формах	16%
Поражение сердца	Возможно	Возможно	2–5%	55%	2%
Семейный анамнез	Нет	Возможно аутосомно-рецессивное наследование	Одновременное развитие в семьях при инфекции	Аутосомно-рецессивное наследование	27% Аутосомно-доминантное с различной пенетрантностью или рецессивное
Терапия первой линии	Ванкомицин, цефалоспорины, плазма, неотмытые эритроциты	Плазма, кортикостероиды, ритуксимаб	Симптоматическое лечение, диализ	Гидроксикобаламин, фолиевая кислота, бетаин	Экулизумаб (плазмаферез, если экулизумаб недоступен)

Примечание. ГУС — гемолитико-уремический синдром, ОПН — острая почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек.

Наоборот, при мутации MCP заболевание всегда начинается после 1 года жизни. Варианты аГУС с неидентифицированными мутациями могут начаться в любом возрасте. Анти-CFH антитела чаще отмечаются ближе к подростковому периоду.

#### 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) [6, 18].

#### Семейный или спорадический аГУС

У 1/4 пациентов аГУС носит семейный характер (сibs, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание). Неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Лишь половина носителей мутации в семье в течение жизни имеют манифестацию заболевания.

#### 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, ише-

мические очаги при магнитно-резонансной томографии), отмечаются более чем у 20% пациентов.

Рецидивы аГУС отмечаются при всех вариантах, чаще у пациентов с мутацией MCP. Провоцирующие инфекции при этой мутации сопровождаются острым гемолизом, тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью в результате гемоглобинурии. В большинстве этих случаев функция почек полностью восстанавливается. Промежуток времени между рецидивами колеблется иногда от нескольких недель до многих лет [20].

Наиболее благоприятный прогноз отмечается при MCP, наиболее неблагоприятный — при CFH и сочетанных мутациях. Во французском исследовании смерть или терминальная ХПН в сроки менее 1 года от начала заболевания отмечены у 60% с мутацией CFH, у 37% с мутацией CFI, у 33% с мутацией C3, у 60% с комбинарованными мутациями, у 32% в группе с неизвестной этиологией и 0% с мутацией MCP [9]. У больных с анти-CFH антителами в случае раннего лечения плазмообменом заболевание имеет благоприятное течение [18, 20, 21].

#### Лечение

##### Плазма

Введение СЗП долгое время оставалось первой линией терапии. Тем не менее ее эффективность, по данным ретроспективных исследований, не предотвращает развития терминальной ХПН. СЗП является источником нормальных CFH, CFI, C3 и CFB, а также большого количества

**Таблица 4.** Дозирование экулизумаба у детей

Вес пациента, кг	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥ 40	900 мг 1 раз в нед × 4	1200 мг на 5-й нед; затем 1200 мг каждые 2 нед
30 – < 40	600 мг 1 раз в нед × 2	900 мг на 3-й нед; затем 900 мг каждые 2 нед
20 – < 30	600 мг 1 раз в нед × 2	600 мг на 3-й нед; затем 600 мг каждые 2 нед
10 – < 20	600 мг 1 раз в нед × 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 2 нед
5 – < 10	300 мг 1 раз в нед × 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 3 нед

других функциональных белков. С помощью плазмообмена 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 [6, 18, 21].

Плазмотерапия эффективна в наибольшей степени при мутациях CFH. При мутациях MCP ее эффективность 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 СЗП 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-фрагменту терминальной стадии каскада комплемента. Препарат 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; препарат одобрен во многих странах, в том числе в России [10, 15–18]. Режим дозирования для детей представлен в табл. 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 гематологической ремиссией на протяжении всего курса лечения у большинства пациентов. Отмечено повышение скорости клубочковой фильтрации в среднем на 32 мл/1,73 м<sup>2</sup> в мин от исходного с наибольшей выраженностью при раннем начале лечения. У детей повышение скорости клубочковой фильтрации было более выраженным (64 мл/1,73 м<sup>2</sup> в мин). В ряде случаев наблюдали медленное улучшение почечной функции (на протяжении 2 лет). Большинство пациентов избавились от потребности в диализе [15, 18].

При сравнении групп больных, получавших и не получавших экулизумаб, отмечена достоверная разница в количественном отношении достигших терминальной стадии ХПН к 1 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.

#### Поддерживающая 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 м<sup>2</sup>, кортикостероидов и ритуксимаба. Положительная клиническая динамика сопровождалась снижением титра антител к CFH. Для поддерживающей терапии наряду с кортикостероидами применялся микофенолат мофетил.

#### 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 вакцинации. Тем не менее польза иммунизации существенно превалирует над риском. Мы рекомендуем проведение всех вакцинаций, включая противогриппозную.

#### 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 ч после нее с постепенным переходом на стандартный режим лечения способствовало предотвращению отторжения и возврата ТМА [9, 22, 23].



Поскольку CFH, так же 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, предварительные результаты показали, что данный метод уступает по эффективности применению экулизумаба [23, 24].

## 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 типичной диарейной прородомой, требуется тщательное подтверждение

инфекционной этиологии для того, чтобы в максимально ранние сроки 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.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-15-00994.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scheiring J., Andreoli S.P., Zimmerhackl L.B. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated haemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1749–60.
2. Taylor M. Enterohaemorrhagic Escherichia coli and Shigella dysenteriae type 1-induced haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1425–31.
3. Ariceta G., Besbas N., Johnson S., Karpman D. et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 687–696.
4. Geraghty M.T., Perlman E.J., Martin L.S., Hayflick S.J., Casella J.F., Rosenblatt D.S., Valle D. Cobalamin C defect associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr.* 1992; 120: 934–7.
5. Noris M., Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1035–50.
6. Луара Ш. Гемолитико-уремический синдром. В кн.: Детская нефрология. Практическое руководство. Под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра. 2010. 400 с.
7. Шпикалова И. Ю., Панкратенко Т. Е., Эмирова Х. М., Зверев Д. В., Толстова Е. М. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения. Обзор литературы. *Нефрология и диализ.* 2014; 16 (3): 328–338.
8. Oakes R.S., Kirkham J.K., Nelson R.D., Siegler R.L. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1303–8.
9. Bresin E., Daina E., Noris M., Castelletti F., Stefanov R., Hill P., Goodship T.H., Remuzzi G. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 88–99.
10. Ariceta G., Arrizabalaga B., Aguirre M., Morteruel E., Lopez-Trascasa M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 707–10.
11. Каган М. Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией. Обзор литературы. *Нефрология и диализ.* 2013; 15 (2): 116–119.
12. Copelovitch L., Kaplan B.S. Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1951–6.
13. Loirat C., Noris M., Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1957–72.
14. Noris M., Remuzzi G. Atypical-hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1676–87.
15. Legendre C.M., Licht C., Muus P., Greenbaum L.A., Babu S., Bedrosian C., Bingham C., Cohen D.J., Delmas Y., Douglas K., Eitner F., Feldkamp T., Fouque D., Furman R.R., Gaber O., Herthelius M., Hourmant M., Karpman D., Lebranchu Y., Mariat C., Menne J., Moulin B., Nurnberger J., Ogawa M., Remuzzi G., Richard T., Sberro-Soussan R., Severino B., Sheerin N.S., Trivelli A., Zimmerhackl L.B., Goodship T., Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2169–81.
16. Резолюция экспертного совета по оптимизации подходов к терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома по итогам заседания 18 апреля 2014 г. *Нефрология и диализ.* 2014; 16 (2): 304–306.
17. Fakhouri F., Fremeaux-Bacchi V., Loirat C. Atypical hemolytic uremic syndrome: From the rediscovery of complement to targeted therapy. *Eur J Intern Med.* 2013; 24: 492–5.
18. Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G., Besbas N. et al. An international consensus approach to the management of atypical haemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2015; Published online: 11 April 2015.
19. Dragon-Durey M.A., Loirat C., Cloarec S., Macher M.A., Blouin J., Nivet H., Weiss L., Fridman W.H., Fremeaux-Bacchi V. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 555–63.
20. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S., Daina E., Fenili C., Castelletti F., Sorosina A., Piras R., Donadelli R., Maranta R., van der Meer I., Conway E. M., Zipfel P.F., Goodship T.H., Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1844–59.
21. Davin J.C., Strain L., Goodship T.H. Plasma therapy in atypical hemolytic uremic syndrome: lessons from a family with a factor H mutation. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1517–21.
22. Krid S., Roumenina L.T., Beury D., Charbit M., Boyer O., Fremeaux-Bacchi V., Niaudet P. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. *Am J Transplant.* 2012; 12: 1938–44.
23. Weitz M., Amon O., Bassler D., Koenigsrainer A., Nadalin S. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 1325–9.
24. Saland J.M., Emre S.H., Shneider B.L., Benchimol C., Ames S., Bromberg J.S., Remuzzi G., Strain L., Goodship T.H. Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. *Am J Transplant.* 2006; 6: 1948–52.