

Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы)

И.Ю. Шпикалова¹, Т.Е. Панкратенко², Х.М. Эмирова³, Д.В. Зверев¹, Е.М. Толстова³

¹ *Детская городская клиническая больница святого Владимира*

² *ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»*

³ *ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Минздравсоцразвития России*

Neurological involvement in patients with STEC-Associated Hemolytic Uremic Syndrome (STEC-HUS): modern aspects of pathogenesis, clinical features and treatment modalities (Review)

I. Yu. Shpikalova¹, T. E. Pankratenko², Kh. M. Emirova³, D. V. Zverev¹, E. M. Tolstova³

¹ *St. Vladimir's clinical children hospital*

² *M. F. Vladimirkii Moscow's regional scientific-research clinical institute*

³ *A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

Ключевые слова: STEC-ГУС, дети, неврологические осложнения, плазмаферез, экулизумаб, IgG-иммуноадсорбция

Поражение центральной нервной системы (ЦНС), возникающее при STEC-ГУС у детей, является нередким (>20%) жизнеугрожающим осложнением и во многом определяет прогноз и исход заболевания. Самые частые неврологические симптомы – судороги (>70%), нарушения сознания (70-80%), кома (≈20%), парезы, глазодвигаельные расстройства. Лечение и выхаживание таких пациентов и в настоящее время остается актуальной и очень сложной проблемой. В последние годы, благодаря улучшению качества медицинской помощи, улучшился прогноз заболевания. Более чем у 50% больных с поражением ЦНС наблюдается полное неврологическое восстановление. В обзоре представлены современные данные о патогенезе, клинической картине и методах лечения (плазмаферез, экулизумаб и IgG-иммуноадсорбция) типичного ГУС, осложненного тяжелой неврологической симптоматикой. Представленные данные во многом касаются последней эпидемии STEC-ГУС O104:H4 2011 года в Европе, но клиническая картина и исход заболевания у детей сопоставимы с предыдущими сведениями о развитии ГУС, вызванными иными штаммами *E.coli*. Методы лечения детей в целом были менее агрессивными, чем у взрослых. Поддерживающая и заместительная почечная терапия оказалась эффективной у 74% детей больных STEC-ГУС, включая детей с поражением ЦНС. Плазмаферез был применен у 19% детей, в основном с неврологическими проявлениями. Ретроспективный анализ стратегий лечения показал отсутствие быстрого положительного эффекта от применения экулизумаба в сравнении с лечением плазмаферезом у пациентов с сопоставимой тяжестью ГУС. IgG-иммуноадсорбция оказалась эффективной в лечении тяжелых неврологических осложнений ГУС, хотя теория IgG-опосредованного повреждения ЦНС еще не доказана. Современные методы терапии, несомненно, позволят лечить детей, больных осложненными формами типичного ГУС, более успешно.

Адрес для переписки: Шпикалова Ирина Юрьевна.

Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д.1/3, 107014, Детская городская клиническая больница святого Владимира

Телефон: 8 (499) 268-74-26 E-mail: ikucherova@yandex.ru

Acute neurologic involvement is a life threatening and not rare (>20%) complication of the STEC-HUS in children and often determines prognosis and outcome of the disease. The most frequent neurologic signs are seizures (>70%), impaired consciousness (70–80%), coma (~20%), paresis, oculomotor disturbances. The prognosis of typical HUS has improved over the last decades mainly due to the better general medical care resulting in lower mortality rate in pediatric STEC-HUS. More than 50% of children completely recovered from their neurological complication. This review reports current state of pathogenesis, clinical features and treatment approaches for typical STEC-HUS with neurological complications. A lot of data are concerned of the recent outbreak of HUS caused by shiga toxin producing *E.coli* O104:H4, but clinical feature and short-term outcome in pediatric patients were similar to previous outbreaks of STEC-HUS. The treatment modalities in children were generally less aggressive than those in adult patients. Most of children with O104:H4 HUS (74%) recovered with supportive treatment alone, including those with neurological complications. Plasmapheresis was performed in 19% pediatric patients, mainly with neurological complications ($n=16$). Retrospective analysis of treatment strategies showed no significant short term benefit of eculizumab compared with patients with the same severity of HUS treated with plasmapheresis. IgG-immunoabsorption turned out to be unexpectedly effective in treating the severe neurological complications of HUS, but antibody-mediated theory of CNS injury in HUS is not yet proved. Current treatment approaches will undoubtedly allow one to treat typical HUS with severe complications in children more successfully.

Key words: STEC-ГУС, children, neurological complications, plasmapheresis, eculizumab, IgG-immunoabsorption

Шига-токсин – ассоциированный гемолитико-уремический синдром (STEC-ГУС, типичный ГУС) – острое рецидивирующее заболевание, проявляющееся триадой симптомов: немунной микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью (ОПН) [1, 3, 11]. Главная роль в возникновении типичного ГУС принадлежит шига-токсину, источником которого являются энтеро-геморагические, шига-токсин-продуцирующие штаммы *Escherichia coli*. Патогенез STEC-ГУС связан с повреждением эндотелия капилляров шига-токсином, развитием частичной или полной окклюзии тромбами микроциркуляторного русла органов-мишеней (прежде всего, почек) и, вследствие этого, возникновением ОПН, потреблением тромбоцитов (с развитием тромбоцитопении) и механическим повреждением эритроцитов (с развитием микроангиопатической гемолитической анемии). STEC-ГУС может протекать в очень тяжелых формах, приводя к полнорганной недостаточности, в первую очередь к острой почечной и сердечно-легочной недостаточности, поражению центральной нервной системы (ЦНС), реже – к вовлечению органов желудочно-кишечного тракта [1, 3].

Поражение ЦНС, возникающее при типичном ГУС, является жизнеугрожающим осложнением и во многом определяет прогноз и исход заболевания, в связи с чем остается актуальной проблема комплексного и патогенетического лечения неврологических проявлений, а также оценка эффективности и рациональности применения различных методов терапии.

Поражение ЦНС при STEC-ГУС

Неврологическая симптоматика при STEC-ГУС может быть очень разнообразной: от легких форм,

включающих головную боль, раздражительность, возбуждение, до тяжелых клинических проявлений, таких как судорожный синдром, глазодвигательные расстройства, угнетение сознания, очаговая симптоматика (гемипарез), кома, корковая слепота. Частота неврологических проявлений при типичном ГУС составляет 3-41% и 19-25% по данным различных источников [11, 13, 16, 18]. Среди всего многообразия клинических проявлений нарушение сознания и судороги (фокальные, генерализованные) являются самыми частыми неврологическими симптомами [6]. Причиной летального исхода у пациентов с ГУС могут быть: гипоксическое поражение ЦНС с развитием отека мозга (вследствие кровотечения, синдрома «капиллярной утечки», остановки сердца, дыхательной недостаточности и т.д.) и кровоизлияние в головной мозг на фоне гипертонического криза и коагулопатии.

На сегодняшний день S.Nathanson et al. (2010) представили самый полный анализ частоты поражений ЦНС при STEC-ГУС у детей [18]. Авторы сообщают о 52 пациентах с STEC-ГУС с тяжелыми неврологическими осложнениями, пролеченных в различных клиниках Франции с 1975 по 2008 гг. Неврологический статус определялся по следующим критериям: 1) баллы по адаптированной шкале Глазго (оценка нарушения сознания); 2) наличие пирамидного синдрома (центральный паралич/парез конечностей, повышение сухожильных рефлексов, спастическая гипертония); 3) другие симптомы: центральная слепота, судороги, галлюцинации, бульбарные расстройства, очаговая неврологическая симптоматика.

Частота развития тяжелых неврологических осложнений составила 3% от всех детей, заболевших ГУС в эти годы (более 1300 случаев). Средний возраст составил 2,1 год. Пациенты с однократными

непродолжительными судорогами без противосудорожной терапии в последующем не включались в исследование. В исходе у 5 (10%) детей имели место незначительные отклонения в последующем, в 12 (23%) случаях развилась тяжелая инвалидность, умерло – 9 (17%) пациентов. Регресс неврологической симптоматики с полным восстановлением наблюдали в 50% случаев. Возраст умерших пациентов не отличался достоверно от тех, у кого произошло полное неврологическое восстановление.

В обзоре S.Nathanson et al., среди факторов, повреждающих ЦНС и обуславливающих неблагоприятный прогноз, выделены: высокая артериальная гипертензия (+30 мм рт.ст. к возрастной норме наблюдали у 97% пациентов), гиперлейкоцитоз (медиана $31,9 \times 10^3/\text{мкл}$) и гипонатриемия (≤ 130 ммоль/л у 23 пациентов, ≤ 120 ммоль/л у 3 пациентов). Авторами отмечены наиболее частые симптомы поражения ЦНС: нарушения сознания ($n=44/84\%$), судороги ($n=37/71\%$), пирамидные ($n=27/52\%$) и экстрапирамидные нарушения ($n=22/42\%$); значительно реже наблюдались глазодвигательные расстройства, нарушение зрения [18].

При анализе МРТ головного мозга, проведенного 29 пациентам, выявлено, что любая структура головного мозга может быть вовлечена в патологический процесс, причем локализация повреждения имела сугубо индивидуальный характер и не коррелировала с последствиями и неврологическим прогнозом. Диффузное поражение нескольких структур чаще приводило к летальному исходу или тяжелой инвалидизации. Кровоизлияния были выявлены в 5 случаях, а у троих пациентов с пирамидным синдромом и комой на МРТ, выполненных на 1, 4 и 26 день, не было зафиксировано очагов поражения [18].

Следует отметить, что практически у всех пациентов неврологическая симптоматика развивалась на фоне других тяжелых проявлений заболевания, таких как: повреждение почек с массивным кортикальным некрозом, полиорганная недостаточность, сепсис. Таким образом, прогноз при ГУС зависит не столько от локализации повреждения в ЦНС, сколько от тяжести этого повреждения и заболевания в целом.

T. Magnus et al. в журнале Brain (2012) сообщают, что среди 217 взрослых пациентов, заболевших STEC-ГУС во время эпидемии 2011 г. в Германии, у 104 (48%) развились неврологические проявления в среднем на 4-е сутки от начала ГУС. Степень выраженности варьировала от нарушения сознания и афазии (67%), до генерализованных судорог (20%). Наиболее частой находкой на МРТ головного мозга, выполненной 70 пациентам, были симметричные очаги повышенной плотности в области таламуса и ядра отводящего нерва (IV пара черепных нервов, n.abducens), причем в динамике эти изменения не регистрировались. Несмотря на крайнюю тяжесть

течения болезни, неврологический исход у большинства пациентов был очень хороший [15].

Практически у всех пациентов с поражением ЦНС при ГУС выявляют патологическое изменение электрической активности головного мозга по данным ЭЭГ. Так, при развитии коматозного состояния, энцефалопатии регистрируют диффузное замедление ЭЭГ-активности (медленная дельта активность), а при судорогах – эпилептиформную активность. K.J.Eriksson et al. (2001) установили, что предикторами формирования эпилепсии и нарушения зрения в отдаленном периоде могут быть изменения, зафиксированные в височных или затылочных областях [6].

Патогенез повреждения ЦНС

Очевидно, что повреждение ЦНС обусловлено целым рядом патологических механизмов: артериальная гипертензия, гипонатриемия, метаболические нарушения, гипергидратация, интоксикация и системная воспалительная реакция. Шига-токсин, воздействуя на эндотелий, не повреждает нервные клетки напрямую, тогда как воспаление, опосредованное массивным выбросом провоспалительных цитокинов, при тяжелом течении ГУС может играть существенную роль в индукции апоптоза нервных клеток. Интересно, что до недавнего времени основная роль в повреждении ЦНС отводилась непосредственно тромботической микроангиопатии (ТМА) с развитием ишемии, что подтверждалось результатами аутопсий [13, 18]. Однако анализ результатов эпидемии 2011 г. в Германии позволил высказать предположения о других возможных патогенетических механизмах поражения ЦНС. Так, T. Magnus et al. сообщили, что при аутопсии не было признаков ТМА (окклюзионного тромбообразования в сосудах мозга, признаков ишемии и кровоизлияния), а имелись лишь изменения со стороны астроцитов и микроглии [15]. Двумя годами ранее в исследовании S. Nathanson et al. у детей с ГУС не было выявлено очагов инфаркта головного мозга [18]. T. Magnus et al. высказывают предположение о смешанном механизме повреждения – токсическом и воспалительном, приводящем в большинстве случаев к обратимому повреждению и нарушению функции нейронов. Другими авторами высказано предположение об иммунном IgG-опосредованном механизме повреждений нервной системы при STEC-ГУС [8].

Особенности клинического течения STEC-ГУС, вызванного *E.coli* O104:H4

В случае кишечной инфекции, вызванной штаммом *E.coli* O157:H7, риск развития ГУС не превышает 6-15%. Во время эпидемии 2011 г. в Германии, вызванной ранее неизвестным, но как оказалось,

более вирулентным штаммом энтероаггративной *E. coli* O104:H4, риск развития ГУС оказался выше и составил 20-25% [1, 14, 16]. Также характерным для этой вспышки и нетипичным для других вариантов STEC-ГУС являлось и то, что заболевано чаще и в более тяжелых формах подверглись взрослые пациенты (88% старше 18 лет), с большей частотой поражения ЦНС (до 69%) в виде нарушения сознания, судорог и комы.

Средний возраст заболевших детей также оказался выше – 11,5 лет, а дети младше 5 лет составили лишь 20%, тогда как при заболевании, вызванном штаммами *E. coli* O157 и O111, возраст заболевших обычно составляет от 3 до 5 лет [9, 10, 13, 14]. Высокую вирулентность штамма *E. coli* O104:H4 связывают с сочетанием адгезивных и токсигенных свойств, а также с полирезистентностью к β -лактамам антибиотикам. Данный штамм энтероаггративной *E. coli* сформировался путем приобретения шига-токсин кодирующего фага патогенным штаммом энтероаггративной *E. coli*. Высокий риск трансформации заболевания в ГУС объясняется тем, что помимо продукции шига-токсина, идентичного ЕНЕС, *E. coli* O104:H4 обладает способностью связываться со стенкой кишечника, что приводит к более длительной колонизации кишечника и выделению токсина в сосудистое русло. В результате вспышки в Германии эшерихиозом заболело 3910 человек, из которых у 855 пациентов, включая 90 детей, развился ГУС. Летальный исход был отмечен у 40 пациентов со значительным преобладанием взрослых. По данным немецких клиницистов, в эпидемию 2011 г. у детей течение и исход заболевания, вызванного штаммом *E. coli* O104:H4, были в целом сопоставимы с данными при инфекции, обусловленной штаммом *E. coli* O157:H7 [14, 16].

Во время эпидемии 2011 г. в Германии серьезные неврологические осложнения были выявлены у 26% детей (23 ребенка из 90). Средняя продолжительность между начальными проявлениями STEC-ГУС и развитием неврологической симптоматики составила 2 дня (0-10 дней). В 70% случаев развился судорожный синдром, в 74% – расстройства сознания, включая 5 детей (21%) (один из которых умер) с комой, энцефалопатией, парезами, афазией. У 30% пациентов отмечались глазодвигательные расстройства и нарушение зрения [14, 16].

На сегодняшний день не существует специфической терапии шига-токсин опосредованной инфекции [9]. Лечение STEC-ГУС основывается на симптоматической (поддерживающей) и заместительной терапии [1, 10]. Большинство авторов связывают улучшение прогноза заболевания в целом за последние годы с улучшением качества заместительной терапии [10]. В целом терапия STEC-ГУС включает: контроль и управление водно-электролитным балансом, заместительную почечную терапию (ЗПТ), контроль и коррекцию артериальной

гипертензии, лечение сердечно-легочной недостаточности (включая ИВЛ), лечение анемии, плазмаферез, нутритивную поддержку [1, 9].

Во время эпидемии STEC-ГУС в Европе весной 2011 г. у пациентов с тяжелыми неврологическими проявлениями часто применялись интенсивные методы лечения: плазмаферез (ПФ), экулизумаб (совместно с ПФ или изолированно) и IgG-иммуноадсорбция.

Плазмаферез в лечении STEC-ГУС

Биологические механизмы, определяющие эффект плазмафереза при STEC-ГУС, неизвестны. Применение ПФ обосновывают удалением во время процедуры медиаторов воспаления, протромботических факторов и антител, связанных с шига-токсином, а также восполнением факторов свертывания и регуляторов системы комплемента, нормализацией фибринолиза. Шига-токсин, являющийся причиной заболевания, циркулирует в связанном с тромбоцитами и лейкоцитами состоянии, следовательно, не может быть удален во время ПФ. Считается, что раннее начало диализа и ПФ способствуют нормализации фибринолиза и коррекции гемостаза, что положительно сказывается на течении заболевания [1].

ПФ рекомендован для лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), развивающейся вследствие дефицита металлопротеазы ADAMTS 13, и атипичного ГУС, развивающегося вследствие аномалии белков, регулирующих активность системы комплемента (Therapeutic Apheresis Guidelines, 2010 г.) [21]. При этих заболеваниях во время ПФ удаляются мутантные CFH, CFI, C3, CFB, анти-CFНантген; антитела к фактору H, мультимеры фактора фон Виллебранда и другие триггеры эндотелиальной дисфункции; восполняется дефицит ADAMTS 13 и регуляторов системы комплемента, а также антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. Несмотря на то, что ПФ не обладает доказанной эффективностью в лечении STEC-ГУС, в 2010 г. ASA (American Society of Apheresis) перечислила его в качестве рекомендованного лечения [21]. При этом STEC-ГУС отнесен к категории 4 – эффективность не доказана, возможны побочные эффекты, применение – только по решению консилиума и под ответственность врачей. Основываясь на данных ASA и учитывая осложненное, жизнеугрожающее течение болезни у большого числа пациентов, Немецкое Общество Нефрологии (GSN) рекомендовало проведение ПФ уже в первые дни эпидемии 2011 г. [7]. Всем взрослым пациентам с STEC-ГУС с ОПН, неврологической симптоматикой и тромбоцитопенией $<100 \times 10^3$ /мкл предлагалось проводить ПФ ежедневно в течение 5 дней, далее при необходимости каждые 48 ч. Критерии прекращения проведения процедуры – достиже-

ние гематологической ремиссии (увеличение числа тромбоцитов $>100 \times 10^3/\text{мкл}$, ЛДГ < 400 ед./л), прекращение судорог [7]. Как результат, 87% взрослых пациентов с STEC-ГУС в 2011 г. получали ПФ.

В своем обзоре S.Nathanson et al. (2010 г.) сообщают, что ПФ был проведен 23 ($\approx 50\%$) больным детям с поражением ЦНС. Средний временной интервал от манифестации неврологической симптоматики до проведения ПФ составил 3,6 дня. В 11 случаях первый ПФ был проведен в течение 24 часов от начала неврологических проявлений. Среди пациентов, пролеченных ПФ, четверо умерло, у двоих детей имели место инвалидизирующие последствия тяжелого органического поражения ЦНС [18].

S.Amouroux et al. (Франция, 2011 г.) представили данные об эффективности ПФ у двух детей 2,5 лет с STEC-ГУС с экстракренальными проявлениями в виде поражения ЦНС [3]. У одного ребенка развились генерализованные тонико-клонические судороги, пирамидный синдром. На МРТ головного мозга (через 24 ч после начала неврологической симптоматики) было выявлено поражение в субкортикальных и перивентрикулярных областях. Методом ЗПГ был выбран перитонеальный диализ (ПД). Ребенку проводили ежедневный плазмаферез в течение 10 дней. Неврологический статус ребенка и данные МРТ продемонстрировали положительную динамику за короткий срок болезни. Через год у данного пациента отсутствовали отклонения в психо-неврологическом и двигательном развитии. У второго ребенка кроме судорожного синдрома имел место пирамидный синдром со спастическим тетрапарезом и афазией. При МРТ головного мозга, проведенной спустя 48 ч, выявлено двухстороннее симметричное поражение в области таламуса. Методом ЗПГ был также выбран ПД. ПФ проводился также ежедневно в течение 10 дней. Несмотря на аналогичные ранние сроки начала (первые 48 ч от манифестации неврологической симптоматики) и интенсивность (ежедневно) проведения плазмафереза, восстановление неврологического статуса второго ребенка, МРТ-картины и двигательных навыков происходило медленнее. Спустя 9 месяцев ребенок продолжал нуждаться в специализированном уходе и лечении. Таким образом, нельзя однозначно судить об эффективности ПФ при неврологических проявлениях, даже при столь раннем и интенсивном применении [3].

Colic E., Dieperink H. et al., сообщили об успешном опыте раннего применения ПФ у взрослых при STEC-ГУС в начале эпидемии кишечной инфекции, вызванной *E.coli O104:H4* [5]. Группе пациентов ($n=5$, средний возраст 62 года) проводился ежедневный ПФ (с замещением одного объема циркулирующей плазмы на протяжении в среднем 7 дней), начиная с 3-9 дня от манифестации гемокрита. Авторы отметили улучшение гематологической картины, неврологического статуса и повыше-

ние СКФ после проведения ПФ. Все пациенты были выписаны на 5-8 день после начала ПФ без неврологической симптоматики и потребности в диализе. Однако в связи с отсутствием контрольной группы пациентов, эти данные нельзя считать доказательством того, что улучшение произошло благодаря ПФ, а не явилось результатом естественного течения болезни у данных пациентов [5].

Также, по результатам ретроспективного анализа 251 пациента, перенесшего STEC-ГУС во время вспышки 2011 г., отмечен рост числа тромбоцитов и снижение уровня ЛДГ после начала лечения ПФ, однако это может быть также и следствием естественного хода заболевания, так как время начала терапии совпадало с пиком активности STEC-ГУС (6-8 день) [17].

Заместительная и симптоматическая терапия оказалась эффективной в лечении большей части детей – 74% (67 из 90), заболевших STEC-ГУС в Германии в 2011 г., включая 4 детей с судорогами, нарушением сознания и зрения. Продолжительность диализа в среднем составила 11 дней. ПФ (в среднем 4 процедуры на пациента) был применен у 19% (17) детей, преимущественно с неврологической симптоматикой (судорожным синдромом) и кортикальным некрозом по данным УЗИ. У детей ПФ проводился по следующей схеме: ежедневно в первые трое суток, далее каждые 48 ч с объемом замещения 60 мл/кг [16].

Экулизумаб в лечении STEC-ГУС

Экулизумаб – рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, специфически связывающиеся с белком комплемента C5 и предотвращающие формирование терминального комплекса C5b-9.

Определив ведущую роль комплемента при атипичном ГУС, внимание исследователей обратилось к изучению его участия в патогенезе STEC-ГУС. Высказываются мнения, что избыточная активация альтернативного пути комплемента, продолжающаяся от нескольких недель до месяцев, может играть определенную роль и в патогенезе STEC-ГУС, что открывает перспективы для применения экулизумаба [13].

Первым свидетельством о роли активации альтернативного пути комплемента при STEC-ГУС послужило наблюдение, свидетельствующее, что у больных в острой фазе имели место низкий уровень C3, повышение C3a, Bb, C5b-9. Stehl A. сообщает о достоверных фактах активации комплемента в крови больных STEC-ГУС [20]. Так, в крови больных присутствуют тромбоцитарно-лейкоцитарные комплексы с депозитами комплемента C3 и C9 на поверхности. В острой фазе заболевания на 30% тромбоцитарно-моноцитарных и 15% тромбоцитарно-нейтрофильных комплексов обнаруживались

C3-депозиты; эти показатели достоверно снижались в фазе восстановления и в контрольной группе. На поверхности этих комплексов происходит активация комплемента с формированием мембрано-атакующего комплекса C5b-9. Интересно, что не было выявлено достоверной корреляции между гематологическими показателями (Hb, тромбоциты, креатинин, мочевина, C3, C4) и клиническими проявлениями (потребность в диализе, экстраренальные осложнения) тяжести ГУС и уровнем C3 и C9 комплемента, определяемого на поверхности тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов. Авторы признают, что активация комплемента не является ведущим звеном в патогенезе STEC-ГУС, но может приводить к дальнейшей активации лейкоцитов и тромбоцитов, выбросу свободных радикалов, цитокинов, воспалительному и тромботическому действию и способствовать повреждению почек при ГУС, вторичного по отношению к инфекции, вызванной Shiga-toxin-продуцирующей *E.coli* [4, 9, 13, 20].

Более широкому применению экулизумаба способствовало сообщение A.Lapeyraque et al., вышедшее в мае 2011 г., как раз в начале эпидемии в Германии, о положительном эффекте применения экулизумаба у троих пациентов детского возраста (3 года) с тяжелой формой STEC-ГУС [12]. У всех детей были выявлены признаки активации комплемента (низкий C3 и высокий уровень C3d, Bb, C5b-9), серьезные неврологические проявления, анурия. Двум пациентам были проведены 5-7 сеансов ПФ перед началом лечения экулизумабом. Первому пациенту экулизумаб вводили дважды с 7-дневным интервалом с 10-го дня лечения. Второй ребенок получил 4 дозы препарата с 7-дневным интервалом, начиная с 5-го дня терапии. Третьему ребенку – 2 дозы экулизумаба вводили на 7-й и 14-й день лечения. У всех пациентов имело место клиническое улучшение неврологической симптоматики. МРТ – исследование головного мозга, проведенное одному ребенку, выявило полное разрешение патологических изменений в белом и сером веществе в динамике. Снижение ЛДГ и увеличение числа тромбоцитов констатировали на 7-12 день от начала лечения экулизумабом. Все пациенты выписаны с полным неврологическим восстановлением. Скрининг на мутации в генах регуляторов системы комплемента (CFH, CFI, MCP, C3, C4, CFB, THBD) и тест на анти – CNF антитела были отрицательными у всех детей [12]. Эти результаты кажутся оптимистичными, но их опять-таки следует интерпретировать с осторожностью, так как они могут отражать естественный ход болезни (течение ГУС обычно занимает около 4-х недель), а не результат применения экулизумаба.

Тем не менее, после публикации этого сообщения, не утверждая, что применение экулизумаба безопасно, эффективно или рационально, German Society of Nephrology (GSN) обновило свои реко-

мендации по лечению STEC-ГУС во время эпидемии, включив экулизумаб в схему лечения всех пациентов, у которых отсутствовал положительный эффект (гематологический, клинический) после плазматерапии (ПФ) [2]. В соответствии с рекомендациями GSN, экулизумаб может быть назначен после 0-5 процедур плазмафереза пациентам с STEC-ГУС, если течение заболевания отвечает следующим критериям: 1) выделение шига-токсина или энтерогеморрагической *E.coli*, или гемоколит + 1 лабораторный показатель гемолиза (↑ЛДГ, ↑свободный гемоглобин, наличие шизоцитов, ↓гаптоглобина); 2) информированное согласие и следование схеме антибиотикопрофилактики (азитромицин в течение 14 дней) и, как минимум, один из следующих критериев: 3) неврологические симптомы (судороги, оценка по шкале Глазго <11, очаговая симптоматика, транзиторная ишемическая атака, инсульт, нарушение сознания); 4) ОПН (анурия > 12 ч); 5) венозная или артериальная тромбоэмболия. Схема введения препарата для взрослых: 900 мг на 0-7-14-21 день и 1200 мг на 28 день. Противопоказаниями к назначению экулизумаба являлись: сепсис, менингококковая и пневмококковая инфекция [2].

По сообщению American Society of Nephrology (ноябрь 2011 г.), во время эпидемии в Германии в общей сложности 196 пациентов были пролечены экулизумабом. Эти пациенты находились в критическом состоянии, на ЗПГ и имели неврологические осложнения [13]. В 87% случаев введению экулизумаба предшествовали сеансы ПФ. В большинстве случаев экулизумаб был введен на 11 день от начала эшерихиоза. После 8 недель комплексного лечения у 96% пациентов наблюдали частичное или полное гематологическое и неврологическое восстановление. У 56% больных восстановилась функция почек. В 36% случаев сохранялась потребность в ЗПГ. Аналогично с предыдущими исследованиями, в данном исследовании отсутствовала контрольная группа пациентов, и имело место применение различных видов лечения (инфузии свежзамороженной плазмы, ПФ, экулизумаб).

В ретроспективном, мультицентровом, case-control исследовании Jan Menne et al. (Германия, 2012 г.), включающем 298 взрослых пациентов с STEC-ГУС, получавших лечение в 23 медицинских центрах Германии во время эпидемии 2011 г., проведен анализ эффективности различных лечебных стратегий [17]. Среди всех пациентов в диализе нуждались 54% (в среднем в течение 10 дней). Различные неврологические симптомы (атаксия, миоклонусы, очаговая симптоматика, судороги) наблюдали у 48% ($n=143$) пациентов, из них судорожный синдром – в 12% ($n=37$) случаев; ИВА проводили 18% ($n=54$) пациентам. У большинства пациентов в исходе имелось полное восстановление неврологического статуса и нормализация функции почек в течение 4-6 недель. По данным катамнеза (>6 мес),

Таблица 1

Исследования, посвященные применению плазмафереза, экулизумаба и IgG-адсорбции в лечении пациентов, больных STEC-GUS

Авторы	Год, Тип исследования	Количество больных, возраст	Число (%) неврологических осложнений	МРТ	Плазмаферез	Экулизумаб	IgG-иммуноадсорбция	Исход
Larrea et al. [12]	2011 г. эпидемия E.coli	№=3, 3 года	У всех, без уточнения	Выполнено 1 ребенку: поражение белого и серого вещества в теменной и затылочной доле	5-7 ежедневных процедур с первого дня ГУС, каждому, неврологическая картина ухудшалась	2-4 дозы с 7-дневным интервалом после плазмаферезов		У всех детей неврологическое восстановление в течение 3-4 недель.
Pietrement et al. [19]	2011 г. эпидемия E.coli Франция Клинический случай	№=1, 2 года 2 мес	Кома 8 баллов, гипертонический тетрапарез, судороги, ИВЛ	Билатеральный инфаркт в области таламуса. Поражение затылочной доли.	Процедура на 3 сут	Введение на 0, 3, 8 сут	6 процедур, начиная с 9 сут.	Экстубация – на 14 сут, анализ закончен – на 13 сут. Аппамическое состояние в течение 3 мес с последующим полным восстановлением.
Greinacher et al. [8]	2011 г. эпидемия E.coli 0104:H4, Германия Prospective non-controlled	№=12, >18 лет	№=12; Дельри, афазия, судороги, ИВЛ у 9 больных	–	–	–	Ряд процедур в течение 2 дней.	У всех пациентов быстрое неврологическое улучшение, полное восстановление неврологического статуса и функции почек.
Colic et al. [5]	2011 г. эпидемия E.coli 0104:H4, Дания Prospective non-controlled	№=5, средний возраст 62 года	Легкие расстройства	–	Плазмаферез ежедневно с 3-9 дня гемоколата, в среднем 7 процедур			Восстановление неврологического статуса и функции почек, анализ не требовался.
Amougox et al. [3]	2011 г. D+ГУС, Франция Клинический случай	№=2, 2,5 года	1) генерализованные судороги, пирамидальный синдром 2) генерализованные судороги, спастический тетрапарез, афазия	1) Поражение перивентрикулярных и субкортикальных отделов 2) Двухстороннее симметричное поражение в области таламуса и ствола	Плазмаферез в первые 48 ч от манифестации неврологической симптоматики, ежедневно в течение 10 суток у обоих детей.			1) Быстрое и полное неврологическое восстановление и нормализация МРТ-картины. 2) Постепенное восстановление двигательных навыков. Потребность в специализированном уходе и лечении спустя 9 мес.

Исследования, посвященные повреждению нервной системы при STEC-ГУС

Авторы	Год, Тип исследования	Количество больных, возраст	Число (%) неврологических осложнений	МРТ, ЭЭГ	Лечение	Исход
S. Nathanson et al. [18]	1975-2008 гг, 11 центров детской нефрологии. 0157:H7 у 24 детей Retrospective multicenter	n=52 ср. возраст – 2,1 года	Кома, нарушение сознания – 84%; судороги – 71%; пирамидальный синдром – 52%.	Диффузное поражение нескольких структур, кровоизлияния	ПФ, n=25 детей, в среднем на 3,5 сут из 11 детей с ПФ в первые 24 ч неврологии умерло – 4; инвалидность – 2; восстановление – 5	умерло – 9 (17%) (ср. возраст 3 г.); глубокая инвалидность – 12(23%); полное выздоровление – 26 (50%)
Magnus T. et al. [15]	Германия 2011 г., Sex-E.coli multicentral	n=217 с D+ГУС, взрослые	n=104 (48%), 67% – нарушения сознания; 20% – генерализованные судороги	МРТ – симметричное гиперденсное изменение в области латер. таламуса и nucleus abducens	МРТ – гиперденсное изменение в области латер. таламуса и nucleus abducens	Полнос восстановление у большинства больных
Loos S et al.; Markus J.K. [14, 16]	эпидемия E.coli 0104:H4, Германия Prospective non-controlled, multicentral	n=90, дети, ср. возраст – 11,5 лет; 20% – < 5 лет	n=23 (26%) серьезные расстройства; 70% – судороги; 74% – расстройства сознания; у 5 (21%) – кома, энцефалопатия, парез, афазия	74% – эффективная подерживающая терапия. 17 (19%) – ПФ при неврологии, ежедневно, в ср. 4 обмена	n=7 – ПФ+Эку; n=6 – Эку; только при неврологии	Умер 1 ребенок (1,1%); У 18 из 23 (78%) – полное неврологическое восстановление У 4-х – легкие расстройства
Eriksson KJ et al. [5]	1985-1992 гг. Лондон; D+ГУС, 0157:H7 – 3; Sh.d. – 1	n=22, дети, ср. возраст – 3 года	n=22; судороги – 14; кома – 6; гемипарез – 2	ЭЭГ – диффузная энцефалопатия с генерализованной меленной дельта-активностью – наиболее часто. Прогностически неблагоприятно – изменение ЭЭГ активности в затылочной и височных долях.	Умерло 5 детей в острой фазе ГУС; у 7 детей – неврологические последствия в т.ч. у 2 – эпилепсия, у 1 – гемипарез, афазия; у 10 детей (45%) – полное восстановление	Умерло 5 детей в острой фазе ГУС; у 7 детей – неврологические последствия в т.ч. у 2 – эпилепсия, у 1 – гемипарез, афазия; у 10 детей (45%) – полное восстановление

Доступным для 238 пациентов, 3 пациента продолжали получать ЗПТ. Умерло 12 (4%) человек (24-86 лет). Более половины смертей связано с инфекционными осложнениями. Лечение ПФ проводилось 251 пациенту (84%), в среднем 7 ежедневных процедур с 6 дня болезни. Экулизумаб вводили 67 (23%) пациентам, в среднем на 10,2 день после начала диареи. В этой группе пациентов ГУС протекал наиболее тяжело, что отражалось как в базовых показателях, так и в развитии осложнений: ИВА – 34% (n=23); ЗПТ – 76% (n=51); судороги – 24% (n=16). У 40% (n=27) пациентов после начала введения экулизумаба продолжалась терапия ПФ, вероятно по клиническим показаниям в связи с отсутствием ожидаемого эффекта от экулизумаба. У ряда пациентов, получавших экулизумаб, в динамике развивались новые осложнения: присоединение судорожного синдрома – у 4 (6%); потребность в ИВА – у 7 (10%); диализ – у 12(18%). Для анализа терапевтического эффекта экулизумаба авторами была сформирована контрольная группа пациентов с сопоставимой тяжестью ГУС (без достоверного отличия в исходных лабораторных показателях, частоте развившихся осложнений и исходу), которым проводился только ПФ. По результатам не было констатировано достоверного различия ни в скорости наступления гематологической ремиссии, ни в улучшении функции почек между группами взрослых пациентов с сопоставимой тяжестью течения ГУС, которым вводился экулизумаб или проводился только ПФ. Число выживших в двух группах не отличалось [9, 10, 17].

У пациентов не было отмечено быстрого положительного эффекта в ответ на применение экулизумаба. Во-первых, это может быть связано с тем, что к моменту введения экулизумаба, система комплемента могла уже не играть роли в патогенезе STEC-ГУС. Несмотря на то, что активация комплемента

при STEC-ГУС показана во многих исследованиях, роль и временные интервалы этого феномена не полностью изучены. Объективные данные указывают на то, что активация системы комплемента может спонтанно разрешиться в течение 7-10 дней и, таким образом, лечение экулизумабом (в среднем на 11 сутки), вероятно могла начинаться слишком поздно, чтобы обладать достаточным эффектом. Потенциальный эффект экулизумаба мог быть снижен последующим введением плазмы и проведением ПФ. В то же время, экулизумаб может усугублять бактериальный процесс в кишечнике и как следствие, удлинять фазу токсемии [17].

IgG-иммуноадсорбция в лечении STEC-ГУС

В этот же период была описана группа пациентов с тяжелейшими неврологическими проявлениями, на ИВА, у которых не наблюдали клинического ответа на применение ПФ и экулизумаба [8]. В качестве «спасательного круга» для этих пациентов была предложена и успешно проведена иммуноадсорбция, основываясь на предположении об иммунном (IgG-опосредованном) механизме повреждений нервной системы при STEC-ГУС. Экстракорпоральная иммуноадсорбция (Prosorba column) – метод, направленный на высокоспецифическое удаление IgG и иммунных комплексов из плазмы пациента. Во время процедуры плазма пациента проходит через колонку с белком А (Prosorba column), циркулирующие иммунные комплексы и IgG связываются с белком А и таким образом происходит их селективное удаление; плазма возвращается обратно больному. С помощью иммуноадсорбции достигается удаление 85% циркулирующих IgG, тогда как при ПФ – лишь 40%.

Greinacher A. et al. (Greifswald University Hannover Medical School, 2011 г.) продемонстрировали, что большая часть пациентов с ГУС в северной Германии (2011 г.) оказалась нечувствительна к ПФ и экулизумабу. В исследование были включены взрослые пациенты с жизнеугрожающими неврологическими осложнениями, которым была проведена IgG-иммуноадсорбция. По завершении процедуры иммуноглобулины в обязательном порядке замещались внутривенным введением IgG (пентаглобин, октагам; 0,5 г/кг) [8].

IgG-иммуноадсорбция была проведена 12 пациентам с тяжелыми неврологическими осложнениями, из них 9 были на ИВА. У ряда пациентов (без ИВА) улучшение наблюдались во время процедуры, 5 пациентов были отключены от ИВА в течение 48 часов после процедуры, двое – в течение 4 суток, еще 2 больным потребовалась продленная ИВА вследствие сопутствующих респираторных проблем. У всех 12 пациентов авторы наблюдали полное восстановление функций ЦНС и почек.

Таким образом, авторами был сделан вывод, что иммуноадсорбция может безопасно применяться

в случае неврологических осложнений у пациентов с *E.coli* O104:H4 ГУС, так как IgG, вероятно, задействованы в механизме повреждения нервной системы [8].

Pietrement C. et al., (France, 2012 г.) сообщили об успешном применении IgG-иммуноадсорбции у ребенка 2 лет 2 мес с STEC-ГУС, протекавшем с ОПН, панкреатитом, острой сердечной недостаточностью, энтероколитом и тяжелой неврологической картиной (кома, Глазго 8, спастическая тетраплегия) вследствие двухстороннего поражения таламуса (в виде очагов ишемического инсульта на МРТ в 1-е сутки), у которого ПФ и трехкратное применение экулизумаба не привело к улучшению клинической и гематологической картины [19]. Экулизумаб вводили в первый день развития неврологической симптоматики, а также на 3-ий сутки в связи с отсутствием положительного ответа. Второму введению препарата предшествовал ПФ. Несмотря на незначительное увеличение числа тромбоцитов в последующем, неврологический статус продолжал ухудшаться, присоединились генерализованные тонико-клонические судороги, потребовалась ИВА. В связи с этим на 8-й день состоялось третье введение экулизумаба. На контрольной МРТ было отмечено ухудшение в виде отека и дегенерации в затылочной доле, что было расценено как жизнеугрожающее состояние. В данной клинической ситуации было решено провести иммуноадсорбцию (начиная с 9-го дня провели 6 процедур за 5 дней). Постепенному клиническому улучшению – купирование судорог и экстабуация на 14 сутки – сопутствовало быстрое наступление гематологической ремиссии болезни. Диализ был остановлен на 13 сутки.

К моменту выписки (60-е сутки) у девочки сохранялось апаллическое состояние: отсутствие фиксации взора, тетрапарез, которому соответствовали атрофические изменения коры головного мозга на МРТ; умеренное снижение СКФ и протеинурия. Результаты скрининга на генетические аномалии в системе комплемента (CFH, CFI, MCP, C3, C4) и антиСНФ-антитела были отрицательными. Через 3 месяца после выписки произошло полное восстановление сознания, двигательной активности, речевых навыков [19].

Таким образом, в данном случае IgG-иммуноадсорбция по сравнению с ПФ и экулизумабом, оказалась более эффективной, приведшей к благоприятному исходу ГУС.

Markus J.K. и Loos S., анализируя исходы ГУС у пациентов детского возраста с неврологическими осложнениями, в мультицентровом исследовании отметили, что согласно результатам 3-6 месячного наблюдения, в 78% случаев (18 из 23) состоялось полное восстановление; у троих детей сохранялись легкие расстройства ЦНС (дефицит внимания, дистония), в одном случае – дискинезия после тя-

желого отека мозга; один ребенок погиб в остром периоде вследствие кардиомиопатии, тяжелого гемолиза, отека мозга [14, 16]. Следует отметить, что летальность у детей во время вспышки ГУС в 2011 г. составила 1,1% и в целом ниже ранее зарегистрированной летальности от этого заболевания (1-6,7%) [14, 16].

Заключение

STEC-ГУС является тяжелым острым заболеванием, протекающим с полиорганной дисфункцией и высокой частотой неврологических осложнений (26% у детей, >50% у взрослых), потребностью в ИВЛ (~20%) и ЗПП (>50%). Важно, что данные, собранные немецкими авторами по результатам эпидемии 2011 г., свидетельствуют о том, что у детей течение и исход заболевания, вызванного штаммом *E. coli* O104:H4, в целом сопоставимы с показателями при инфекции, вызванной штаммом *E. coli* O157:H7. Таким образом, результаты анализа терапии и исходов при вспышке STEC-ГУС в Северной Европе в 2011 г., могут быть полезны в разработке стратегий лечения STEC-ГУС, вызванного другими штаммами [13, 16, 17]. В целом эти данные суммированы в таблицах 1 и 2. Проведение рандомизированных исследований, касающихся применяемых методов терапии, в случае эпидемии STEC-ГУС 2011 г. не представлялось возможным. В настоящее время активно проводится ретроспективный анализ результатов различных стратегий лечения. Все больше авторов считают целесообразность применения ПФ, как минимум, спорной. Эффективность поддерживающей терапии у детей оказалась сопоставимой с эффективностью ПФ, применяемого в совокупности с поддерживающим лечением [9, 11, 14, 16, 17], а введение экулизумаба, несмотря на опубликованные обнадеживающие результаты, не всегда эффективно, особенно в случаях поражения ЦНС при STEC-ГУС [9, 11, 17]. Вследствие того, что пока не доказано достоверное вовлечение системы комплемента в патогенез STEC-ГУС и не проведены рандомизированные исследования, а также не определены сроки введения препарата и не доказана его безопасность, назначение экулизумаба не может быть рекомендовано в обязательном порядке, но может быть оправдано в тяжелых, осложненных случаях болезни как терапия отчаяния. В то же время, рядом исследователей сообщается об IgG-иммуноадсорбции как эффективном и безопасном методе лечения пациентов с тяжелыми неврологическими осложнениями, состояние которых не удавалось стабилизировать совместным применением ПФ и экулизумаба. Таким образом, обсуждаемые в обзоре методы терапии несомненно расширят возможности лечения и выхаживания детей, больных осложненными формами STEC-ГУС.

Авторы не имеют конкурирующих интересов.

Литература

1. Детская нефрология: Руководство для врачей // Под ред. М.С. Игнатовой. М. Медицинское Информационное Агентство, 2011. С. 557 – 567.
2. Advice of the German Society of Nephrology on the use of Eculizumab during the 2011 EHEC HUS outbreak // 04.06.11.
3. *Amouroux C., Andra A.L., Mouna J.F. et al.* Hemolytic uremic syndrome with severe neurological involvement & how should it be managed? // Arch. Pediatr. 2012. Vol. 19(2). P. 150-155.
4. *Chad L.M., Leibowitz C.S., Kurosawa S.* Shiga toxins and the pathophysiology of Hemolytic Uremic Syndrome in humans and animals // Toxins. 2012. Vol. 4. P. 1261-1287.
5. *Colic E., Dieperink H., Titlestad K.* Management of acute outbreak of diarrhea-associated haemolytic-uraemic syndrome with early plasma-exchange in adults from southern Denmark: an observational study // Lancet. 2011. Vol. 378. P. 1089-1093.
6. *Eriksson K.J., Bozd S.G., Tasker R.C.* Acute neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome // Arch. Dis. Child. 2001. Vol. 84. P. 434-435.
7. German Society of Nephrology. Therapeutic plasma exchange in EHEC-HUS // 2011. www.dgfn.eu/aktuell/ehec-informationen.
8. *Greinacher A., Friesecke S., Abel P. et al.* Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with Escherichia coli O104: H4 -associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial // Lancet. 2011. Vol. 378. P. 1166-1173.
9. *Karpman D.* Management of Shiga toxin-associated Escherichia coli-induced haemolytic uraemic syndrome: randomized clinical trials are needed // Nephrology Dialysis Transplantation. 2012. Vol. 27. P. 3669-3674.
10. *Keilstein J.T., Bentel G., Fleig S., Steinhoff J. et al.* Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing E.coli O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry // Nephrology Dialysis Transplantation. 2012. Vol. 27. P. 3807-3815.
11. *Kunzendorf U., Karck H., Werber D.* Recent outbreak of hemolytic uremic syndrome in Germany // Kidney International. 2011. Vol. 80 (9). P. 900-902.
12. *Lapeyraque A.I., Fremiaux-Bacchi V. et al.* Eculizumab in severe shiga-toxin-associated HUS // New England Journal of Medicine. 2011. Vol. 364. P. 2561-2563.
13. *Lindsay S.K., Stephen D.M., Kim J.J.* Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies // Drug Design, Development and Therapy. 2012. Vol. 6. P. 195-208.
14. *Loos S., Ahlenstiel Th., Krany B., Markus J.K.* An outbreak of shiga toxin-producing E.coli O104:H4 HUS in Germany: presentation and short term outcome in children // Clinical Infectious Disease. 2012. Vol. 55(6). P. 753-759.
15. *Magnus T., Røtber J., Simova O., et al.* The neurological syndrome in adults during the 2011 northern German E. coli serotype O104:H4 outbreak // Brain. 2012. Vol. 135 (Pt 6). P. 1850-1859.

-
16. *Markus J.K.* Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by E.coli O104:H4 in Germany: a pediatric perspective // *Pediatr. Nephrol.* 2012. Vol. 27. P. 161-164.
17. *Menne J., Nitschke M. et al.* Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104: H4-induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study // 2012. *British Medical Journal.* Vol. 345. Article ID e4565.
18. *Nathanson N., Kwon T., Elmaleb M. et al.* Acute neurological involvement in diarrhea-associated HUS // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5.P. 1218-1228.
19. *Pietrement C., Bednarek N., Baudoulin V.* Immunoadsorption for paediatric post diarrhoea haemolytic-uraemic syndrome with severe neurological involvement // *Clin. Kidney J.* 2012. Vol. 0. P. 1-2.
20. *Stehl A-l., Sartz L., Karpman D.* Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohaemorrhagic Escherichia coli -induced hemolytic uremic syndrome // *Blood.* 2011. Vol. 117. P. 5503-5513.
21. *Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N. et al.* Guidelines of the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence based approach from the Apheresis Application Committee of American Society of Apheresis // *J. of Clinical Apheresis.* 2010. Vol. 25. P. 83-177.

Дата получения статьи: 15.05.2014

Дата принятия к печати: 02.06.2014