

Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение

(Обзор литературы. Часть 1)

С.В. Байко

**Республиканский центр детской нефрологии и диализа,
2-я детская клиническая больница, г. Минск, Беларусь**

Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, classification, clinical features, diagnostic and treatment

Review. Part 1

S.V. Baikov

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, анемия, тромбоцитопения, острая почечная недостаточность, E. coli, шига-подобный токсин.

Введение

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) – это заболевание, включающее неиммунную (Кумбс-отрицательную) гемолитическую анемию, тромбоцитопению и поражение почек [87]. Анемия тяжелой степени, микроангиопатическая, характеризуется наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов) в мазке периферической крови, свободного гемоглобина и ретикулоцитов в циркулирующей крови и высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке. В большинстве случаев количество тромбоцитов менее 60 000/мм³.

У детей пусковым фактором развития заболевания чаще всего служит *Escherichia coli*, продуцирующая шига-подобный токсин (Stx), а типичным проявлением заболевания является диарея («Д+» ГУС), часто кровавого характера. В 25% случаев ГУС, вызванный Stx-*E. coli*, может протекать без диареи («Д-» ГУС) [36, 47]. Острая почечная недостаточность наблюдается в 55–70% случаев [4, 65, 102], однако в большинстве случаев (до 70% по различным данным) функция почек восстанавливается [47, 65, 87, 105].

ГУС, не ассоциированный с шига-токсином (non-Stx-HUS), включает гетерогенную группу пациентов, у которых этиологическое значение инфекции, вызванной бактериями, образующими шига-токсин и шига-подобные токсины, было исключено. Эта форма ГУС может носить спорадический или семейный характер (т. е. заболевание отмечается более чем у одного чле-

на семьи и воздействие Stx исключено). В целом исход при non-Stx-HUS хуже. До 50% случаев протекает с развитием терминальной почечной недостаточности или необратимого повреждения головного мозга, а смертность в острой фазе заболевания может достигать 25% [23, 90, 96]. Генетические исследования показали, что семейная форма связана с нарушениями в системе регуляторных белков комплемента. Появляются также данные о том, что аналогичные генетические нарушения могут предрасполагать к развитию спорадических случаев non-Stx-HUS. Основные открытия в области Stx-HUS и non-Stx-HUS представлены в табл. 1.

Повреждения микроциркуляторного русла при ГУС включают утолщение стенки сосудов с отеком эндотелия и накоплением белков и клеточного детрита в субэндотелиальном слое, в результате чего в пораженных сосудах возникает пространство между эндотелиальными клетками и базальной мембраной, на которой они расположены [47, 87]. При Stx-HUS страдают главным образом внутриклубочковые сосуды и поражение возникает на ранних стадиях заболевания. Изучение биопсийного материала, полученного через несколько месяцев после начала заболевания, показало, что клубочки в основной своей массе не изменены, а склерозированными оказываются в конечном итоге лишь 15–20% клубочков [84, 97]. Артериальный тромбоз встречается, но не часто, и, по всей вероятности, отражает распространение патологического процесса в проксимальном направлении [84, 97].

Телефон: 8-10-375-296-21-86-77. **Байко Сергей Валерьевич**
E-mail: baiko@yandex.ru

ГУС: основные открытия за последние годы

Stx-HUS	
1994–2004	Описание кристаллической структуры Stx-1 и Stx-2 [34, 45]
1993–2001	Специфические поверхностные рецепторы к Stx (глоботриаозилцерамид, Gb3) были обнаружены на клетках эндотелия, тромбоцитах, моноцитах, эритроцитах и полиморфно-ядерных клетках человека [9, 24, 55, 69, 73, 75, 98, 99, 106, 107]
1995–2003	Расшифровка молекулярных механизмов, с помощью которых Stx стимулирует прикрепление лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и индуцирует тромбообразование [59, 66, 67, 111]
2004	Описание положительного эффекта ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на долгосрочные почечные исходы у детей с нефрологическими последствиями тяжелого Stx-HUS [14, 104]
2002–2003	Отчеты о хороших результатах пересадки почки у детей с Stx-HUS [3, 30, 52]
Non-Stx-HUS	
1999	Обнаружение широкой распространенности гипокомплементемии (низкий уровень C3) при семейных формах non-Stx-HUS [72]
1998	С помощью картирования выявлена связь между семейным ГУС и хромосомой 1q32, содержащей кластер генов, регулирующих активность комплемента [109]
1998–2004	Выявление 50 мутаций гена фактора H при семейной и спорадической формах non-Stx-HUS [13, 16, 17, 27, 31, 70, 80, 86, 109]
2002–2004	Определение локализации (в SCR19–20) домена, отвечающего за инактивацию фактором H поверхностно-связанного C3b [40, 46, 57, 78]
2002–2004	Показано, что мутации, обнаруживаемые у пациентов с non-Stx-HUS, приводят к потере способности фактора H связывать полианионы на поверхности эндотелиальных клеток и внеклеточном веществе и связывать C3b [11, 46, 57]
2003	Описание мутаций гена, кодирующего синтез одного из регуляторов комплемента – моноцитарного хемотаксического фактора (MCP) [71, 95]
1997–2003	Выявлен высокий уровень рецидивирования заболевания в пересаженной почке при non-Stx-HUS [3, 17, 27, 32, 52, 70, 83, 87]
2003–2004	Ингибиторы комплемента становятся доступными в клинике [41, 49, 58, 68, 82]

ГУС, ассоциированный с шига-токсином (Stx-HUS)

Эпидемиология

В Северной Америке и Западной Европе Stx-HUS в 70% случаев является следствием инфекции *E. coli*, серотип O157:H7 [12, 15, 48, 56, 85, 101, 108]. Этот серотип обладает уникальным биохимическим свойством (отсутствие ферментации сорбитола), что позволяет легко отличать его от других фекальных *E. coli* [29]. Однако было показано, что многие другие серотипы *E. coli* (O111:H8; O103:H2; O121; O145; O26 и O113) [12, 53, 60, 93, 101] также вызывают Stx-HUS. В развивающихся странах Азии [94] и Африки [39] Stx-HUS часто возникает при инфекции, вызванной шига-токсин-продуцирующей *Shigella dysenteriae*, серотип 1, но в промышленных странах эта связь отмечается редко [42].

После контакта с Stx-*E. coli* у 38–61% пациентов развивается геморрагический колит, а у 3–9% (при спорадических инфекциях) и 20% (при эпидемических формах) – манифестный ГУС [4, 62]. Общая заболеваемость Stx-HUS составляет 2,1 случая на 100 000 человек в год, при этом наиболее высокая заболеваемость отмечается у детей в возрасте до 5 лет (6,1 на 100 000 человек в год), а наиболее низкие показатели заболеваемости характерны для взрослых 50–59 лет (0,5 на 100 000 человек в год) [87]. Заболеваемость ГУС имеет сезонные колебания, при этом пик заболеваемости приходится на теплые месяцы года (июнь–сентябрь). В США число случаев Stx-HUS составляет 70 000 в год; ежегодно 60 человек умирают от этого заболевания [63].

В Аргентине и Уругвае инфекции, вызванные *E. coli*, являются эндемическими, а Stx-HUS относится к частым причинам острой почечной недостаточности у детей [21, 53, 54]; заболеваемость, по оценочным данным, составляет 10,5 на 100 000 человек в год [64]. Было высказано предположение о наличии связи между традиционным экстенсивным скотоводством и эндемическим ГУС в Аргентине, что подтверждается выявлением штаммов *E. coli*, продуцирующих шига-подобный токсин (главным образом серотипы O8, O25, O103, O112, O113, O145, O171 и O174), в образцах стула у 39% здоровых молодых аргентинских волов [64].

E. coli, продуцирующие шига-подобный токсин, заселяют кишечник здорового домашнего скота, однако эти микроорганизмы были выделены также у оленей, овец, коз, лошадей, собак, птиц и мух [38, 87]. Эти бактерии присутствуют в навозе и сточных водах ферм, чем объясняется более высокий риск инфицирования среди лиц, проживающих в сельской местности. Источниками заражения человека служат молоко, мясо и вода (водные вспышки были связаны с питьем и купанием в хлорированной воде [60]) либо контакт с инфицированными животными, людьми или их выделениями [51, 61, 62], а также в редких случаях загрязнение окружающей среды [108]. Мясо контаминируется на бойнях. Интернализация микроорганизмов в результате измельчения мяса позволяет им переносить термическую обработку [62]. Источниками заражения могут служить также фрукты и овощи, включая редиску, салат-латук и яблочный сидр. Непастеризованный яблочный сок стал причиной нескольких вспышек [22]. Передача инфекции от человека к

человеку была отмечена в детских учреждениях, а также в учреждениях, где находятся пациенты, нуждающиеся в длительном уходе [62].

Клиническая картина

В продромальном периоде заболевание характеризуется диареей с последующим развитием острой почечной недостаточности. Средний промежуток времени между инфицированием *E. coli* и возникновением заболевания составляет 3 суток (от 1 до 8 суток). Заболевание, как правило, начинается схваткообразными болями в животе и диареей. В течение 1–2 суток в 70% случаев стул приобретает кровянистый характер [18]. Рвота наблюдается в 30–60% случаев, лихорадка в 30%, в крови определяется лейкоцитоз. Рентгенологическое исследование с бариевой клизмой позволяет наблюдать картину «отпечатков пальцев», указывающую на наличие отека и кровоизлияний в подслизистый слой, особенно в области восходящей и поперечной ободочной кишки. В результате перенесенной инфекции Stx-*E. coli* может выделяться со стулом в течение нескольких недель после купирования симптомов заболевания, особенно у детей в возрасте до 5 лет [87]. Диагноз подтверждается выделением Stx-*E. coli* в культурах кала. В научных лабораториях выполняются серологические тесты на антитела против шига-токсина и O157 липополисахарида (LPS). Разрабатываются тесты для экспресс-диагностики *E. coli* O157:H7 и шига-токсина в стуле. Кровянистая диарея, лихорадка, рвота, лейкоцитоз, крайние возрастные группы, женский пол и использование препаратов, угнетающих моторику кишечника [5], являются факторами, связанными с повышенным риском развития ГУС после инфекции, вызванной *E. coli* [62].

Stx-HUS не относится к доброкачественным заболеваниям: 70% пациентов с ГУС нуждаются в переливании эритроцитарной массы, 50% – в проведении диализа, а у 25% отмечается поражение нервной системы, включая инсульт, судороги и кому [35, 62, 65]. Хотя в результате доступности диализа и появления центров интенсивной терапии смертность среди младенцев и детей младшего возраста в промышленно развитых странах снизилась, однако от 3 до 5% пациентов умирают в острой фазе Stx-HUS [65]. По данным недавнего метаанализа результатов 49 опубликованных исследований (3476 пациентов, средний период наблюдения 4,4 года), описывающих долгосрочный прогноз у пациентов, переживших эпизод Stx-HUS, 12% пациентов умерли или у них развилась терминальная почечная недостаточность, а у 25% пациентов показатель клубочковой фильтрации был ниже 80 мл/мин на 1,73 м² [35]. Степень тяжести острого процесса, особенно поражение центральной нервной системы и необходимость в проведении диализа на начальных этапах заболевания, служила предиктором менее благоприятного долгосрочного прогноза [35, 102]. Stx-HUS, запускаемый *S. dysenteriae*, практически всегда осложняется бактериемией и септическим шоком, системным внутрисосудистым свертыванием крови и кортикальным некрозом и сопровождается высокими показателями смертности (приблизительно 30%) [25].

История открытия

В 1927 г. А. Adam впервые описал вызванную особым типом бактерии *E. coli* эпидемию кровавого поноса у младенцев. Эта бактерия обладала биохимической уникальностью, проявлявшейся в том, что ее ферментативные свойства отличались от свойств известных штаммов *E. coli* [2]. В 1947 г. *E. coli* O111:B4 была обнаружена в стуле 90% младенцев с эпидемической диареей, но ни разу не была выделена из крови этих пациентов [37]. В настоящее время известно, что фильтруемым агентом, выделенным из стула этих детей, был шига-подобный токсин, вызывавший диарею у телят и приводивший к гибели животных в экспериментах на мышах. Несколько лет спустя было показано, что наиболее тяжелые случаи эпидемической диареи, вызываемой O111:B4, протекали с развитием пурпуры, анурии и неврологических симптомов. Исследования аутопсийного материала продемонстрировали наличие тромбозов в капиллярах и артериолах легких, печени, мозга и почек, а также окклюзию внутриклубочковых сосудов фибриновыми тромбами [6]. Эти ранние данные легли в основу представлений о том, что токсин, возможно, выделяемый *E. coli*, вызывает геморрагический некроз слизистой желудочно-кишечного тракта и в результате всасывания в кровяное русло приводит к развитию тромбозов микроциркуляторного русла в почках и других органах. В 1977 г. J. Konowalchuk и соавт. [50] отметили, что *E. coli*, выделенная у пациентов с диареей, образует токсин (Stx), аналогичный токсину *S. dysenteriae* типа 1, который обладает цитопатическим эффектом в отношении клеток Vero (почечные клетки африканских зеленых обезьян). М.А. Karmali и соавт. [48] выявили повышение активности шига-подобного токсина в фильтраатах кала и повышение титра антител, нейтрализующих Stx, в сыворотке крови детей, инфицированных *E. coli* O157:H7 с диагнозом ГУС.

Шига-токсин или шига-токсины?

Выделяемые *E. coli* токсины обозначаются номерами: шига-подобный токсин-1 (Stx-1) практически идентичен шига-токсину, выделяемому *S. dysenteriae* типа 1 (различие в одной аминокислоте), и на 50% гомологичен шига-подобному токсину-2 (Stx-2) [34, 44, 100]. Несмотря на сходные аминокислотные последовательности, Stx-1 и Stx-2 повреждают ткани по-разному и в разной степени, что подтверждается более высокой патогенностью штаммов *E. coli*, образующих только Stx-2 [20, 77, 91]. По данным недавнего исследования, проведенного у детей, инфицированных Stx-*E. coli*, штаммы, образующие Stx-2, были чаще всего связаны с развитием ГУС, в то время как большинство штаммов, выделенных у детей с диареей как единственным симптомом заболевания или с бессимптомным течением процесса, продуцировали только Stx-1 [45]. Аналогичные данные были получены у мышей и бабуинов [92, 100].

Как Stx-1, так и Stx-2 относятся к АВ5-голотоксинам с молекулярной массой 70 кДа, состоящим из одной единицы А массой 32 кДа и пяти единиц В массой по 7,7 кДа [33]. Следует отметить, что новый АВ5-ток-

син, состоящий из одной единицы А массой 35 кДа и пентамера В-единиц массой по 13 кДа, был недавно выделен из высоковирулентного штамма *E. coli* (O113:H21), ставшего причиной вспышки ГУС [79]. Этот токсин может представлять собой прототип нового класса токсинов, отвечающих за развитие ГУС, связанного со штаммами *E. coli*, не образующими Stx.

Оральным путем Stx-*E. coli* попадает в кишечник и прочно прикрепляется к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта путем соединения с наружным мембранным белком – интимином массой 97 кДа [26]. Затем Stx захватывается поляризованными клетками ЖКТ и по трансцеллюлярным путям [1] переносится в кровяное русло. Возможно, миграция полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПМЯ) способствует этому процессу [43] благодаря увеличению парацеллюлярной проницаемости. Путь переноса Stx из кишечника в почки активно обсуждается. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали способность Stx связываться с человеческими эритроцитами [9], тромбоцитами [24] и активированными моноцитами [106]. Однако последние исследования указывают на значение ПМЯ в переносе Stx с кровью, поскольку он быстро и полностью связывается с ПМЯ при инкубации с человеческой кровью [98]. Шига-подобный токсин, связанный с циркулирующими ПМЯ, постоянно обнаруживается в крови пациентов с Stx-HUS [99]. Аффинитет Stx-рецепторов на поверхности ПМЯ в 100 раз ниже, чем аффинитет рецепторов на поверхности эндотелия клубочков. *In vitro*, в сопряженных культурах, ПМЯ, нагруженные Stx, переносят лиганд на эндотелиальные клетки клубочков, так что к концу инкубации молекулы Stx оказываются на эндотелии клубочков, но не на ПМЯ [98].

Связывание шига-токсина с клетками-мишенями зависит от В-единиц и происходит на уровне терминальных отделов дигалактозы поверхностного гликолипидного клеточного рецептора глоботриаозилцерамида Gb3. Stx-1 и Stx-2 связываются с различными эпитопами молекулы Gb3, кроме того, эти токсины различаются по аффинитету и кинетике связывания [69]. Как показал резонансный анализ поверхностных плазмонов, Stx-1 легко связывается и отделяется от Gb3 в отличие от Stx-2, который медленнее связывается, но и диссоциирует также очень медленно, оставаясь таким образом на поверхности клеток достаточно долгое время для того, чтобы проникнуть внутрь клетки [69]. Последнее может служить объяснением тому факту, что токсичность Stx-2 в отношении эндотелиальных клеток человека *in vitro* в 1000 раз выше, чем токсичность Stx-1 [55].

Культура эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла более чувствительна к токсическим эффектам шига-токсина, чем эндотелий крупных сосудов [75]. Это соответствует данным о том, что число Gb3-рецепторов, экспрессированных на эндотелиальных клетках микроциркуляторного русла человека, в 50 раз выше, чем на эндотелиальных клетках пупочных вен человека [73]. Экспрессия Gb3 и токсичность шига-токсина в отношении эндотелия клубочков человека еще более увеличиваются в результате воздействия фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) [107], в свою очередь выделяемого моно-

цитами в ответ на связывание с Stx [106]. Все эти данные формируют биохимическую основу предпочтительной локализации микроангиопатических изменений в сосудах почек при ГУС.

В-единицы молекул Stx прикрепляются к дисахариду галактозе (gal) глоботриаозилцерамидных рецепторов (Gb3) на мембране моноцитов, полиморфно-ядерных клеток, тромбоцитов, эндотелиальных клеток клубочков и эпителиальных клеток канальцев. Токсин попадает внутрь клетки путем ретроградного транспорта через комплекс Гольджи. После этого происходит диссоциация А- и В-единиц, и А-единицы попадают в цитозоль и под ядерную оболочку. А-единица блокирует удлинение пептидной цепи путем удаления одного аденина из РНК рибосом 28S [74], что приводит к гибели клетки. Stx-1 и Stx-2 также вызывают апоптоз клеток эндотелия [10, 81], возможно, путем ингибирования экспрессии представителя антиапоптозного семейства Bcl-2 – Mcl-1 [28].

Многие годы считалось, что единственная релевантная биологическая активность Stx заключается в блокаде белкового синтеза и деструкции эндотелиальных клеток. Однако по последним данным воздействие на эндотелиальные клетки сублетальными дозами шига-подобного токсина, оказывающими минимальное воздействие на синтез белка, приводит к повышению уровня информационной РНК и белковой экспрессии хемокинов, например ИЛ-8 и моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) и молекул клеточной адгезии, а этим процессам предшествует активация NF- κ B [111]. Как показал анализ характера экспрессии всего генома эндотелиальных клеток человека, стимулированных сублетальными дозами шига-подобного токсина, Stx-1 и Stx-2 повышают активность 25-го и 24-го генов соответственно; эти гены в основном кодируют хемокины и цитокины, молекулы клеточной адгезии, включая P-селектин и ICAM-1, и факторы транскрипции (EGR-1, NF- κ B2 и NF- κ BIA) [59]. Действие хемокинов и цитокинов, по всей вероятности, связано с хемотаксисом и активацией нейтрофилов. Молекулы адгезии, вероятно, играют основную роль, обеспечивая связывание воспалительных клеток с эндотелием. Это подтверждается результатами экспериментов по адгезии, показавшими, что воздействие Stx-2 приводило к увеличению числа лейкоцитов, фиксирующихся к монослойной культуре эндотелиальных клеток человека и проникающих через нее [67]. Предупреждение избыточной экспрессии ИЛ-8 и MCP-1 путем блокады NF- κ B с помощью аденовируса ингибировало адгезию и миграцию лейкоцитов через эндотелиальный слой [111].

Все эти данные указывают на то, что Stx, изменяя адгезивные свойства и метаболизм эндотелиальных клеток, способствует развитию воспаления лейкоцитарного типа. В результате происходит активация эндотелиальных клеток, теряющих свою тромборезистентность, что в конечном итоге приводит к тромбозу сосудов микроциркуляторного русла. Подтверждение такой последовательности событий было получено в экспериментах, в ходе которых цельная кровь текла по поверхности предварительно обработанных Stx-1 эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла человека в условиях сильного растяжения сосу-

дов [66]. Тот факт, что при данных условиях происходит ранняя активация и адгезия тромбоцитов с последующим образованием организованных тромбов, зависимым от эндотелиальных Р-селектина и PECAM-1, позволяет выдвинуть вполне убедительную теорию патогенеза микрососудистых тромбозов при ГУС. Вышеуказанные данные можно также использовать в качестве подтверждения связи между бактериями и их продуктами и артериальным тромбозом [88].

У детей, заболевших ГУС на фоне инфекции, вызванной *E. coli* O157:H7, были обнаружены *in vivo* признаки нарушений свертываемости крови, а именно: повышение протромбинового фрагмента 1+2 [5]. Хотя ранние исследования указывали на усиление фибринолиза при Stx-HUS [7], недавние работы продемонстрировали повышение уровня ингибитора активатора плазминогена типа 1, что указывает на выраженное ингибирование фибринолиза [18].

Существует ли эффективное лечение Stx-HUS?

Лечения с доказанной эффективностью не существует, и лечение во время острой фазы заболевания, как и в прошлом, остается исключительно поддерживающим (табл. 2). Полного согласия по вопросу о необходимости применения антибиотиков для лечения инфекции, вызванной Stx-*E. coli*, до сих пор не достигнуто. C.S. Wong и соавт. [110] показали, что антибиотикотерапия на стадии гастроинтестинальной инфекции Stx-*E. coli* повышает (приблизительно в 17 раз) риск развития развернутого ГУС. Отсюда был сделан вывод о том, что повреждение мембраны бактерий, индуцируемое антибиотиками, может способствовать острому выделению токсина в больших количествах. Однако недавний метаанализ данных 26 отчетов не подтвердил увеличения риска развития ГУС, связанного с применением антибиотиков [89]. Следует отметить, что в исследовании C.S. Wong и соавт. не было ни одного случая бактериемии. Хотя бактериемия очень часто сопровождает Stx-HUS, спровоцированный *S. dysenteriae* типа 1, и эти пациенты неизбежно погибают при отсутствии достаточно раннего назначения антибиотиков [8, 76], при Stx-HUS, вызванном *E. coli*

O157:H7, это осложнение встречается исключительно редко. В недавней публикации описывается взрослый пациент с ГУС, ассоциированным с *E. coli* O157:H7, с бактериемией и инфекцией мочевых путей, у которого раннее назначение антибиотиков позволило быстро купировать гематологические и почечные симптомы [19]. На основании имеющихся данных большинство исследователей считают, что у пациентов с гастроинтестинальной инфекцией, вызванной Stx-*E. coli*, за исключением случаев сепсиса, антибиотиками не показаны.

Исследование по применению внутрь SYNSORB Pk – препарата, связывающего Stx и состоящего из частиц силикона, соединенных с глоботриаозилцерамидом [103], не выявило положительного эффекта от SYNSORB при сравнении с плацебо. Контролируемые клинические исследования продемонстрировали неэффективность большинства видов лечения, включая применение плазмы, внутривенное введение IgG, фибринолитиков, антитромбоцитарных препаратов, кортикостероидов и антиоксидантов, в острой фазе заболевания [35]. Возможно, тщательный контроль АД и блокада системы ренин-ангиотензина окажутся наиболее эффективными долгосрочными мероприятиями у пациентов с хроническим поражением почек после перенесенного Stx-HUS. Недавнее исследование, в которое были включены 45 детей, перенесших ГУС и наблюдавшихся в течение 9–11 лет, показало, что раннее ограничение белка в рационе питания и использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) оказывает благоприятный эффект на отдаленные почечные исходы. Это подтверждается положительным наклоном кривой зависимости показателя 1/Cr от времени у пациентов, соблюдавших малобелковую диету и получавших иАПФ [14]. В другом исследовании применение иАПФ в течение 8–15 лет после тяжелого Stx-HUS приводило к нормализации АД, снижению протеинурии и улучшению показателей клубочковой фильтрации [104].

У детей с терминальной почечной недостаточностью пересадку почки следует считать эффективным и безопасным методом лечения. Исходы пересадки почки у детей с Stx-HUS хорошие: частота рецидивов ко-

Таблица 2

Классификация и лечение различных форм ГУС

Заболевание	Причины	Лечение
Stx-HUS	<i>Escherichia coli</i> , продуцирующая шига-подобный токсин	Поддерживающее
	<i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1	Поддерживающее, антибиотики
Non-Stx-HUS Спорадический	Бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	Антибиотики, плазма не применяется
	Вирусы (ВИЧ)	Плазма
	Лекарственные препараты (противоопухолевые, антитромбоцитарные, иммунодепрессанты)	Отмена препарата, плазма
	На фоне беременности	Родоразрешение, плазма
	Послеродовый	Плазма
	Системные заболевания:	
	– Волчанка	Стероиды, плазма
	– Склеродермия	Контроль АД
– Антифосфолипидный синдром	Пероральные антикоагулянты	
	Идиопатический	Плазма
Семейный	Генетический (фактор H, MCP, фактор I)	Плазма

леблется от 0 до 10% [3, 52], а 10-летняя выживаемость трансплантата даже выше, чем у детей из контрольной группы (ТХПН в исходе других нефропатий) [30].

Литература

1. Acheson D.W., Moore R., De Breucker S. et al. Translocation of Shiga toxin across polarized intestinal cells in tissue culture. *Infect Immun* 1996; 64: 3294–3300.
2. Adam A., Jabrb F. *Kinderh* 116, 1927.
3. Artz M.A., Steenbergen E.J., Hoitsma A.J. et al. Renal transplantation in patients with hemolytic uremic syndrome: High rate of recurrence and increased incidence of acute rejections. *Transplantation* 2003; 76: 821–826.
4. Banatvala N., Griffin P.M., Greene K.D. et al. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: Microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis* 2001; 183: 1063–1070.
5. Beatty M.E., Griffin P.M., Tulu A.N. et al. Culturing practices and antibiotic use in children with diarrhea. *Pediatrics* 2004; 113: 628–629.
6. Behnap W., O'Donnell J. Epidemic gastroenteritis due to *Escherichia coli* O-111. *J Pediatr* 1955; 47: 178–183.
7. Bergstein J.M., Riley M., Bang N.U. Role of plasminogen-activator inhibitor type 1 in the pathogenesis and outcome of the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 755–759.
8. Bhimma R., Rollins N.C., Coovadia H.M. et al. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of *Shigella dysenteriae* in Kwazulu/Natal. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 560–564.
9. Bitzan M., Richardson S., Huang C. et al. Evidence that verotoxins (Shiga-like toxins) from *Escherichia coli* bind to P blood group antigens of human erythrocytes *in vitro*. *Infect Immun* 1994; 62: 3337–3347.
10. Brigotti M., Alfieri R., Sestili P. et al. Damage to nuclear DNA induced by Shiga toxin 1 and ricin in human endothelial cells. *FASEB J* 2002; 16: 365–372.
11. Brioschi S., Porrati F., Bresin E. et al. Mutations in membrane cofactor protein in atypical hemolytic uremic syndrome [Abstract]. Presented at the 7th Congress of the Italian Society of Human Genomics, October 13–15, 2004.
12. Brooks J.T., Bergmire-Sweat D., Kennedy M. et al. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O111:H8 infections among attendees of a high school cheer leading camp. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 190–198.
13. Buddles M.R., Donne R.L., Richards A. et al. Complement factor H gene mutation associated with autosomal recessive atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1721–1722.
14. Caletti M.G., Lejarraga H., Kelmansky D. et al. Two different therapeutic regimes in patients with sequelae of hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1148–1152.
15. Caprioli A., Luzzi I., Rosmini F. et al. Hemolytic-uremic syndrome and Verotoxin-producing *Escherichia coli* infection in Italy. The HUS Italian Study Group. *J Infect Dis* 1992; 166: 154–158.
16. Caprioli J., Bettinaglio P., Zipfel P.F. et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: Mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 297–307.
17. Caprioli J., Castelletti F., Bucchioni S. et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: The C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3385–3395.
18. Chandler W.L., Jelacic S., Boster D.R. et al. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 23–32.
19. Chiurciu C., Firrincieli A., Santostefano M. et al. Adult non-diarrhea hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin *Escherichia coli* O157:H7 bacteremia and urinary tract infection. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: E4.
20. Cimolai N., Carter J.E., Morrison B.J. et al. Risk factors for the progression of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis to hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 589–592.
21. Cleary T.G. Cytotoxin-producing *Escherichia coli* and the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 485–501.
22. Cody S.H., Glynn M.K., Farrar J.A. et al. An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection from unpasteurized commercial apple juice. *Ann Intern Med* 1999; 130: 202–209.
23. Constantinescu A.R., Bitzan M., Weiss L.S. et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: Causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 976–982.
24. Cooling L.L., Walker K.E., Gille T. et al. Shiga toxin binds human platelets via globotriaosylceramide (Pk antigen) and a novel platelet glycosphingolipid. *Infect Immun* 1998; 66: 4355–4366.
25. Date A., Raghupathy P., Jadhav M. et al. Outcome of the haemolytic-uraemic syndrome complicating bacillary dysentery. *Ann Trop Paediatr* 1982; 2: 1–6.
26. Donnenberg M.S., Tacket C.O., James S.P. et al. Role of the eaeA gene in experimental enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *J Clin Invest* 1993; 92: 1412–1417.
27. Dragon-Durey M.A., Fremeaux-Bacchi V., Loirat C. et al. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: Report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 787–795.
28. Ervert R.D., Eiting K.T., Tupper J.C. et al. Shiga toxin induces decreased expression of the antiapoptotic protein Mcl-1 concomitant with the onset of endothelial apoptosis. *Microb Pathog* 2003; 35: 87–93.
29. Farmer J.J., Davis B.R. H7 antiserum-sorbitol fermentation medium: A single tube screening medium for detecting *Escherichia coli* O157:H7 associated with hemorrhagic colitis. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 620–625.
30. Ferraris J.R., Ramirez J.A., Ruiz S. et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Absence of recurrence after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 809–814.
31. Filler G., Radhakrishnan S., Strain L. et al. Challenges in the management of infantile factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 908–911.
32. Franco A., Hernandez D., Capdevilla L. et al. *De novo* hemolytic-uremic syndrome/thrombotic microangiopathy in renal transplant patients receiving calcineurin inhibitors: Role of sirolimus. *Transplant Proc* 2003; 35: 1764–1766.
33. Fraser M.E., Cherniaia M.M., Kozlov Y.V. et al. Crystal structure of the holotoxin from *Shigella dysenteriae* at 2.5 Å resolution. *Nat Struct Biol* 1994; 1: 59–64.
34. Fraser M.E., Fujinaga M., Chorney M.M. et al. Structure of Shiga toxin type 2 (Stx2) from *Escherichia coli* O157:H7. *J Biol Chem* 2004; 279: 27 511–27 517.
35. Garg A.X., Suri R.S., Barrouman N. et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: A systematic review, metaanalysis, and metaregression. *JAMA* 2003; 290: 1360–1370.
36. Gianviti A., Rosmini F., Caprioli A. et al. Haemolytic-uraemic syndrome in childhood: Surveillance and case-control studies in Italy. Italian HUS Study Group. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 705–709.
37. Giles G., Sangster G., Smith J. Epidemic gastroenteritis of infants in Aberdeen in 1947. *Arch Intern Med* 1949; 24: 45–51.
38. Griffin P.M., Tauxe R.V. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 60–98.
39. Guerin P.J., Brasber C., Baron E. et al. *Shigella dysenteriae* serotype 1 in west Africa: Intervention strategy for an outbreak in Sierra Leone. *Lancet* 2003; 362: 705–706.
40. Hellwage J., Jokiranta T.S., Friese M.A. et al. Complement C3b/C3d and cell surface polyanions are recognized by overlapping binding sites on the most carboxyl-terminal domain of complement factor H. *J Immunol* 2002; 169: 6935–6944.
41. Hillmen P., Hall C., Marsh J.C. et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004; 350: 552–559.
42. Houdouin V., Doit C., Mariani P. et al. A pediatric cluster of *Shigella dysenteriae* serotype 1 diarrhea with hemolytic uremic syndrome in 2 families from France. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e96–99.
43. Hurley B.P., Thorpe C.M., Acheson D.W. Shiga toxin translocation across intestinal epithelial cells is enhanced by neutrophil transmigration. *Infect Immun* 2001; 69: 6148–6155.
44. Jackson M.P., Newland J.W., Holmes R.K. et al. Nucleotide sequence analysis of the structural genes for Shiga-like toxin I encoded by bacteriophage 933J from *Escherichia coli*. *Microb Pathog* 1987; 2: 147–153.

45. Jenkins C, Willsbaw GA, Evans J. et al. Subtyping of virulence genes in verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) other than serogroup O157 associated with disease in the United Kingdom. *J Med Microbiol* 2003; 52: 941–947.
46. Jozsi M, Manuelian T, Heinen S. et al. Attachment of the soluble complement regulator factor H to cell and tissue surfaces: Relevance for pathology. *Histol Histopathol* 2004; 19: 251–258.
47. Kaplan B.S., Meyers K.E., Schulman S.L. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1126–1133.
48. Karmali MA, Steele B.T., Petric M. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983; 1: 619–620.
49. Kirschfink M. Targeting complement in therapy. *Immunol Rev* 2001; 180: 177–189.
50. Konowalchuk J., Speirs J.L., Stavric S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1977; 18: 775–779.
51. Locking M.E., O'Brien S.J., Reilly W.J. et al. Risk factors for sporadic cases of *Escherichia coli* O157 infection: The importance of contact with animal excreta. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 215–220.
52. Loirat C., Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1095–1101.
53. Lopez E.L., Diaz M., Grinstein S. et al. Hemolytic uremic syndrome and diarrhea in Argentine children: The role of Shiga-like toxins. *J Infect Dis* 1989; 160: 469–475.
54. Lopez E.L., Prado-Jimenez V., O'Ryan-Gallardo M. et al. Shigella and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* causing bloody diarrhea in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 41–65.
55. Louise C.B., Obrig T.G. Specific interaction of *Escherichia coli* O157:H7-derived Shiga-like toxin II with human renal endothelial cells. *J Infect Dis* 1995; 172: 1397–1401.
56. Ludwig K., Bitzan M., Zimmermann S. et al. Immune response to non-O157 Vero toxin-producing *Escherichia coli* in patients with hemolytic uremic syndrome. *J Infect Dis* 1996; 174: 1028–1039.
57. Manuelian T., Hellwege J., Meri S. et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome. *J Clin Invest* 2003; 111: 1181–1190.
58. Matise I., Cornick N.A., Boober S.L. et al. Intervention with Shiga toxin (Stx) antibody after infection by Stx-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 2001; 183: 347–350.
59. Matussek A., Lauber J., Bergau A. et al. Molecular and functional analysis of Shiga toxin-induced response patterns in human vascular endothelial cells. *Blood* 2003; 102: 1323–1332.
60. McCarthy T.A., Barrett N.L., Hadler J.L. et al. Hemolytic-uremic syndrome and *Escherichia coli* O121 at a lake in Connecticut, 1999. *Pediatrics* 2001; 108: E59.
61. Mead P.S., Finelli L., Lambert-Fair M.A. et al. Risk factors for sporadic infection with *Escherichia coli* O157:H7. *Arch Intern Med* 1997; 157: 204–208.
62. Mead P.S., Griffin P.M. *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet* 1998; 352: 1207–1212.
63. Mead P.S., Slutsker L., Dietz V. et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 607–625.
64. Meichtrli L., Miliwebsky E., Gioffre A. et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in healthy young beef steers from Argentina: Prevalence and virulence properties. *Int J Food Microbiol* 2004; 96: 189–198.
65. Milford D. The hemolytic uremic syndromes in the United Kingdom. In: Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Edited by B.S. Kaplan, R.S. Trompeter, J.L. Moake. New York: Marcel Dekker, 1992: 39–59.
66. Morigi M., Galbusera M., Binda E. et al. Verotoxin-1-induced up-regulation of adhesive molecules renders microvascular endothelial cells thrombogenic at high shear stress. *Blood* 2001; 98: 1828–1835.
67. Morigi M., Micheletti G., Figliuzzi M. et al. Verotoxin-1 promotes leukocyte adhesion to cultured endothelial cells under physiologic flow conditions. *Blood* 1995; 86: 4553–4558.
68. Mulvey G.L., Marcato P., Kitov P.I. et al. Assessment in mice of the therapeutic potential of tailored, multivalent Shiga toxin carbohydrate ligands. *J Infect Dis* 2003; 187: 640–649.
69. Nakajima H., Kiyokawa N., Katagiri Y.U. et al. Kinetic analysis of binding between Shiga toxin and receptor glycolipid Gb3Cer by surface plasmon resonance. *J Biol Chem* 2001; 276: 42 915–42 922.
70. Neumann H.P., Salzmann M., Bobnert-Iwan B. et al. Haemolytic uremic syndrome and mutations of the factor H gene: A registry-based study of German speaking countries. *J Med Genet* 2003; 40: 676–681.
71. Noris M., Brioschi S., Caprioli J. et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003; 362: 1542–1547.
72. Noris M., Ruggenti P., Perna A. et al. Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: Role of factor H abnormalities. Italian Registry of Familial and Recurrent Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 281–293.
73. Obrig T.G., Louise C.B., Lingwood C.A. et al. Endothelial heterogeneity in Shiga toxin receptors and responses. *J Biol Chem* 1993; 268: 15 484–15 488.
74. Obrig T.G., Moran T.P., Brown J.E. The mode of action of Shiga toxin on peptide elongation of eukaryotic protein synthesis. *Biochem J* 1987; 244: 287–294.
75. Ohmi K., Kiyokawa N., Takeda T. et al. Human microvascular endothelial cells are strongly sensitive to Shiga toxins. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 137–141.
76. Oneko M., Nyatbi M.N., Doebring E. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in Bulawayo, Zimbabwe. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1142–1145.
77. Ostroff S.M., Kobayashi J.M., Lewis J.H. Infections with *Escherichia coli* O157:H7 in Washington State. The first year of statewide disease surveillance. *JAMA* 1989; 262: 355–359.
78. Pangburn M.K. Cutting edge: Localization of the host recognition functions of complement factor H at the carboxyl-terminal: Implications for hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2002; 169: 4702–4706.
79. Paton A.W., Srimanote P., Talbot U.M. et al. A new family of potent AB5 cytotoxins produced by Shiga toxigenic *Escherichia coli*. *J Exp Med* 2004; 200: 35–46.
80. Perez-Caballero D., Gonzalez-Rubio C., Gallardo M.E. et al. Clustering of missense mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 478–484.
81. Pijpers A.H., van Setten P.A., van den Heuvel L.P. et al. Verocytotoxin-induced apoptosis of human microvascular endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 767–778.
82. Rajfe T., Friedman K.D., Fenuick B. Lepirudin prevents lethal effects of Shiga toxin in a canine model. *Thromb Haemost* 2004; 92: 387–393.
83. Remuzzi G., Galbusera M., Salvadori M. et al. Bilateral nephrectomy stopped disease progression in plasma-resistant hemolytic uremic syndrome with neurological signs and coma. *Kidney Int* 1996; 49: 282–286.
84. Remuzzi G., Ruggenti P. Thrombotic microangiopathies. In: Renal Pathology. 2nd ed. Edited by C. Tisher, B. Brenner. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994: 1154–1184.
85. Riley L.W., Remis R.S., Helgeson S.D. et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983; 308: 681–685.
86. Rodriguez de Cordoba S., Esparza-Gordillo J., Goicoechea de Jorge E. et al. The human complement factor H: Functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol* 2004; 41: 355–367.
87. Ruggenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60: 831–846.
88. Ruggeri Z. Endothelial cells: They only look all alike. *Blood* 2001; 98: 1644–1835.
89. Sajdar N., Said A., Gangnon R.E. et al. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: A meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 996–1001.
90. Schieppati A., Ruggenti P., Cornejo R.P. et al. Renal function at hospital admission as a prognostic factor in adult hemolytic uremic syndrome. The Italian Registry of Haemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1640–1644.
91. Scotland S.M., Willsbaw G.A., Smith H.R. et al. Properties of strains of *Escherichia coli* belonging to serogroup O157 with special reference to production of Vero cytotoxins VT1 and VT2. *Epidemiol Infect* 1987; 99: 613–624.
92. Siegler R.L., Obrig T.G., Pysber T.J. et al. Response to Shiga toxin 1 and 2 in a baboon model of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 92–96.
93. Sonntag A.K., Prager R., Bielaszewska M. et al. Phenotypic and genotypic analyses of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O145 strains from patients in Germany. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 954–962.

94. *Srivastava R.N., Moudgil A., Bagga A.* et al. Hemolytic uremic syndrome in children in northern India. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 284–288.
95. *Taylor C.M.* Complement factor H and the haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2001; 358: 1200–1202.
96. *Taylor C.M., Chua C., Howie A.J.* et al. Clinico-pathological findings in diarrhoea-negative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 419–425.
97. *Taylor C.M., Howie A.J., Williams J.M.* No common final pathogenetic pathway in haemolytic uraemic syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1100–1102.
98. *te Loo D.M., Mommens L.A., van Der Velden T.J.* et al. Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 95: 3396–3402.
99. *te Loo D.M., van Hinsbergh V.W., van den Heuvel L.P.* et al. Detection of verocytotoxin bound to circulating polymorphonuclear leukocytes of patients with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 800–806.
100. *Tesh V.L., Burris J.A., Owens J.W.* et al. Comparison of the relative toxicities of Shiga-like toxins type I and type II for mice. *Infect Immun* 1993; 61: 3392–3402.
101. *Thorpe C.M.* Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1298–1303.
102. *Tönshoff B., Sammet A., Sanden I.* et al. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron* 1994; 68: 63–70.
103. *Trachtman H., Cnaan A., Christen E.* et al. Effect of an oral Shiga toxin-binding agent on diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1337–1344.
104. *Van Dyck M., Proesmans W.* Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 688–690.
105. *Van Dyck M., Proesmans W., Depraetere M.* Hemolytic uremic syndrome in childhood: Renal function ten years later. *Clin Nephrol* 1988; 29: 109–112.
106. *van Setten P.A., Mommens L.A., Verstraten R.G.* et al. Effects of verocytotoxin-1 on nonadherent human monocytes: Binding characteristics, protein synthesis, and induction of cytokine release. *Blood* 1996; 88: 174–183.
107. *van Setten P.A., van Hinsbergh V.W., van der Velden T.J.* et al. Effects of TNF alpha on verocytotoxin cytotoxicity in purified human glomerular microvascular endothelial cells. *Kidney Int* 1997; 51: 1245–1256.
108. *Varma J.K., Greene K.D., Reller M.E.* An outbreak of *Escherichia coli* O157 infection following exposure to a contaminated building. *JAMA* 2003; 290: 2709–2712.
109. *Warwicker P., Goodship T.H., Donne R.L.* et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53: 836–844.
110. *Wong C.S., Jelacic S., Habeeb R.L.* et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 1930–1936.
111. *Zoja C., Angioletti S., Donadelli R.* et al. Shiga toxin-2 triggers endothelial leukocyte adhesion and transmigration via NF-κB dependent upregulation of IL-8 and MCP-1. *Kidney Int* 2002; 62: 846–856.

Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Обзор литературы. Часть 2)

С.В. Байко
**Республиканский центр детской нефрологии и диализа,
2-я детская клиническая больница, г. Минск, Беларусь**

Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, classification, clinical features, diagnostic and treatment

Review. Part 2

S.V. Baiko

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, система комплемента, острая почечная недостаточность.

Введение

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) – это заболевание, включающее неиммунную (Кумбс-отрицательную) гемолитическую анемию, тромбоцитопению и поражение почек [70].

У детей пусковым фактором развития заболевания чаще всего служит *Escherichia coli*, продуцирующая шига-подобный токсин (Stx), а типичным проявлением заболевания является диарея («Д+» ГУС), часто кровавого характера. Острая почечная недостаточность наблюдается в 55–70% случаев [79], однако в

Телефон: 8-10-375-296-21-86-77. **Байко Сергей Валерьевич**
E-mail: baiko@yandex.ru