

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- $\kappa$ B 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

большинстве случаев (до 70% по различным данным) функция почек восстанавливается [35, 70].

### ГУС, не ассоциированный с шига-токсином (non-Stx-HUS)

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 (т. е. заболевание отмечается более чем у одного члена семьи и воздействие Stx исключено) характер. 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% [11]. 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.

#### Эпидемиология и клинические особенности

Non-Stx-HUS встречается реже, чем шига-токсин-ассоциированный ГУС (Stx-HUS), составляя лишь 5–10% всех случаев заболевания [27, 70]. Non-Stx-HUS выявляется во всех возрастных группах, но чаще среди взрослых. По данным недавнего исследования в США, заболеваемость non-Stx-HUS среди детей почти в десять раз ниже, чем заболеваемость Stx-HUS [11], что соответствует приблизительно 2 случаям/год на 1 000 000 человек общей популяции. При этой форме заболевания, в отличие от Stx-HUS, отсутствует четкий этиологический фактор и сезонность заболевания. Диарея в продромальном периоде наблюдается редко [11, 35, 64, 70]. Non-Stx-HUS возникает спорадически или в семьях.

#### Спорадическая форма Non-Stx-HUS

Были выявлены самые разные пусковые факторы, вызывающие non-Stx-HUS, включая различные некишечные инфекции, вирусы, лекарственные препараты, злокачественные новообразования, трансплантацию, беременность и другие заболевания (склеродермию, антифосфолипидный синдром, волчанку). С инфекцией, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*, связано 40% случаев non-Stx-HUS и 4,7% всех случаев ГУС у детей в США [11]. Нейраминидаза, образуемая бактериями *S. pneumoniae*, удаляя сиаловые кислоты с клеточных мембран, обнажает антиген Thomsen–Friedenreich, подвергая его воздействию циркулирующих иммуноглобулинов М. Последующее связывание иммуноглобулинов с этим новым антигеном на тромбоцитах и эндотелиальных клетках приводит к агрегации тромбоцитов и повреждению эндотелия [18, 53]. Заболевание обычно протекает тяжело и сопровождается респираторным дистресс-синдромом, невро-

логическими нарушениями и комой; смертность достигает 50% [53].

К препаратам, наиболее часто вызывающим развитие non-Stx-HUS, относятся противоопухолевые (митомидин, цисплатин, блеомицин и гемцитабин), иммуносупрессивные (циклоспорин, такролимус, ОКТ3, хинидин) и антитромбоцитарные средства (тиклопидин и клопидогрель) [12]. Риск развития ГУС после применения митомидина составляет от 2 до 10%. Начало заболевания отсроченное, спустя год после начала терапии. Прогноз неблагоприятный, смертность в течение 4 месяцев достигает 75% [12].

Все чаще в литературе встречаются описания посттрансплантационного ГУС [65, 70]. Возможно как возникновение ГУС впервые у пациентов, никогда ранее не болевших этим заболеванием (посттрансплантационный ГУС, возникший *de novo*), так и повторное развитие ГУС у пациентов, у которых он был первичной причиной развития терминальной почечной недостаточности (рецидивирующий посттрансплантационный ГУС, обсуждаемый ниже в этой статье). Причинами посттрансплантационного ГУС, возникшего *de novo*, могут служить применение ингибиторов кальциейрина или отторжение по гуморальному типу (C4b-положительное). Эта форма ГУС после пересадки почки возникает у 5–15% пациентов, получающих циклоспорин, и приблизительно у 1% больных, получающих такролимус [71].

ГУС на фоне беременности иногда развивается как осложнение преэклампсии. У некоторых пациенток заболевание прогрессирует с возникновением жизнеугрожающего варианта преэклампсии, сопровождающегося тяжелой тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, почечной недостаточностью и поражением печени (HELLP-синдром). Эти формы заболевания всегда являются показанием к экстренному родоразрешению, за которым следует полная ремиссия [62]. Послеродовый ГУС в большинстве случаев проявляется в течение 3 месяцев после родов. Исход обычно неблагоприятный, смертность составляет 50–60% [23]. Следует отметить, что приблизительно в 50% случаев спорадического non-Stx-HUS явного пускового фактора найти не удается (идиопатический ГУС) [70].

#### Семейный non-Stx-HUS

На семейные формы приходится менее 3% всех случаев ГУС. Выявлены как аутосомно-доминантная, так и аутосомно-рецессивная формы наследования [4]. При аутосомно-рецессивном ГУС начало заболевания обычно приходится на раннее детство. Прогноз неблагоприятный, смертность составляет 60–70%. Рецидивы очень частые. Аутосомно-доминантный ГУС в большинстве случаев начинается во взрослом возрасте, прогноз неблагоприятный, общий показатель смертности и развития терминальной почечной недостаточности составляет по различным данным 50–90% [4, 52].

Последние исследования показали, что семейный ГУС может возникать вследствие генетических нарушений белков, участвующих в регуляции системы комплемента. Аналогичные генетические нарушения

были обнаружены при спорадическом non-Stx-HUS, главным образом при идиопатических формах [8, 50], а также в редких случаях развития ГУС на фоне беременности [8] и в послеродовом периоде [14, 57]; при ГУС, индуцированном тиклопидином [8], и постинфекционном ГУС [68].

**Генетические исследования**

В 1974 г. появились первые сообщения о снижении уровня третьего компонента комплемента (C3) в сыворотке крови как при семейной, так и при спорадической формах non-Stx-HUS [9, 52, 76]. Низкий уровень C3 отражает, скорее, его потребление на уровне микроциркуляторного русла, чем нарушение синтеза этого компонента, что подтверждается наличием гранулярных отложений C3 в клубочках и артериолах пациентов с ГУС [28, 37] и увеличением концентрации продуктов деградации C3 в сыворотке крови. Показатели четвертой фракции комплемента (C4), напротив, обычно находятся в пределах нормы [52]. Стойкое и заметное снижение уровня C3 у пациентов с семейным ГУС, выявляемое даже у здоровых родственников [52], предполагает наличие врожденного дефекта, приводящего к повышенной активации комплемента.

Система комплемента состоит из различных белков плазмы крови и мембранных белков, активация которых происходит по трем путям: классическому, лектиновому и альтернативному [85, 86] (рис. 1).

Под влиянием молекул, расположенных на поверхности микроорганизмов, происходит активация этих путей с образованием комплексов протеаз, C3-конвертаз, которые расщепляют C3 с образованием C3b. Классическая/лектиновая конвертаза образуется фрагментами C2 и C4, в то время как для образования конвертазы альтернативного пути требуется расщепление C3, но не C4. Таким образом, низкие показатели C3 у пациентов с ГУС при нормальном уровне C4 указывают на избирательную активацию комплемента по альтернативному пути [52].

Образуемый C3b откладывается на поверхности бактерий, обеспечивая опсонизацию, необходимую для фагоцитоза бактерий полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами. C3b участвует также в образовании C5-конвертаз, которые расщепляют C5 и запускают процесс сборки мембрано-атакующего комплекса, вызывающего лизис клетки. Система комплемента человека имеет сложную организованную систему регуляции, необходимую для предупреждения неспецифического повреждения клеток хозяина и ограничения отложения C3b на поверхности патогенов. Эта тонкая регуляция осуществляется благодаря целому ряду мембранных (CR1, DAF, MCP и CD59) и жидкофазных (фактор H) факторов, защищающих ткани хозяина. Поверхности чужеродных клеток, лишённые мембранных регуляторов или не способные связывать растворимые регуляторы, атакуются комплементом.

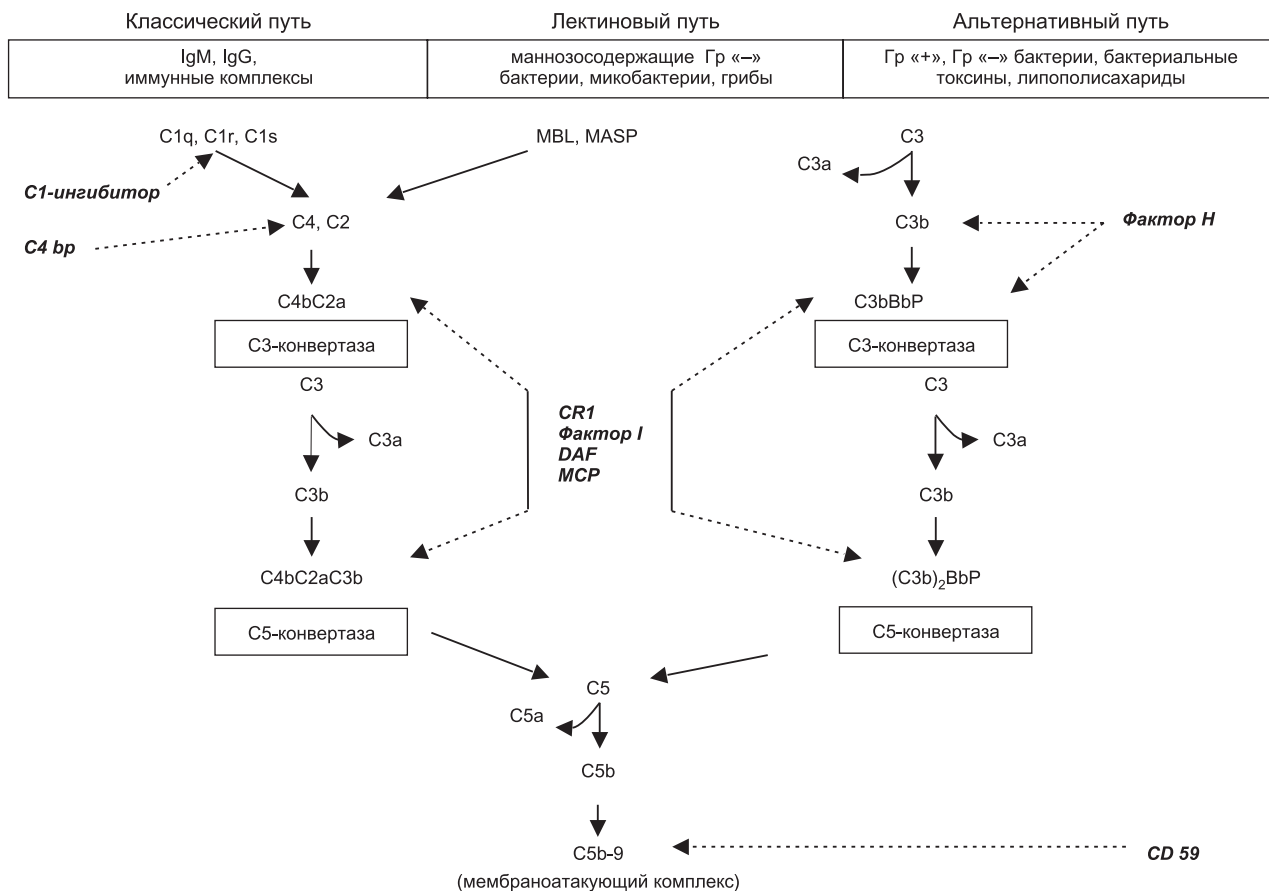


Рис. 1. Пути активации системы комплемента и их регуляторы (выделены курсивом)

В 1998 г. Р. Warwicker и соавт. [87] изучили три семьи с ГУС и доказанной связью с кластером генов, расположенных на хромосоме 1q32 и кодирующих некоторые регуляторные белки комплемента. Первым изученным геном этого участка хромосомы стал фактор Н (HF1), поскольку ранее сообщалось о связи между семейной формой ГУС и нарушениями по HF1 [58, 68, 78]. HF1 является мультифункциональным одноцепочечным гликопротеином плазмы крови массой 150 кДа и играет важную роль в регуляции альтернативного пути активации комплемента [88]. HF1 служит кофактором для фактора I (F1), регулирующего деградацию вновь образованных молекул C3b, и контролирует разрушение, образование и стабильность C3b-конвертазы (C3bBb).

HF1 состоит из 20 гомологичных единиц, называемых короткими согласованными повторами (SCR). Регуляторные домены комплемента, необходимые для предупреждения гуморальной амплификации альтернативного пути, были локализованы в пределах N-концевых SCR 1–4 (рис. 2) [67]. Инактивация поверхностно-связанного C3b зависит от связывания C-концевого домена HF1 с полианионными молекулами. Этот процесс приводит к повышению аффинитета HF1 к C3b и обнажению N-терминального домена, обладающего регуляторным действием в отношении комплемента. C-терминальный домен содержит два участка связывания C3b, расположенных в зоне SCR 12–14 и SCR 19–20, и три участка связывания с полианионами (гепарин), расположенных в зоне SCR 7, SCR 13 и SCR 19–20 [29, 34, 55]. Однако участки связывания C3b и полианионов, расположенные в зоне SCR 19–20, являются единственными участками, связывание которых необходимо для того, чтобы HF1 инактивировал поверхностно-связанный C3b, поскольку делеция этого отдела молекулы приводит к потере способности HF1 предотвращать активацию комплемента на баранных эритроцитах [29, 55]. Эндотелий клубочков человека и базальная мембрана почечных клубочков содержат полианионные молекулы в большом количестве, поэтому откладываемый на их поверхности HF1 стал бы эффективным барьером перед атакой комплемента [34, 43].

На рис. 2 представлена структура человеческого фактора Н с 20 короткими согласованными повторами. Указано расположение N-концевого регуляторного домена, отвечающего за кофакторную активность, и участков связывания C3b и полианионов (гепарина). Большинство мутаций, обнаруженных у пациентов с ГУС, расположено с C-концевой стороны фактора Н. Функция этого домена заключается в связывании полианионов и поверхностно-связанного C3b и в контроле отложения C3b на клеточных мембранах и во внеклеточном веществе.

Выделяют ряд патологических последствий мутаций фактора Н и моноцитарного хемотаксического фактора (MCP):

А. После вирусной или бактериальной инфекции или повреждения эндотелия происходит активация комплемента и образование C3b. При наличии нормального фактора Н (HF1) C3b быстро превращается в неактивный iC3b. Фактор Н, циркулирующий в крови, связывает C3b и способствует его разрушению под действием фактора I (FI). Кроме того, HF1 связывает полианионные протеоглики, присутствующие на поверхности эндотелиальных клеток и в субэндотелиальном веществе. Благодаря своему высокому аффинитету он захватывает C3b, тем самым предупреждая его отложение на поверхности клеток хозяина и связывание C3b с фактором В (FB) с образованием комплекса C3-конвертазы (C3bBb). В субэндотелиальном матриксе отсутствуют эндогенные регуляторы комплемента, поэтому эта структура в смысле контроля активации комплемента полностью зависит от фактора Н. MCP также инактивирует C3b, фиксированный на эндотелии, способствуя его расщеплению до iC3b под действием FI.

В. Мутантный фактор Н обладает нормальной кофакторной активностью в жидкой фазе. Однако мутация затрагивает участок взаимодействия с полианионами на C-конце фактора Н, что приводит к снижению способности HF1 к связыванию с протеогликами на поверхности эндотелиальных клеток и в субэндотелиальном матриксе. В результате увеличивается количество C3b, получающего доступ к поверхности эндотелиальных клеток, так что концентрация MCP становится недостаточной для адекватного контроля активации комплемента на клеточной мембране. Кроме того, C3b, откладываемый на обнаженном внеклеточном матриксе, не разрушается и образует C3-конвертазу альтернативного пути активации комплемента, усиливающую расщепление C3 с образованием C3b.

С. Дефицит MCP также предрасполагает к развитию ГУС. Мутации MCP, обнаруженные у пациентов с ГУС, приводят к снижению поверхностной экспрессии белка или к снижению способности MCP связывать C3b. В обоих случаях мембраносвязанный C3b инактивируется недостаточно эффективно, что вызывает нежелательное усиление образования C3b и отложения его на поврежденные эндотелиальные клетки посредством образования C3-конвертазы.

Д. Протеолиз C3 и C5 под действием конвертаз приводит к высвобождению хемотаксических анафилаксинов C3a и C5a, которые связываются с рецепторами на нейтрофилах, привлекая их к эндотелиальному слою. Отложение C3b на эндотелии ведет к образованию мембраноатакующего комплекса (C5b-9),

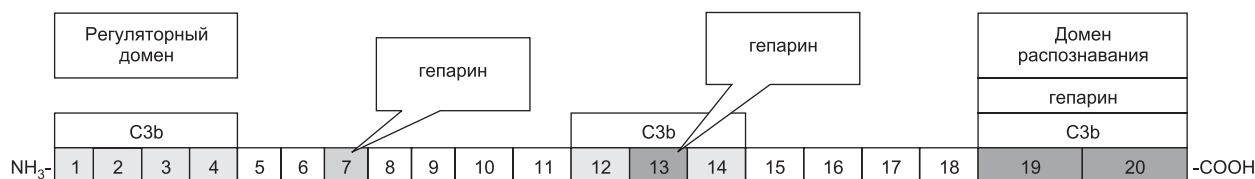


Рис. 2. Структура человеческого фактора Н с 20 короткими согласованными повторами

который вызывает повреждение и отслойку клеток и сублитоическое повреждение мембраны, в свою очередь ведущих к эндотелиальной активации и экспрессии молекул адгезии (например, Р-селектина). Последние способствуют адгезии и активации лейкоцитов с высвобождением радикалов кислорода и протеиназ, усугубляющих повреждение эндотелия. Повреждение эндотелия приводит к отслойке клеток и обнажению базальной мембраны. В этих условиях происходит адгезия тромбоцитов к обнаженному внеклеточному веществу и их агрегация с образованием микрососудистых тромбов.

После появления первой работы Р. Warwicker четыре независимые группы ученых провели ряд исследований, в ходе которых удалось выявить до 50 различных мутаций гена HF1 у 80 больных с семейной (36 пациентов) и спорадической (44 пациента) формами non-Stx-HUS [6–8, 14, 20, 50, 57, 67]. При спорадических формах мутация была унаследована от здорового родителя или реже (описано лишь четыре случая) возникла *de novo* у пробанда [50, 57]. Частота мутации достигает 40% при семейных формах, в то время как мутации HF1 при спорадической форме встречаются лишь в 13–17% случаев [7, 50]. Теоретически изменения других генов, кодирующих регуляторные белки комплемента, могут вызывать предрасположенность к возникновению спорадического non-Stx-HUS. В то же время спорадические формы могут быть связаны с приобретенным аутоиммунным дефектом HF1 подобно дефекту, обнаруженному у некоторых пациентов с тромбоцитической тромбоцитопенической пурпурой, у которых пусковым фактором развития острого эпизода являются антитела против фактора фон Виллебранда, расщепляющие металлопротеазу ADAMTS-13 [81]. Подтверждением этой возможности служат недавно опубликованные данные [5] о наличии антител против фактора H в плазме крови трех детей с рецидивирующим ГУС.

Подавляющее большинство (48 из 50) мутаций HF1 у пациентов с ГУС носят гетерозиготный характер и вызывают либо изменения по одной аминокислоте, либо преждевременное прерывание трансляции, главным образом в области С-концевых доменов. Как правило, эти мутации сопровождаются нормальным уровнем HF1 в плазме крови в отличие от пациентов с мембранопротрофиеративным гломерулонефритом типа II, при котором гомозиготные мутации HF1 вызывают резкое снижение уровня HF1 [14]. Исследования по изучению экспрессии гена и функциональные исследования показали, что белки HF1, несущие ГУС-ассоциированные мутации, обладают резко пониженной способностью взаимодействия с полианионами и поверхностно-связанным С3b [34, 43, 73], что выражается в низкой плотности мутантных молекул HF1, связанных с поверхностью эндотелиальных клеток, и снижением регуляторной активности комплемента на клеточной мембране [34, 43]. При этом данные мутантные молекулы обладают нормальной способностью контролировать активацию комплемента в плазме крови, что подтверждается данными о сохранении ими нормальной кофакторной активности в протеолитическом С3b [73]. Последний факт объясняет ситуацию с пациентами с ГУС, у которых имеются мутации по HF1

и нормальные показатели комплемента в сыворотке крови [14, 50]. Р. Sanchez-Corral и соавт. [72] выдвинули предположение о том, что регуляторные дефекты комплемента, связанные с HF1, можно обнаружить в сыворотке крови пациентов с помощью *ex vivo* теста на гемолиз, при котором сыворотка крови, полученная от пациентов с мутациями HF1, вызывает более выраженный гемолиз бараньих эритроцитов, чем сыворотка крови пациентов без подобных мутаций. Если эти данные подтвердятся, данный тест может стать полезным инструментом для отбора пациентов с ГУС, заслуживающих изучения HF1 и других регуляторных белков комплемента.

В связи с наличием одной интактной и одной дефектной аллели пациенты-носители мутаций HF1 имеют частичный дефицит HF1, что, скорее, предрасполагает к развитию заболевания, чем служит его непосредственной причиной. Тот факт, что у таких пациентов с рецидивирующим ГУС иногда отмечаются длительные ремиссии или же дебют заболевания приходится на пожилой возраст, служит в пользу этой гипотезы [72]. Кроме того, состояния, запускающие процесс активации комплемента напрямую (бактериальные и вирусные инфекции) или косвенно, вызывая повреждение эндотелия (лекарственные препараты, системные заболевания или беременность), инициируют острый эпизод заболевания приблизительно у 60% пациентов с мутациями HF1 [7, 8]. Все описанные наблюдения можно объяснить тем, что субоптимальная активность HF1 у этих пациентов достаточна для защиты организма хозяина от активации комплемента в физиологических условиях. Однако при воздействии агента, вызывающего активацию комплемента, С3b образуется в количествах, превышающих нормальный уровень, и, вследствие утраты способности мутировавшего HF1 связывать полианионы, отложение С3b на эндотелии сосудов полностью предотвратить не удастся. Это приводит к образованию мембраноатакующего комплекса и привлечению воспалительных клеток и развитию всех событий, вызывающих повреждение и ретракцию эндотелиальных клеток, адгезию и агрегацию тромбоцитов, усиление локального связывания тканевого фактора с фактором VII и активацию последнего с образованием тромбина и полимеров фибрина. Описанный сценарий особенно применим в отношении капилляров почечных клубочков, выстланных фенестрированным эндотелием, а обнаженная базальная мембрана служит поверхностью, богатой полианионами для связывания HF1, чем можно объяснить почечную локализацию повреждения сосудов микроциркуляции при ГУС.

Две трети пациентов с non-Stx-HUS не имеют мутаций по HF1, несмотря на то что до 50% этих пациентов демонстрируют признаки повышенной активности альтернативного пути активации комплемента [8]. В последнее время обсуждается возможность того, что у пациентов без мутаций по HF1 нетипичные полиморфные варианты гена HF1 предрасполагают к развитию ГУС. Было показано, что полиморфизм Т-аллели С-257Т, G-аллели А2089G и Т-аллели G2881Т у пациентов с ГУС без мутаций по HF1 встречается чаще, чем у здоровых лиц. При анализе всей исследуемой популяции было установлено, что риск

развития ГУС у лиц, имеющих два или три из перечисленных вариантов полиморфизма, повышен в 4 раза. Возможно, аллели 257T, 2089G и 2881T определяют пенетрантность (составляющую приблизительно 50%) заболевания у носителей мутаций по HF1 [8]. В пяти из девяти семей лица, заболевшие ГУС, унаследовали одну аллель с мутацией по HF1 от одного из родителей и одну аллель с одним полиморфизмом HF1, ассоциированным с заболеванием, от другого родителя. И напротив, все здоровые носители мутаций по HF1 унаследовали только мутацию и не имели полиморфизма [8].

В последнее время обсуждаются также изменения еще двух генов, кодирующих модулирующие белки комплемента, в роли предрасполагающих факторов развития non-Stx-HUS. Две работы независимых групп исследователей описывают мутации гена MCP (монокитарного хемотаксического фактора), кодирующего мембранный кофакторный белок – связанный с клеткой регулятор комплемента, у пораженных лиц из четырех семей [51, 66]. MCP является широко экспрессированным трансмембранным гликопротеином, выполняющим функцию кофактора для фактора I, расщепляющего C3b и C4b, расположенные на поверхности клеток хозяина [3, 25, 33]. В состав MCP входит четыре внеклеточных белковых модуля (ССР), контролирующих комплемент, которые необходимы для осуществления его ингибиторной активности; домен, богатый серином, треонином и пролином; трансмембранный домен и цитоплазматический хвост [41]. A. Richards и соавт. [66] описали гетерозиготную делецию аминокислот D237/S238 в одной семье и замещение S206P в двух семьях. Как показали исследования экспрессии и функции белка на мононуклеарах периферической крови, у мутантов наблюдалось снижение способности к связыванию с C3b и снижение способности предупреждать активацию комплемента. У двух sibсов была выявлена [51] еще одна гетерозиготная мутация, вызывающая замену двух аминокислот и преждевременное прерывание белка MCP в ССР4. Эта мутация служила причиной снижения на 50% уровня экспрессии MCP на мононуклеарах периферической крови у гетерозиготных лиц. Дополнительные исследования с участием 112 пациентов с non-Stx-HUS позволили выявить еще 5 мутаций MCP при семейном (семь случаев) и спорадическом (пять случаев) ГУС с частотой мутации 11% (25% при семейной форме и 65% при спорадической форме) [15].

В почках отмечается высокий уровень экспрессии MCP. Иммуногистохимический анализ позволяет обнаружить MCP на поверхности эндотелиальных клеток почечных клубочков [17, 32, 48]. По всей вероятности, MCP играет основную роль в защите гломерулярного эндотелия от активации C3, что подтверждается этими данными о том, что кофакторная активность в экстрактах этих клеток была полностью заблокирована анти-MCP-антителами [48]. Вероятно, фактор H и MCP дополняют друг друга в функции контроля активации комплемента на поверхности клеток хозяина. Комплекс HF1 с полианионами отстоит от клеточной мембраны приблизительно на 120 нм и может представлять внешний барьер клетки для атаки комплемента. Однако поскольку MCP является небольшим по

размеру, интегрированным в клеточную мембрану регулятором комплемента, отстоящим приблизительно на 20 нм, можно предположить, что белок MCP участвует в контроле комплемента в непосредственной близости от клеточной мембраны [34]. Мутации MCP, как и мутации HF1, скорее, предрасполагают, чем непосредственно вызывают развитие ГУС. После воздействия факторов, вызывающих активацию комплемента, снижение уровня MCP или нарушение способности MCP связывать C3b и снижение кофакторной активности мутировавшего MCP на поверхности эндотелиальных клеток почечных клубочков приводят к недостаточной защите этих клеток от активации комплемента. То, что мутации либо по фактору H, либо по MCP приводят к активации комплемента и развитию ГУС, говорит о том, что эти регуляторы комплемента имеют несовпадающие функции и каждый из них необходим для адекватного контроля комплемента.

Выявлены также три мутации гена, кодирующего фактор I, у трех пациентов со спорадическим non-Stx-HUS [22], что является еще одним фактом в пользу концепции, утверждающей, что ГУС – это заболевание, связанное с нарушением регуляции комплемента. Другие гены, кодирующие DAF, CR1, CD59, C3 и фактор B, еще находятся на стадии изучения.

Пациенты с non-Stx-HUS нуждаются, во-первых, в определении концентрации C3 в сыворотке крови. Однако нормальный уровень C3 не исключает дисфункцию комплемента. Более чувствительным тестом, возможно, является определение повышенного показателя отношения C3d/C3 в плазме крови или наличие отложения C3 в биоптате почек [28, 37]. Измерение уровня HF1 в сыворотке крови позволяет выявить тех немногочисленных пациентов с мутациями HF1, вызывающими снижение уровня HF1. Снижение показателя CH50 и концентрации фактора B можно найти у некоторых, но не у всех пациентов с мутациями HF1 или MCP. Второй этап состоит в поиске мутаций по генам HF1 и MCP. Поиск мутаций фактора I следует проводить у пациентов с пониженным уровнем его в сыворотке крови.

### ***Какое лечение существует для non-Stx-HUS?***

Несмотря на то что прогноз при non-Stx-HUS неблагоприятный, после внедрения процедур с использованием плазмы смертность снизилась с 50 до 25% [31, 38, 46]. Однако споры о том, эффективно ли применение плазмы при лечении острых эпизодов, продолжаются до сих пор [16, 63, 82, 83]. Опубликованные наблюдения [10, 38, 80, 84] показывают, что у определенного числа пациентов с non-Stx-HUS инфузии плазмы дают положительный эффект. Высказывалось предположение о возможно более высокой эффективности плазмообмена по сравнению с переливанием плазмы, что объяснялось удалением потенциально токсических веществ из кровотока пациента. Эту гипотезу опровергают данные о том, что у пациента с рецидивирующей тромботической микроангиопатией [69] нормализация уровня тромбоцитов стабильно обеспечивалась с помощью обменного или простого переливания плазмы, в то время как удаление плазмы и замена ее альбумином и солевым раствором ни

разу не повысили уровень тромбоцитов. Однако в ситуациях, когда количество плазмы, которое можно ввести путем инфузии, ограничено из-за тяжелой почечной или сердечной недостаточности, плазмообмен следует считать методом выбора [70]. Применение плазмы следует начинать не позднее 24 часов с момента обращения пациента, поскольку более позднее начало лечения снижает его эффективность. Обычно в ходе одного сеанса проводится обменное переливание одной единицы плазмы (40 мл/кг) [1, 70]. Лечение можно интенсифицировать, увеличив объем обменываемой плазмы. Обменное переливание, проводимое два раза в сутки в дозе одной единицы плазмы, считается оптимальным у этой группы пациентов [70]. Что касается инфузии плазмы, рекомендуемая доза составляет 30–40 мл/кг в первые сутки и 10–20 мл/кг в сутки в последующем. Ежедневное применение плазмы следует продолжать, по крайней мере, еще 2 суток после достижения полной ремиссии [1, 70].

Инфузии плазмы и плазмообмен применяли у пациентов с ГУС и мутациями HF1 с целью обеспечения пациентов нормальным HF1. У некоторых пациентов это лечение не давало никакого эффекта, следовал смертельный исход или развитие терминальной почечной недостаточности [37]. У других пациентов заболевание приобретало хроническую форму [20, 24] или для повышения показателей HF1 до уровня, достаточного для сохранения ремиссии, требовались еженедельные инфузии плазмы [49]. J.D. Stratton и соавт. [75] удалось индуцировать стойкую ремиссию у пациента с мутацией HF1 и острым эпизодом ГУС, потребовавшим проведения гемодиализа. Через 3 месяца еженедельного проведения плазмообмена в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина у пациента произошло восстановление функции почек, диализ прекратили и переливания плазмы отменили. Через 1 год после отмены переливаний плазмы у пациента отсутствовали признаки заболевания и пациент не нуждался в диализе. Применение плазмы противопоказано у пациентов с ГУС, вызванным *Streptococcus pneumoniae*, поскольку плазма взрослого человека содержит антитела против антигена Thomsen-Friedenreich, способные утяжелять течение болезни.

У пациентов с многочисленными тромбозами сосудов микроциркуляторного русла почек (по данным нефробиопсии), рефрактерной гипертензией или признаками гипертензивной энцефалопатии, когда традиционные методы лечения, включая применение плазмы, оказывались неэффективными и персистировали тяжелая тромбоцитопения и гемолитическая анемия, в ряде случаев положительная динамика была отмечена после выполнения двухсторонней нефрэктомии [61]. Попытки применения других видов лечения, включая назначение антитромбоцитарных препаратов, простациклина, гепарина или фибринолитиков, стероидов и внутривенное введение иммуноглобулинов, у таких больных не увенчались успехом [70].

В случаях, когда ГУС развивается в ответ на применение циклоспорина или такролимуса, данные препараты должны быть отменены. У некоторых пациентов обнадеживающие результаты были получены при использовании сиролимуса в качестве препарата выбора [21].

Терминальная почечная недостаточность развивается в 50% (при спорадических формах) – 60% (при семейных формах) non-Stx-HUS [8, 70]. В отличие от Stx-HUS при non-Stx-HUS пересадка почки не всегда является приемлемым вариантом. Так, приблизительно у 50% пациентов, подвергшихся пересадке почки, наблюдался рецидив заболевания в трансплантате [2, 13]. Рецидивы возникают в среднем через 30 суток после трансплантации (интервал от 0 суток до 16 лет). Эффективного лечения рецидивов не существует. Нарушение функции трансплантата возникает более чем у 90% пациентов, перенесших рецидив, несмотря на инфузии или обменные переливания плазмы, применение высоких доз преднизона или отмену циклоспорина [2, 70]. Пациентам, потерявшим первый почечный трансплантат, повторная трансплантация не показана. При выполнении трансплантации почки при non-Stx-HUS следует также избегать забора органов от живых родственных доноров, поскольку процедура забора может послужить фактором риска провокации развития заболевания у самих доноров, что было описано недавно в отношении двух семей [13]. Новые данные, полученные при генетических исследованиях, позволят более точно прогнозировать риск рецидива. У пациентов с мутациями HF1 показатель рецидивов, согласно данным различных обзоров [8, 14, 50], колеблется от 30 до 100% и значительно выше, чем у пациентов без мутаций HF1 [8]. Ввиду того что HF1 относится к плазменным белкам, источником которых является печень, пересадка почки не устраняет генетический дефект по HF1 [7, 87].

Прогноз трансплантации почки благоприятен у пациентов с мутациями MCP, что подтвердилось у 4 пациентов, подвергшихся успешной пересадке с последующим безрецидивным течением [66]. Поскольку MCP – это мембранный белок, экспрессия которого в почечной ткани значительно выражена, трансплантация почки должна способствовать исправлению локальной дисфункции MCP.

## Перспективы

Усилия ученых направлены на выявление более специфических подходов, которые позволили бы вмешаться в первичную причину микроангиопатии при различных формах ГУС. При Stx-HUS в настоящее время изучаются новые препараты, действие которых направлено на предупреждение воздействия шигатоксина на органы. У мышей с успехом использовали молекулярные капканы в виде безобидных рекомбинантных бактерий, применяемых внутрь и имеющих на своей поверхности рецептор к шига-токсину, который, в свою очередь, связывает токсин в кишечнике [56, 59, 77]. Другой подход заключается в использовании ингибиторов шига-токсина, например, STARFISH, олигобивалентного, водорастворимого, углеводного лиганда, способного связывать все пять В-единиц токсина одновременно, что позволило бы предупредить повреждение микроциркуляторного русла почек токсином, уже попавшим в кровоток [47]. Другие исследователи в целях облегчения течения заболевания вводили свиньям антитела, нейтрализующие токсин [44]. Некоторые ученые обратили внимание на

конечные этапы патогенеза. Блокирование тромбина лепирудином в модели Stx-HUS у борзых собак позволило несколько снизить смертность [60], что указывает на то, что тромбин может служить ключевым фактором патогенеза Stx-HUS. В настоящее время профилактика остается основным подходом к снижению заболеваемости и смертности, связанной с инфекцией Stx-*E. coli*. Требуется многогранный подход, включающий новые способы снижения носительства Stx-*E. coli* среди домашнего скота и тщательную профилактику заражения продуктов питания и напитков.

Открытие мутаций по трем различным регуляторным генам комплемента служит достаточным доказательством участия активации комплемента в патогенезе non-Stx-HUS и указывает на то, что ингибирование комплемента, возможно, является основным направлением лечения у этих пациентов. В настоящее время ряд компаний занимается разработкой ингибиторов комплемента, этот процесс находится на доклинической и клинической стадиях [36]. Недавно были созданы пекселизумаб и экулизумаб, два вида гуманизированных моноклональных антител против фактора C5, блокирующих активацию последних компонентов комплемента [26, 30]. Еще один подход к блокированию комплемента, изучаемый в рамках клинических испытаний, заключается в применении растворимых форм ингибитора C3/C5-конвертазы, рецептора комплемента 1 (CR1) [39, 40].

Существует надежда, что вышеописанные ингибиторы комплемента, появившись на рынке, окажутся полезными при non-Stx-HUS, предотвращая опосредованное комплементом повреждение почек во время острого эпизода или предупреждая рецидив после пересадки почки. Теоретически ингибиторы комплемента могут предупреждать развитие осложнений, например первичного отсутствия функции печени после комбинированной пересадки почки и печени у пациентов с генетическими дефектами HF1.

Для ГС, связанного с мутациями HF1, специфическая заместительная терапия с применением рекомбинантного HF1 могла бы стать альтернативой использованию плазмы. Ученые также пытаются изолировать фракции плазмы, обогащенные HF1, которые обеспечили бы пациента активными молекулами в достаточном количестве и при этом снизили риск развития аллергии и перегрузки жидкостью. Есть надежда, что успехи в обеспечении безопасности носителей генов и эффективности переноса генов уже в ближайшем будущем позволят использовать генную терапию для лечения этих пациентов. Продолжающиеся исследования других регуляторных генов комплемента, возможно, позволят полностью разобраться в молекулярных основах патогенеза non-Stx-HUS и использовать полученные данные для улучшения возможностей лечения этого заболевания.

## Литература

1. Allford SL, Hunt BJ, Rose P. et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003; 120: 556–573.
2. Artz MA, Steenbergen EJ, Hoitsma AJ. 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.

3. Barilla-LaBarca ML, Liszewski MK, Lambris JD. et al. Role of membrane cofactor protein (CD46) in regulation of C4b and C3b deposited on cells. *J Immunol* 2002; 168: 6298–6304.
4. Berns JS, Kaplan BS, Mackow RC. et al. Inherited hemolytic uremic syndrome in adults. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 331–334.
5. Brioschi S, Porzati 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 Genetics, October 13–15, 2004.
6. Buddles MR, Donne RL, 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.
7. Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF. 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.
8. 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.
9. Carreras L, Romero R, Requesens C. et al. Familial hypocomplementemic hemolytic uremic syndrome with HLA-A3, B7 haplotype. *JAMA* 1981; 245: 602–604.
10. Clark WF, Rock GA, Buskard N. et al. Therapeutic plasma exchange: An update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999; 131: 453–462.
11. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS. et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: Causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 976–982.
12. Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidz DE. et al. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: A concise review. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 102–111.
13. Donne RL, Abbs I, Barany P. et al. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after live related renal transplantation associated with subsequent *de novo* disease in the donor. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: E22.
14. Dragon-Durey MA, 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.
15. Dragon-Durey M-A, Loirat C, Cloarec S. et al. Anti-factor H antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 555–563.
16. Dundas S, Murphy J, Soutar RL. et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet* 1999; 354: 1327–1330.
17. Endob M, Yamashina M, Obi H. et al. Immunohistochemical demonstration of membrane cofactor protein (MCP) of complement in normal and diseased kidney tissues. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 182–188.
18. Erickson LC, Smith WS, Biswas AK. et al. *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome: A case for early diagnosis. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 211–213.
19. Ferraris JR, Ramirez JA, Ruiz S. et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Absence of recurrence after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 809–814.
20. 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.
21. 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.
22. Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J. et al. Complement factor I: A susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: e84.
23. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 339–344.
24. Gerber A, Kirchoff-Moradpour AH, Obieglo S. et al. Successful (?) therapy of hemolytic-uremic syndrome with factor H abnormality. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 952–955.
25. Goodship TH, Liszewski MK, Kemp EJ. et al. Mutations in CD46, a complement regulatory protein, predispose to atypical HUS. *Trends Mol Med* 2004; 10: 226–231.



26. Granger C.B., Mabaffey K.W., Weaver W.D. et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: The Complement Inhibition in Myocardial Infarction Treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 2003; 108: 1184–1190.
27. Hall S.M., Glickman M. The British Paediatric Surveillance Unit. *Arch Intern Med* 1988; 63: 344–346.
28. Hammar S.P., Bloomer H.A., McCloskey D. Adult hemolytic uremic syndrome with renal arteriolar deposition of IgM and C3. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 434–439.
29. 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.
30. 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.
31. Hollenbeck M., Kutkubn B., Aul C. et al. Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults: Clinical findings and prognostic factors for death and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 76–81.
32. Ichida S., Yuzawa Y., Okada H. et al. Localization of the complement regulatory proteins in the normal human kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 89–96.
33. Jobstone R.W., Loveland B.E., McKenzie I.F. Identification and quantification of complement regulator CD46 on normal human tissues. *Immunology* 1993; 79: 341–347.
34. 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 Hystopathol* 2004; 19: 251–258.
35. 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.
36. Kirschfink M. Targeting complement in therapy. *Immunol Rev* 2001; 180: 177–189.
37. Landau D., Shalev H., Levy-Finer G. et al. Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H deficiency. *J Pediatr* 2001; 138: 412–417.
38. Lara P.N. Jr., Coe T.L., Zhou H. et al. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Am J Med* 1999; 107: 573–579.
39. Lazar H.L., Bokesch P.M., van Lenta F. et al. Soluble human complement receptor 1 limits ischemic damage in cardiac surgery patients at high risk requiring cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2004; 110 [Suppl 1]: 11 274–11 279.
40. Li J.S., Sanders S.P., Perry A.E. et al. Pharmacokinetics and safety of TP10, soluble complement receptor 1, in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 2004; 147: 173–180.
41. Liszewski M.K., Leung M., Cui W. et al. Dissecting sites important for complement regulatory activity in membrane cofactor protein (MCP; CD46). *J Biol Chem* 2000; 275: 37 692–37 701.
42. 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.
43. Manuelian T., Hellwage 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.
44. 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.
45. Miller R.B., Burke B.A., Schmidt W.J. et al. Recurrence of haemolytic-uraemic syndrome in renal transplants: A single-centre report. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1425–1430.
46. Morel-Maroger L., Kanfer A., Solez K. et al. Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome): Clinicopathologic study in 20 adults. *Kidney Int* 1979; 15: 548–558.
47. 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.
48. Nakanishi I., Moutabarrak A., Hara T. et al. Identification and characterization of membrane cofactor protein (CD46) in the human kidneys. *Eur J Immunol* 1994; 24: 1529–1535.
49. Nathanson S., Fremeaux-Bacchi V., Deschenes G. Successful plasma therapy in hemolytic uremic syndrome with factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 554–556.
50. Neumann H.P., Salzmann M., Bohnert-Iwan B. et al. Haemolytic uraemic syndrome and mutations of the factor H gene: A registry-based study of German speaking countries. *J Med Genet* 2003; 40: 676–681.
51. Noris M., Brioschi S., Caprioli J. et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003; 362: 1542–1547.
52. Noris M., Ruggenenti 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.
53. Novak R.W., Martin C.R., Orsini E.N. Hemolytic-uremic syndrome and T-cryptantigen exposure by neuraminidase-producing pneumococci: An emerging problem? *Pediatr Pathol* 1983; 1: 409–413.
54. Obrigg 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.
55. 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.
56. Paton A.W., Morona R., Paton J.C. A new biological agent for treatment of Shiga toxicogenic *Escherichia coli* infections and dysentery in humans. *Nat Med* 2000; 6: 265–270.
57. 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.
58. Pichette V., Querin S., Schurch W. et al. Familial hemolytic-uremic syndrome and homozygous factor H deficiency. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 936–941.
59. Pinyon R.A., Paton J.C., Paton A.W. et al. Refinement of a therapeutic Shiga toxin-binding probiotic for human trials. *J Infect Dis* 2004; 189: 1547–1555.
60. Raife T., Friedman K.D., Fenwick B. Lepirudin prevents lethal effects of Shiga toxin in a canine model. *Thromb Haemost* 2004; 92: 387–393.
61. 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.
62. Remuzzi G., Ruggenenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995; 48: 2–19.
63. Remuzzi G. Is ADAMTS-13 deficiency specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? No. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 632–634.
64. Renaud C., Niaudet P., Gagnadoux M.F. et al. Haemolytic uraemic syndrome: Prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 24–29.
65. Reynolds J.C., Agodoa L.Y., Yuan C.M. et al. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1058–1068.
66. Richards A., Kemp E.J., Liszewski M.K. et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12 966–12 971.
67. 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.
68. Rougier N., Kazatchkine M.D., Rougier J.P. et al. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2318–2326.
69. Ruggenenti P., Galbusera M., Cornejo R.P. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Evidence that infusion rather than removal of plasma induces remission of the disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 314–318.
70. Ruggenenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60: 831–846.
71. Ruggenenti P. Posttransplant hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int* 2002; 62: 1093–1104.
72. Sanchez-Corral P., Gonzalez-Rubio C., Rodriguez de Cordoba S. et al. Functional analysis in serum from atypical hemolytic uremic

syndrome patients reveals impaired protection of host cells associated with mutations in factor H. *Mol Immunol* 2004; 41: 81–84.

73. Sanchez-Corral P, Perez-Caballero D, Huarte O. et al. Structural and functional characterization of factor H mutations associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1285–1295.

74. Scotland SM, Willsbaw GA, Smith HR. 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.

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

76. Stublinger W, Kourilsky O, Kanfer A. et al. Haemolytic-uraemic syndrome: Evidence for intravascular C3 activation [Letter]. *Lancet* 1974; 2: 788–789.

77. Takahashi M, Taguchi H, Yamaguchi H. et al. The effect of probiotic treatment with *Clostridium butyricum* on enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 infection in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 41: 219–226.

78. Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981; 46: 110–119.

79. Tonshoff B, Sammet A, Sanden I. et al. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron* 1994; 68: 63–70.

80. Tostivint I, Mougnot B, Flabault A. et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: Causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1228–1234.

81. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339: 1585–1594.

82. Tsai HM. Deficiency of ADAMTS-13 in thrombotic and thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2038–2040, discussion 2040–2045.

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

84. Vesely SK, George JN, Lammle B. et al. ADAMTS-13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: Relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; 102: 60–68.

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

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

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

88. Zipfel PF, Skerka C. Complement factor H and related proteins: An expanding family of complement-regulatory proteins? *Immunol Today* 1994; 15: 121–126.

## Современные тенденции в создании сосудистого доступа для гемодиализа (Обзор литературы)

**А.Ю. Беляев**

**Городская клиническая больница № 52, г. Москва**

### Modern trends in formation of vascular access for hemodialysis

Review

**A.Y. Bellaev**

*Ключевые слова: программный гемодиализ, сосудистый доступ, артериовенозная фистула, синтетический сосудистый протез, центральный внутривенный катетер.*

Достижения в технологии гемодиализа в конце прошлого и начале нынешнего века еще раз подтвердили мнение о приоритетном значении качества сосудистого доступа для обеспечения адекватного и безопасного программного гемодиализа (ПГД). В России дополнительный вклад в повышение актуальности вопроса вносит и значимый прогресс в диагностике заболеваний, ведущих к развитию терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН). Следствием этого является значительное ежегодное увеличение числа пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии, эти показатели в России превышают среднемировые темпы [1]. Улучшение качества гемодиализа и соответственно выживаемости

пациентов наряду с дефицитом почечных трансплантатов ведет к увеличению сроков нахождения больных на ПГД. Вследствие этого возрастают требования к более продолжительному функционированию сосудистых доступов для гемодиализа.

Идеальным сосудистым доступом признается таковой, который обеспечивает адекватный кровоток для проведения гемодиализа, функционирует длительно (многие годы) и не имеет осложнений. На сегодняшний день существует несколько основных видов сосудистых доступов, каждый из которых обладает рядом преимуществ и недостатков.

В наибольшей степени требованиям, предъявляемым к оптимальному сосудистому доступу, удовлетво-

*Адрес для переписки: 123182, г. Москва, Пехотная ул., д. 3. ГКБ № 52, МГНЦ*