

Орлова Ольга Михайловна

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМЫ
«ADAMTS13-ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА-ТРОМБОЦИТЫ» ПРИ
ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

3.1.21 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Эмирова Хадижа Маратовна

Научный консультант:

доктор биологических наук, профессор

Авдонин Павел Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Комарова Ольга Викторовна

заместитель директора по международным связям Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Зокиров Нурали Зоирович

заведующий нефрологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России»

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Республика Татарстан, г. Казань

Защита состоится «___» _____ 2021 г. в ___ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является наиболее распространенной причиной острого повреждения почек (ОПП) у детей младше 5 лет с пиком заболеваемости 6,1 на 100000/год (Hofer J. et al., 2014; Niaudet P. et al., 2015; Fakhouri F. et al., 2017; Ariceta G., 2020). Известно, что ГУС – это клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую гемолитическую анемию (МАГА), тромбоцитопению и ОПП. Морфологической основой ГУС служит тромботическая микроангиопатия (ТМА), характеризующаяся тромбообразованием микроциркуляторного русла (Noris M. et al., 2012; Gäckler A, Witzke O. 2021). За последние два десятилетия проведено множество исследований, позволивших расшифровать патофизиологические механизмы, охарактеризовать клинические особенности течения различных форм ГУС, а также улучшить диагностику (Brocklebank V. et al., 2017; Schaefer F. et al., 2018; Ariceta G., 2020).

К наиболее распространенной форме заболевания относят типичный ГУС (тГУС), вызванный шига-токсин (Stx) продуцирующей *Escherichia coli*. Заболеваемость при тГУС составляет 85-90%, летальность в остром периоде – 1-5% за счет поражения ЦНС и развития синдрома полиорганной недостаточности (Walker C. L. et al., 2012; Niaudet P. et al., 2015, Ardissino G. et al., 2016; Bruyand M et al., 2019). У 25-30% детей после разрешения тГУС выявляется снижение функции почек через несколько лет, в 5-15% случаев – артериальная гипертензия (АГ), в 4% – конечная стадия почечной недостаточности (Spinale J. M. et al., 2013; Keir L.S., 2015; Joseph A. et al, 2020).

В 5-10% случаев развивается атипичный ГУС (аГУС) – ультраредкое жизнеугрожающее хроническое заболевание, связанное с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента (Kavanagh D., Goodship T., 2010; Fremeaux-Bacchi V. et al., 2016; Sheerin N.S. et al., 2016; Yoshida Y., 2019). Для реализации аГУС необходимо взаимодействие генетических аномалий в системе комплемента с триггерными факторами внешней среды (Dragon-Durey M.A. et al., 2010, Lorient C et al., 2016; Raina R. et al. 2019). Заболеваемость аГУС составляет 0,23-0,42 на 1000000/год, вероятность летального исхода и развития терминальной стадии почечного заболевания достигает 20-80% (Zuber, J. et al., 2012; Fremeaux-Bacchi V. et al.; 2013; Schaefer F. et al., 2018; Yan K. et al. 2020).

Известно, что немаловажная роль в процессе тромбообразования отводится металлопротеазе ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like

domains, member 13), регулирующей функциональную активность фактора фон Виллебранда (vWF), тем самым ограничивая рост тромбов в микроциркуляции. Без участия ADAMTS13 сверхкрупные мультимеры vWF (UL-vWF) быстро накапливаются в зонах повреждения эндотелия, с привлечением тромбоцитов, формирующих тромбы (Moake J. L., 2009; Phillips E.H. et al., 2016; Noone D.G. et al., 2017; South K., Lane D.A., 2018). Критическое снижение активности ADAMTS13 (<10%), связанное с мутацией гена, кодирующего синтез металлопротеазы, или выработкой ингибирующих антител к металлопротеазе, является главной причиной развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (Rodger G.M., 2015; Gäckler A, Witzke O. 2021). В последние годы установлено, что умеренное снижение активности ADAMTS13 может наблюдаться при других формах ТМА (злокачественной артериальной гипертензии, антифосфолипидном синдроме), а также при системной патологии, циррозе печени, остром панкреатите, сепсисе, COVID-19 (McDonald V. et al., 2009; Хафизова Е.Ю. и др., 2011; Nzerue C. et al., 2014; Zhang Q. et al., 2019; Lämmle B., 2021).

В настоящее время остается неизвестным, чем обусловлены различия в характере и тяжести течения различных форм ГУС. Эндотелиотоксическое воздействие шига-токсина при тГУС и дефект комплементарной защиты при аГУС приводят к потере эндотелиальными клетками тромборезистентного фенотипа, что запускает процесс экспозиции тромбогенных компонентов в интима для коагуляционных факторов и тромбоцитов. При ТМА генерация микрососудистых тромбов, которые представлены тромбоцитами и фибрином, не может происходить без участия системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты», что представляет практический интерес в оценке тяжести проявлений и прогноза ГУС различной этиологии.

Всё вышеизложенное послужило основанием для проведения данного исследования.

Степень разработанности темы

В реализации любой формы ТМА, проявляющейся окклюзией микроциркуляторного русла тромбами, играет значимую роль сдвиг гемостатического баланса. В экспериментальных исследованиях M.D.Walters et al. (1988) доказали развитие внутрисосудистой активации тромбоцитов при ГУС, позднее S.A.Ghosh et al. (2004) продемонстрировали, что в условиях гемодинамического удара (высокого напряжения сдвига) шига-токсин, обладающий мощным эндотелиотоксическим действием, связывается с тромбоцитами при участии vWF, а J.Huang et al. (2010) установили, что шига-токсин индуцирует секрецию vWF эндотелиальными клетками с последующим образованием ультрадлинных его мультимеров, которые расщепляются

ADAMTS13. В других исследовательских работах была также доказана связь системы комплемента с ADAMTS13, vWF (Turner N.A., 2013; Rayes J., 2014; Noont D.G., 2018).

Значительный интерес к изучению ADAMTS13 и vWF при ГУС продемонстрирован в начале 2000-х гг. В работе В.J.Hunt et al. (2001) продемонстрировано снижение активности ADAMTS13 при тГУС только в единичных наблюдениях. Н.М.Tsai et al. (2001) установлено, что при тГУС активность ADAMTS13 не снижается, но уменьшаются размеры мультимеров vWF. G.Remuzzi et al. (2002), A.Veyradier et al. (2003) выявлено развитие глубокого дефицита ADAMTS13 при тГУС и аГУС в единичных случаях. В 2011 году Н.S.Choi et al. были идентифицированы мутации и полиморфные генотипы ADAMTS13 у 12 пациентов с тГУС и у 6 – с аГУС. S.Feng et al. (2013) доказали связь системы комплемента с коагуляцией при аГУС. Так, в 51,7% случаев аГУС определялось снижение активности металлопротеазы, а в 80,8% из них диагностировались нуклеотидные замены в гене ADAMTS13. N.A.Khalifa et al. (2018) проведено сравнительное исследование активности ADAMTS13 между пациентами с ГУС и здоровыми детьми. Авторами установлено снижение активности металлопротеазы при ГУС, выявлена прямая корреляционная взаимосвязь с уровнем гемоглобина и тромбоцитов, обратная – с длительностью диализа и выраженностью азотемии.

Исследований, посвященных особенностям течения, диагностики, лечения тГУС и аГУС в зависимости от состояния системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» у детей в Российской Федерации до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования

Усовершенствовать диагностические подходы у пациентов с типичным и атипичным ГУС на основании оценки изменений в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» и ее клинической и прогностической значимости.

Задачи исследования

- 1) Выявить изменения в системе «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» у детей с типичным и атипичным гемолитико-уремическим синдромом.
- 2) Провести сравнительный анализ состояния системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» при типичном и атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей.

3) Установить зависимость изменения антигена, активности ADAMTS13 и vWF, уровня тромбоцитов от тяжести клинических проявлений типичного и атипичного гемолитико-уремического синдрома.

4) Обосновать диагностическую и прогностическую значимость исследования системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» при гемолитико-уремическом синдроме у детей.

Научная новизна

Впервые в России на большом клиническом материале проведена комплексная оценка состояния системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» у детей с типичной и атипичной формой ГУС, что позволяет расширить представления об её участии в процессе патологического тромбообразования.

Выявлено, что при манифестации типичного ГУС активность и концентрация (антиген) ADAMTS13 снижается в 76,8% и 90,6% случаев, активность и концентрация фактора фон Виллебранда повышается в 34,4% и 48,9% случаев, тромбоцитопения потребления развивается у всех пациентов.

Установлено, что в остром эпизоде атипичного ГУС активность и концентрация ADAMTS13 снижается в 62,9% и 61,5% случаев, активность фактора фон Виллебранда и его концентрация повышается в 24,0% и 53,9% случаев, тромбоцитопения развивается у 98,6% пациентов.

Впервые установлено, что при дефиците функциональной активности ADAMTS13 у пациентов с типичным ГУС заболевание носит более тяжелый характер и повышается риск развития полиорганной дисфункции в 3,2 раза, церебральной недостаточности в 3,6 раза, отека легких в 6,5 раз, ОПП в 6 раз с потребностью в диализе в 5,7 раза.

Впервые продемонстрировано, что при снижении активности ADAMTS13 у пациентов с атипичным ГУС определяется длительная тромбоцитопения и возрастает риск развития анурического ОПП в 8,4 раза с потребностью в заместительной почечной терапии в 5,3 раза.

Впервые проведена оценка прогностической значимости изменений в системе «ADAMTS13–vWF–тромбоциты». Доказано, что дисбаланс в системе определяет тяжесть течения острого эпизода типичного и атипичного ГУС, но не влияет на отдаленный прогноз.

Теоретическая и практическая значимость работы

Нарушение равновесия в системе «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» вносит дополнительный вклад и поддерживает генерацию тромбов в микроциркуляторном русле при ГУС.

Определение функциональной активности ADAMTS13 позволяет спрогнозировать тяжесть состояния пациентов с типичным и атипичным ГУС и должно быть внесено в перечень обязательных исследований при ГУС в реанимационных и нефрологических отделениях. При выявлении дефицита активности ADAMTS13 требуется комплексный подход в проведении посиндромной терапии при типичном ГУС и ранняя инициация комплемент-ингибирующей терапии (экулизумаб) при атипичном ГУС.

Детям, перенесшим типичный ГУС и находящимся в ремиссии атипичного ГУС, с целью контроля восстановления функций почек, снижения риска и предупреждения прогрессирования хронической болезни почек показано длительное наблюдение до перевода во взрослую сеть.

Методология и методы исследования

Работа проводилась на базе Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св.Владимира ДЗМ. Выполнено ретроспективное и проспективное, открытое, сравнительное, нерандомизированное исследование с 02.2014г. по 05.2019г. В исследование включено 208 детей с ГУС в возрасте от 2,5 мес. до 18 лет: из них с типичной формой – 138, с атипичной – 70 пациентов. Для изучения особенностей течения типичного и атипичного ГУС проведен сравнительный анализ анамнестических данных, клинической картины, результатов лабораторно-инструментального обследования, включающего исследование функциональной активности и концентрации компонентов системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты», объема проводимой терапии с помощью статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с типичным и атипичным ГУС характерны однонаправленные изменения в системе «ADAMTS13–vWF–тромбоциты».
2. Выраженность изменений в системе «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» определяется тяжестью патологического процесса и формой ГУС.
3. Дисбаланс системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» вносит вклад в гетерогенность клинических проявлений при типичном и атипичном ГУС, но не влияет на отдаленный прогноз.

Степень достоверности результатов и апробация результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным количеством детей, включенных в исследование, использованием актуальных диагностических

методик и современных методов статистической обработки. Полученные выводы соответствуют задачам исследования, их обоснованность подтверждается успешным применением на практике.

Материалы исследования были представлены и обсуждены на XXXVIII итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ (Москва, 2016), Форуме университетской науки МГМСУ (Москва, 2016), XV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2016), II Московском городском съезде педиатров (Москва, 2016), XXXIX итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ (Москва, 2017), постерных сессиях 53th ERA-EDTA (Vienna, 2016), 17th IPNA CONGRESS (Iguaçu, Brazil, 2016), 54th ERA-EDTA (Madrid, 2017), 50th Anniversary Meeting of the ESPN (Glasgow, 2017), XVI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2017), 55th ERA-EDTA (Copenhagen, 2018), 5 Форуме антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (Москва, 2020).

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в клиническую работу Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа и нефрологического отделения ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, а также используются для обучения студентов и ординаторов на кафедре педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21 – Педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, а именно п.6 – внутренние болезни у детей.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературных данных по эпидемиологии, патогенезу, клинико-лабораторным особенностям, прогнозу и исходам различных форм ГУС у детей, а также состоянию функциональной активности и концентрации компонентов системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» в клинической практике. Разработан дизайн исследования, создана база данных для систематизации, хранения и статистической обработки данных. Выполнен анализ полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Автор лично принимал участие в обследовании и лечении детей, проспективно включенных в настоящее исследование, а также самостоятельно выполнял исследования по определению активности и концентрации компонентов изучаемой системы.

Публикации

По теме исследования опубликовано 16 печатных работ, из которых 4 статей опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 199 страницах машинописного текста на русском языке, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа проиллюстрирована 9 рисунками и 45 таблицами. Список литературы содержит 215 источников, из которых 11 отечественных и 204 зарубежных.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование являлось ретроспективно-проспективным когортным моноцентровым нерандомизированным и было выполнено на базе Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа Детской городской клинической больницы святого Владимира г. Москва (ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ) с 2014 по 2019 гг. Группу исследования составили 208 пациентов (98 мальчиков и 110 девочек) с различными формами ГУС (138 детей с тГУС и 70 пациентов с аГУС) в острый период заболевания и в различные сроки катамнестического наблюдения. Исследование было одобрено Межвузовским Комитетом по этике, информированное согласие получено от законных представителей всех пациентов, участвующих в исследовании. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

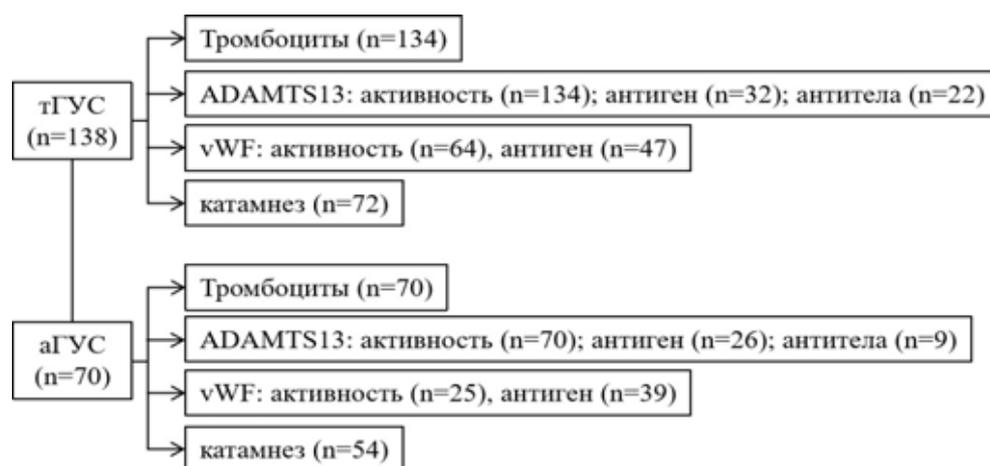


Рисунок 1. Дизайн исследования

Всем детям было проведено стандартное обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр, оценку физического развития, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи, исследование активности ADAMTS13 (208 детей) и его антигена (58 детей), активности vWF (89 детей) и его антигена (86 детей). При снижении активности ADAMTS13 <45% определялись антитела к металлопротеазе (31 ребенок). Катамнестическое наблюдение у пациентов, перенесших тГУС, проведено в течение 1-6 лет (72 детей), при аГУС – в сроки 1-10 лет (54 детей). Определение активности ADAMTS13 проводилось методом FRET с использованием флюорогенного субстрата, исследование антител к металлопротеазе при снижении ее активности <45% – Бетезда-методом. Активность vWF определялась по агглютинации тромбоцитов в присутствии ристомицина, антигены ADAMTS13 и vWF оценивали методом ELISA.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Office «Excel 2010», STATISTICA 6.0. Соответствие данных нормальному распределению проверялось с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Количественные данные описывались расчетными показателями: среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), медиана (Me), 25-й и 75-й квартили [25%, 75%]. Статистическая значимость различий оценивалась с применением U-критерия Манна-Уитни, критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Для определения предикторов развития неблагоприятных исходов рассчитывалось отношение шансов и 95% доверительный интервал. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона, точечного бисериального коэффициента корреляции Пирсона или коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Результаты исследования и их обсуждение

Состояние системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» при тГУС у детей

Под наблюдением находилось 138 детей с тГУС (64 мальчика и 74 девочки) в возрасте от 4 мес. до 14,8 лет (Me 2,1 [1,5; 3,5] лет). Дебют тГУС в возрасте до 3 лет диагностирован в 71% (98) случаев, 3-7 лет – в 19,6% (27), >7 лет – в 9,4% (13) наблюдений. Активность ADAMTS13 (138) составила $64,5 \pm 20,6\%$ (Me 63,0 [50,8; 78,2] %) (Таблица 1). В 76,8% (106) случаев показатель снижался до $56,0 \pm 13,9\%$. Среди пациентов с активностью ADAMTS13 <45% (n=22) не было выявлено ингибитора в диагностически значимом количестве. При тГУС определялось снижение концентрации (антиген) металлопротеазы ($0,42 \pm 0,17$ мкг/мл) за счет содержания антигена на уровне <0,6 мкг/мл ($0,38 \pm 0,12$ мкг/мл) в 90,6% случаев. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы активности ADAMTS13 и его антигена ($R=0,37$, $p=0,03$).

Таблица 1. Показатели системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» у детей с тГУС

Показатель	n	Референсный предел	Me [25; 75]
Активность ADAMTS13, %	138	80-122	63,0 [50,8; 78,2]
Антиген ADAMTS13, мкг/мл	32	0,6-1,6	0,4 [0,3; 0,5]
Активность vWF, %	64	50-150	86,2 [14,9; 200,3]
Антиген vWF, Ед/мл	47	0,5-1,5	1,4 [0,9; 2,3]
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	134	180-320	49 [38; 71,3]
Длительность тромбоцитопении, сут.	126	–	11,0 [8,8; 14,2]

Медиана активности vWF составила $86,2 [14,9; 200,3]$ %. В 40,6% (26) случаях активность гликопротеина снижалась, в 34,4% (22) – повышалась, в 25,0% (16) – соответствовала нормальным величинам. Концентрация vWF (47) определялась на уровне Me $1,4 [0,9; 2,3]$ Ед/мл. В 48,9% антиген гликопротеина повышался, в 38,3% – был нормальным, в 12,8% – снижался. Установлена прямая связь средней силы между антигеном и активностью vWF ($R=0,57$, $p=0,0003$). У всех пациентов с тГУС диагностировалась тромбоцитопения (Me 49×10^9 /л [38; 71,3]). Медиана продолжительности потребления тромбоцитов составила $11 [8,8; 14,3]$ сут.

Для проведения сравнительного анализа изучаемой системы в зависимости от активности ADAMTS13 при тГУС выделено 2 группы: в I вошли 106 (76,8%) пациентов с

активностью ADAMTS13 <80%, во II – 32 (23,2%) с активностью ≥80% (56,0±13,9% vs 92,6±12,8%; p=0,00000). Снижение антигена ADAMTS13 было характерным для обеих групп (0,39±0,14 мкг/мл vs 0,55±0,23 мкг/мл, p>0,05). Активность vWF статистически не различалась в группах. Антиген vWF был повышенным (47,4% vs 55,6%) или нормальным (39,5% vs 33,3%). При активности ADAMTS13 <80% выявлена средней силы прямая корреляция активности vWF от его антигена (R=0,55, p=0,002). Выраженность и продолжительность тромбоцитопении была соизмеримой в группах (p>0,05; p>0,05). При снижении активности ADAMTS13 чаще выявлялась тромбоцитопения ≤30x10⁹/л (14,2% vs 3,1%; p>0,05) и более длительным было потребление тромбоцитов (Ме 15 [12,8; 18,3] сут. vs 12 [11, 14,8] сут.; p>0,05).

Сдвиг в системе «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» при тГУС обусловлен эндотелиотоксическим действием Stx и выбросом провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-8, IL-6), что стимулирует секрецию эндотелиальными клетками UL-vWF с фиксацией на них активированных тромбоцитов согласно данным Feng S. et al. (2013). Выявленное снижение активности и концентрации ADAMTS13 не связано с формированием ингибиторных антител к ферменту, а следует расценивать как потребление металлопротеазы в результате ее взаимодействия с избытком UL-vWF, образовавшихся в условиях эндотелиального повреждения при тГУС. В большинстве зарубежных исследований снижение активности ADAMTS13 описано в единичных случаях. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования N.A.Khalifa et al. (2018), где продемонстрировано снижение активности ADAMTS13 у всех детей с ГУС по сравнению со здоровыми пациентами. Дефицит активности и антигена металлопротеазы также может объясняться замедлением протеолиза из-за Stx, который связывается с доменами A1 и A2 vWF, что затрудняет фиксацию ADAMTS13 к месту расщепления vWF. Замедление протеолиза UL-vFW приводит к усилению адгезии и агрегации тромбоцитов, локальной гиперкоагуляции и активации фибринолиза.

Состояние системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» при аГУС у детей

Обследовано 70 детей (34 мальчика и 36 девочек) с аГУС в возрасте от 2,5 мес. до 16,3 лет (Ме возраста 4,3 [1,2; 6,5] лет). Начало заболевания в возрасте до 3 лет наблюдалось в 47,1% (33) случаев, 3-7 лет – в 30,0% (21), >7 лет – в 22,9% (16) наблюдений. У пациентов с аГУС активность ADAMTS13 составила 73,2±26,0% (Ме 73,0 [57,0; 90,3] %) (Таблица 2). При этом в 62,9% (44) случаях активность фермента снижалась, в 4,3% (3) – повышалась и в 32,8% (23) – соответствовала контрольным значениям. Концентрация ADAMTS13 определялась в пределах

0,6±0,16 мкг/мл. В 61,5% (16) антиген металлопротеазы снижался, в 38,5% (10) – находился в референсном диапазоне.

Таблица 2. Показатели системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» у детей при аГУС

Показатель	n	Референсный предел	Me [25;75]
Активность ADAMTS13, %	70	80-122	73,0 [57,0; 90,3]
Антиген ADAMTS13, мкг/мл	26	0,6-1,6	0,6 [0,5; 0,73]
Активность vWF, %	25	50-150	73,0 [22,9; 158,8]
Антиген vWF, Ед/мл	39	0,5-1,5	1,5 [1,0; 2,3]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	70	180-320	43,0 [24,8; 72,0]
Длительность тромбоцитопении, сут.	48	–	24,5 [8,0; 33,5]

Медиана активности vWF составила 73,0 [22,9; 158,8] %. В 44,0% (11) наблюдений показатель снижался, в 32,0% (8) – соответствовал норме, в 24,0% (6) – повышался. Антиген vWF у пациентов с аГУС не снижался (Me 1,5 [1,0; 2,3] Ед/мл), так как в 53,9% (21) случаев был повышенным, а в 46,1% (18) – соответствовал норме. В 98,6% (69) наблюдений с аГУС в дебюте заболевания диагностирована тромбоцитопения (Me $73,5 \times 10^9/\text{л}$ [46,5; 97,5]), которая в динамике усугублялась (Me $43 \times 10^9/\text{л}$ [24,8; 72,0]). Медиана длительности тромбоцитопении соответствовала 24,5 [8,0; 33,5] сут., так как у 72,9% пациентов её продолжительность была >10 суток.

Для проведения сравнительного анализа состояния изучаемой системы в зависимости от активности ADAMTS13 выделено 2 группы: в I вошли 44 (62,9%) пациента с активностью ADAMTS13 <80%, а во II – 26 (37,1%) с активностью $\geq 80\%$ ($57,2 \pm 15,6\%$ vs $100,2 \pm 15,5\%$; $p=0,0000$). У 2/3 детей I группы (71,4%) концентрация фермента снижалась. Во II группе в 80% случаев антиген ADAMTS13 не отличался от контрольных величин. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы между активностью ADAMTS13 и его антигеном ($R=0,52$, $p=0,006$).

Наибольшая активность vWF определялась в I группе по сравнению со II ($88,8\%$ [27,7; 164,9] vs $37,0\%$ [2,15; 151,6], $p>0,05$). Концентрация vWF в группах была соизмеримой (Me 1,6 Ед/мл [0,96; 0,32] vs 1,42 Ед/мл [1,26; 2,85]; $p>0,05$). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы между антигеном и активностью vWF ($R=0,54$, $p=0,007$).

Более выраженная тромбоцитопения диагностирована у детей I группы (Me $36 \times 10^9/\text{л}$ [21,3; 69,5] vs $51 \times 10^9/\text{л}$ [32,3; 73,5], $p>0,05$), где в 1,7 раз чаще выявлялся уровень тромбоцитов

$\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ (38,6% vs 23,0%) и длительность их потребления была наибольшей (Me 27 сут. [12,0; 40,0] vs 17 сут. [6,5; 27,0]; $p=0,03$).

По данным J. Oh et al. (2019) развитие дефицита активности ADAMTS13 при аГУС отражает опосредованное комплементом связывание и клиренс фермента с помощью vWF. В исследованиях S. Feng et al. (2013), F. Bu et al. (2014) установлено, что снижение активности металлопротеазы при аГУС может быть обусловлено наличием полиморфных генотипов ADAMTS13 у них. Повышение антигена vWF у пациентов с аГУС по данным L.Nolasco et al. (2013) может объясняться циркуляцией в плазме UL-vWF.

Сравнительный анализ состояния системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» у детей при тГУС и аГУС

Нами проведена сравнительная оценка состояния системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» у пациентов с тГУС (138) и аГУС (70). Активность и антиген ADAMTS13 статистически значимо снижались у детей с тГУС ($p=0,01$ и $p=0,0005$). У пациентов с аГУС в 4 раза чаще уровень антигена ADAMTS13 был в норме ($p=0,009$). Активность vWF была выше при тГУС ($p>0,05$), концентрация vWF не различалась в группах. Более выраженная тромбоцитопения определялась при аГУС ($p=0,02$), где в 2,8 раз чаще диагностировалась тромбоцитопения $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,0003$). Продолжительнее тромбоцитопения была у детей с аГУС по сравнению с тГУС (Me 27 [23; 40] сут. vs 14 [12; 17] сут., $p=0,0000$).

Следующим этапом работы явилась оценка тяжести острого эпизода различных форм ГУС в зависимости от изменений компонентов системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты». В группе детей с тГУС для анализа выделено 2 группы: в I – вошли 26 (18,8%) с легкой формой тГУС (триада ТМА без анурии), во II – 112 (81,2%) с тяжелой формой (триада ТМА с анурией).

Активность и антиген ADAMTS13 были ниже у пациентов II группы ($p=0,00006$, $p>0,05$). Активность vWF была выше в этой группе (Me 58,7% [11; 187,1] vs 183% [87; 215], $p>0,05$). Концентрация vWF в 1,9 раз чаще повышалась в I группе (83,3% vs 43,9%; $p=0,008$). Выраженность тромбоцитопении была сходной в группах ($p>0,05$). Тромбоцитопения длительностью >10 суток несколько чаще определялось во II группе (43,5% vs 54,4 %, $p>0,05$).

Результаты сравнительного анализа продемонстрировали, что изменение активности ADAMTS13 связано с тяжестью течения тГУС. Поэтому для дальнейшей трактовки клинико-лабораторной составляющей острого периода тГУС выделены две группы пациентов, статистически различающихся по активности ADAMTS13 ($p=0,00000$): в I вошли 106 (76,8%) детей с активностью фермента $<80\%$, во II – 32 (23,2%) ребенка с активностью $\geq 80\%$.

При анализе лабораторных данных для пациентов I группы был характерен лейкоцитоз ($p=0,04$), повышение СРБ ($p>0,05$) и потребление С3-комплемента ($p=0,0001$), что доказывает активацию альтернативного пути комплемента при тГУС в рамках текущего инфекционного процесса. При корреляционном анализе выявлена обратная связь активности ADAMTS13 с выраженностью лейкоцитоза ($R=-0,3$, $p=0,002$) и гипербилирубинемией ($R=-0,3$, $p=0,002$).

В I группе анурия развивалась статистически значимо чаще (88,6% vs 56,2%; $p=0,0000$), хотя длительность ее была соизмеримой в группах ($p>0,05$). У детей I группы в 1,7 раз чаще диагностировался кортикальный некроз ($p>0,05$), в 1,8 раз – сепсис ($p>0,05$), в 1,6 раз чаще требовалось проведение респираторной ($p>0,05$) и в 2,4 раза чаще – инотропной поддержки ($p>0,05$). Также в этой группе чаще развивался синдром полиорганной недостаточности (СПОН) ($p=0,02$) с поражением ЦНС ($p=0,003$) и развитием отека легких ($p=0,003$) (Рисунок 2).

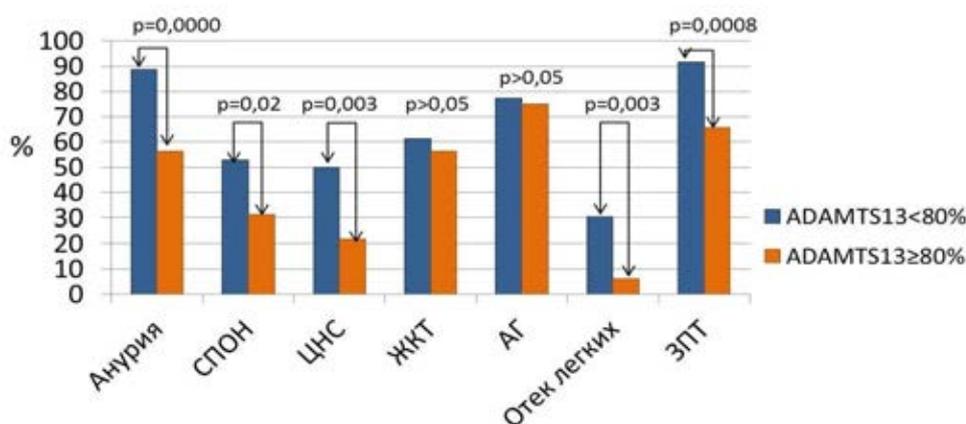


Рисунок 2. Клинические проявления тГУС у детей в зависимости от активности ADAMTS13

Необходимость в заместительной почечной терапии (ЗПТ) и ее продолжительность статистически значимо выше была у детей I группы ($p=0,0008$, $p=0,0003$), что подтверждается наличием обратной связи средней силы активности ADAMTS13 от потребности в диализе ($r_{pb}=-0,3$, $p=0,0002$). Летальный исход отмечен у 3 пациентов с низкой активностью ADAMTS13 (I группа).

Таким образом, дефицит активности ADAMTS13 при тГУС ассоциирован с тяжелым течением заболевания и повышает риск развития СПОН в 3,2 раза (OR 3,24; 95% ДИ 1,38-7,6; $p=0,02$), церебральной недостаточности в 3,6 раза (OR 3,57; 95% ДИ 1,42-8,97; $p=0,003$), отека легких в 6,5 раз (OR 6,49; 95% ДИ 1,46-28,8; $p=0,003$), ОПП в 6 раз (OR 6,1; 95% ДИ 2,42-15,31; $p=0,0000$) с потребностью в ЗПТ в 5,7 раз (OR 5,65; 95% ДИ 2,08-15,34; $p=0,0008$).

При аГУС ($n=70$) также был проведен анализ тяжести состояния пациентов в зависимости от состояния системы «ADAMTS13–vWF–тромбоциты». Выделены 2 группы

детей: в I вошли 10 (14,3%) пациентов с триадой ГУС, во II – 60 (85,7%) с триадой и экстраренальными проявлениями ГУС. Активность ADAMTS13 в группах статистически не различалась. Концентрация фермента во II группе в 2 раза чаще снижалась (33,3% vs 66,7%; $p>0,05$). Активность vWF статистически незначимо повышалась во II группе, а концентрация его не снижалась, оставаясь в референсном диапазоне (I группа) или повышаясь (II группа). Выраженность и длительность тромбоцитопении в группах не различалась ($p>0,05$, $p>0,05$). Продолжительность потребления тромбоцитов составила >10 суток в 2/3 случаев, независимо от тяжести аГУС.

Таким образом, при аГУС изменения в системе «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» были сопоставимы и не зависели от тяжести проявлений острого эпизода аГУС.

Следующим фрагментом исследования явился анализ тяжести течения аГУС в зависимости от уровня активности ADAMTS13. В I группу вошли 44 (62,9%) пациента с дефицитом активности фермента ($<80\%$), во II – 26 (37,1%) с активностью $\geq 80\%$ ($p=0,0001$).

При оценке лабораторной активности заболевания в I группе выше был уровень ЛДГ ($p=0,02$), длительность потребления тромбоцитов ($p=0,03$). Установлена обратная корреляция активности ADAMTS13 и длительности тромбоцитопении ($R=-0,35$, $p=0,016$), уровня тромбоцитов с продолжительностью их потребления ($R=-0,41$, $p=0,003$), значений ЛДГ при тромбоцитах $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($R=-0,38$, $p=0,02$).

В I группе в 4,3 раза чаще развивалась анурия ($p=0,0005$), продолжительность которой в 2,4 раза чаще составляла >7 суток ($p=0,002$). Во II группе в 50,0% случаев диурез был сохранным ($p=0,006$) (Рисунок 3).

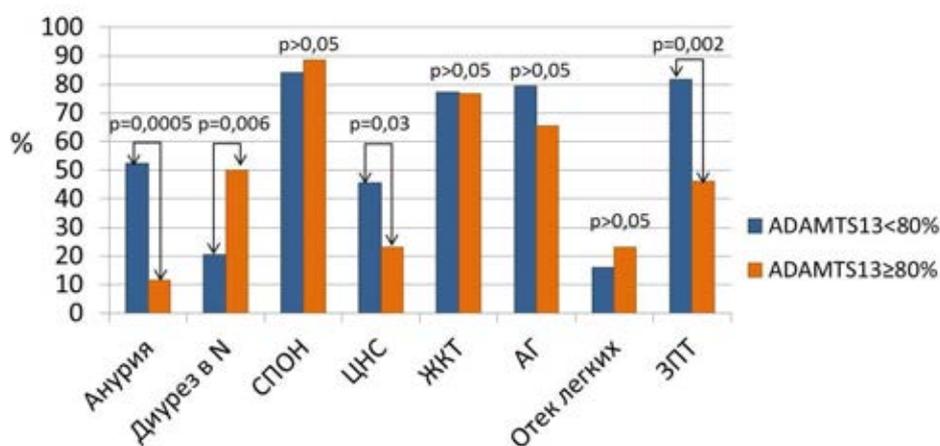


Рисунок 3. Клинические проявления аГУС у детей в зависимости от активности ADAMTS13

Установлена обратная корреляционная взаимосвязь средней силы активности ADAMTS13 с длительностью анурии ($R=-0,37$, $p=0,02$). Частота развития геморрагического

синдрома (80,0% vs 69,2%; $p>0,05$), АГ (79,5% vs 65,4%; $p>0,05$), поражения ССС (43,2% vs 30,8%; $p>0,05$), ЦНС (45,5% vs 23,1%; $p=0,03$), летального исхода (15,9% vs 7,7% $p>0,05$) была выше у пациентов I группы.

При дефиците фермента (I группа) ОПП характеризовалось большей выраженностью азотемии по мочеvine ($p>0,05$) и креатинину ($p=0,05$). В большинстве случаев при аГУС потреблялся С3-комплемента, что подтверждает комплемент-опосредованную природу ТМА ($p>0,05$). При оценке гемостаза для детей с аГУС было характерным повышение РФМК и D-димеров, что отражало активацию внутрисосудистой гиперкоагуляции и фибринолиза.

Терапия экулизумабом проводилась у 2/3 детей в группах. Лечение антикоагулянтами требовалось в половине случаев, независимо от групповой принадлежности. Пациенты I группы в 2,4 раза чаще нуждались в респираторной поддержке (27,3% vs 11,5%), ЗПТ ($p=0,002$) с большей продолжительностью ($p=0,0005$). Выявлена обратная связь средней силы активности ADAMTS13 с длительностью ЗПТ ($R=-0,34$, $p=0,004$) и потребностью в ней ($r_{pb}=-0,3$, $p=0,01$).

Таким образом, дефицит ADAMTS13 при аГУС ассоциируется с более тяжелым течением болезни, повышая риск развития анурического ОПП в 8,4 раза (OR 8,4; 95% ДИ 2,2-32,1; $p=0,0005$) с потребностью в диализе в 5,3 раза (OR 5,25; 95% ДИ 1,77-15,57; $p=0,002$).

Общей закономерностью для детей с любой формой ТМА явилась связь тяжести ГУС с активностью ADAMTS13, поэтому следующим этапом работы явилось проведение сравнительного анализа клинико-лабораторных данных у пациентов с тГУС ($n=106$) и аГУС ($n=44$), имеющих дефицит фермента. В группе детей с тГУС статистически значимо чаще развивалась анурия ($p=0,0000$), кортикальный некроз ($p=0,008$), отек легких ($p=0,05$), синдром печеночного цитолиза ($p=0,007$) (Рисунок 4).

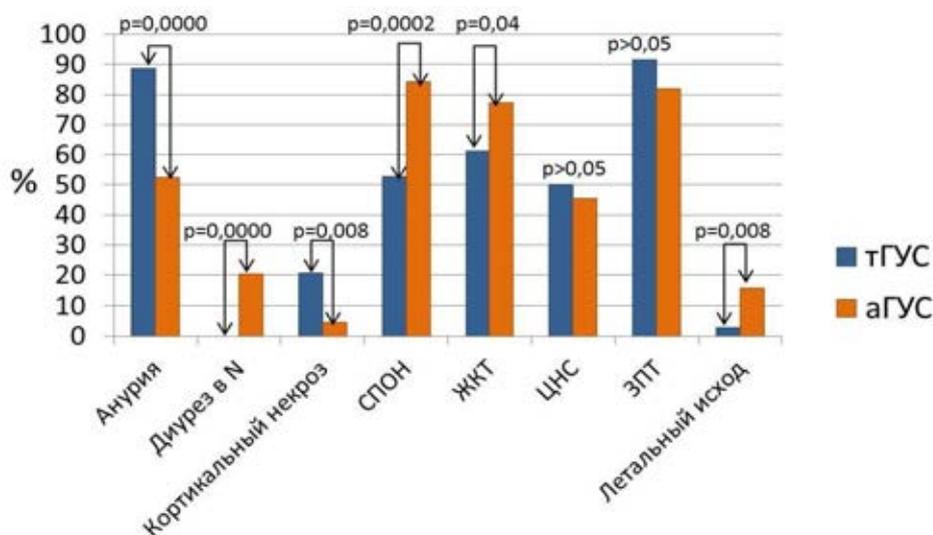


Рисунок 4. Клинические проявления тГУС и аГУС у детей при ADAMTS13<80%

Поэтому дети с тГУС чаще нуждались в ЗПТ ($p > 0,05$), но длительность диализа была выше у пациентов с аГУС ($p = 0,0000$), так как ОПП у них характеризовалось более продолжительной анурией ($p = 0,001$).

При аГУС чаще развивалось олигурическое ОПП ($p = 0,01$), СПОН ($p = 0,0002$), острый панкреатит ($p > 0,05$). При аГУС чаще требовалось проведение антикоагулянтной терапии ($p = 0,0002$), инотропной поддержки ($p > 0,05$) и плазмотерапии ($p = 0,005$). Летальность в группах статистически различалась, преобладая при аГУС ($p = 0,007$).

При сравнительной оценке лабораторных признаков тяжести ТМА установлено, что выраженность снижения гемоглобина, повышения ЛДГ и синдрома печеночного цитолиза не различались в группах. Гиперлейкоцитоз, повышение СРБ, D-димеров было характерным при тГУС ($p = 0,0001$, $p > 0,05$, $p > 0,05$). При аГУС статистически значимо повышался уровень билирубина ($p = 0,0005$), выраженность и продолжительность тромбоцитопении ($p = 0,02$, $p = 0,0000$), потребление С3-комплемента ($p = 0,01$) были наибольшими.

При активности ADAMTS13 $\geq 80\%$ проведен сравнительный анализ тяжести заболевания среди 32 пациентов с тГУС и 26 – с аГУС. Установлено, что тГУС чаще характеризовался развитием анурии ($p = 0,0004$), потребностью в ЗПТ ($p > 0,05$), которая была продолжительнее в этой группе ($p = 0,02$). При аГУС в 50,0% развилось неолигурическое ОПП ($p = 0,0000$), чаще диагностировался СПОН ($p = 0,0000$), поражение ЖКТ ($p > 0,05$), отек легких ($p > 0,05$). Антикоагулянтная терапия ($p > 0,05$), инотропная поддержка ($p = 0,01$) и плазмотерапия ($p = 0,0006$) проводилась чаще у детей с аГУС.

При оценке лабораторных показателей в группах отсутствовали различия в выраженности активности заболевания. Однако длительность тромбоцитопении, гипокомplementемия и гипиребилирубинемия была более выраженной при аГУС ($p > 0,05$, $p = 0,00005$, $p = 0,0003$), а лейкоцитоз – у детей с тГУС ($p = 0,002$).

Таким образом, у детей с тГУС острый период болезни чаще характеризуется лейкоцитозом, развитием анурии и кортикального некроза. У пациентов с аГУС при развитии ОПП диурез может быть сохранным, чаще развивается СПОН, гипокомplementемия и гипербилирубинемия. Тяжесть состояния пациентов при ТМА зависит от активности ADAMTS13. Так, при тГУС частота развития анурической ОПП, выраженность синдрома печеночного цитолиза и инфекционного процесса, а также срыв в системе гемостаза значительно больше при дефиците металлопротеазы. При аГУС снижение активности фермента ассоциируются с выраженной и продолжительной тромбоцитопенией, длительной анурией с потребностью в ЗПТ и развитием полиорганной недостаточности, летального исхода.

Прогноз исходов у детей с тГУС и аГУС (катамнестическое наблюдение)

В группе детей с тГУС (n=72) обследовано через 1 год 67 пациентов, через 2 года – 26, через 3-6 лет – 19. Через год ХБП сформировалась в 79,1%: I ст. диагностирована у 52,2% детей, II ст. – у 17,9%, III ст. – в 6,0% случаях, V ст. – в 3,0%. В 22,4% наблюдений диагностирована АГ, протеинурия – в 29,8%, гематурия – в 14,9%. Установлена прямая связь средней силы развития ХБП с потребностью в ИВЛ в остром периоде ($r_{pb}=0,4$, $p=0,0008$), СПОН ($r_{pb}=0,39$, $p=0,001$), длительностью анурии ($R=0,53$, $p=0,0000$), выраженностью азотемии ($R=0,34$, $p=0,005$), уровнем АЛТ ($R=0,32$, $p=0,01$), продолжительностью ЗПТ ($R=0,57$, $p=0,0000$).

Через 2 года после перенесенного тГУС ХБП диагностирована в 80,8% случаев: I ст. – у 53,8%, II ст. – у 19,2%, III ст. – в 7,7% случаях, V ст. – у 1 ребенка. В 2 наблюдениях диагностирована АГ, протеинурия – в 42,3%, микрогематурия – в 11,5% случаев. Установлена прямая корреляция средней силы между развитием ХБП и СПОН в остром периоде ($r_{pb}=0,39$, $p=0,04$), длительностью анурии ($R=0,39$, $p=0,04$), уровнем АЛТ ($R=0,47$, $p=0,02$) и сильная связь – с продолжительностью ЗПТ ($R=0,74$, $p=0,0000$).

Через 3-6 лет ХБП сформировалась в 89,5% случаев: I ст. – в 47,4% случаев, II ст. – в 15,8%, III ст. – в 15,8%, V ст. – у 10,5% детей. В 31,6% случаев диагностирована АГ, в 47,4% – протеинурия. Установлена средней силы прямая связь между развитием ХБП и длительностью анурии ($R=0,48$, $p=0,03$), уровнем АЛТ ($R=0,5$, $p=0,03$), потребностью в плазмообменах ($r_{pb}=0,53$, $p=0,019$) и сильная корреляция – с длительностью диализной терапии ($R=0,73$, $p=0,005$).

Для выявления предикторов прогноза тГУС проведена оценка тяжести течения тГУС в группах детей с ранним катамнезом без ХБП и с ХБП. Активность ADAMTS13 в группах статистически не различалась (Рисунок 5).

Предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов, перенесших тГУС, явились: анурия >7 суток, лейкоцитоз $>20 \times 10^9/\text{л}$, повышение СРБ, АЛТ, развитие кортикального некроза, СПОН, необходимость в респираторной поддержке, длительность ЗПТ >10 суток, наличие протеинурии >1,0 г/л после разрешения острого периода, что согласуется с данными J. Scheiring (2010), A.Rosales (2012), С.В. Байко (2016).

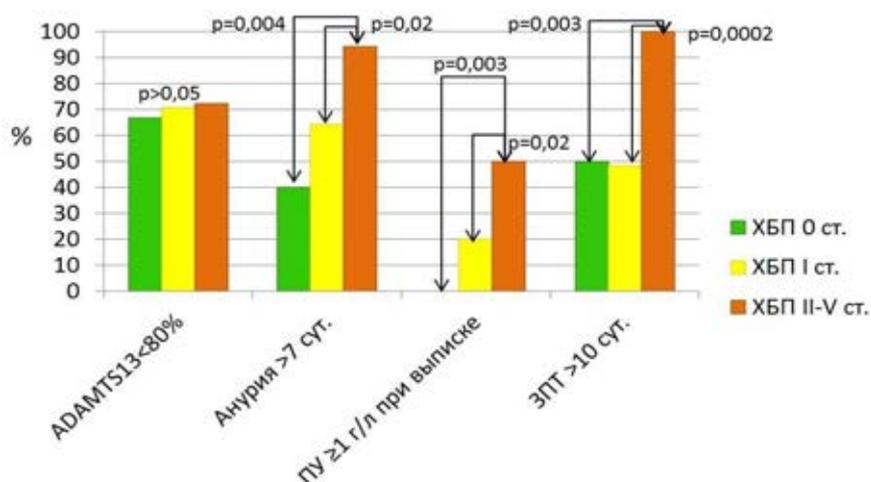


Рисунок 5. Характеристика острого периода тГУС у детей, восстановивших функции почек и сформировавших ХБП через 1 год

При аГУС обследовано 54 пациента: через 1 год – 9, 2 года – 11, 3-10 лет – 34 ребенка. Через год после острого эпизода ХБП I-III ст. сформировалась у 88,9%. В 44,4% наблюдений диагностирована АГ, микрогематурия – в 55,6%, протеинурия – в 33,3%. При корреляционном анализе установлена прямая средней силы связь между развитием ХБП и поражением ЦНС в остром периоде ($r_{pb}=0,67$, $p=0,04$), сильная – ХБП с отеком легких ($r_{pb}=0,76$, $p=0,017$).

Через 2 года после острого эпизода аГУС ХБП развилась в 36,4% наблюдений: I ст. – в 2 случаях, в единичных – ХБП III и IV ст. У 2 (18,8%) пациентов зафиксирована АГ, протеинурия в 27,3% случаев, гематурия в 9,1%. Установлена сильная корреляционная взаимосвязь развития ХБП с использованием иАПФ в период ОПП при аГУС ($r_{pb}=0,86$, $p=0,0006$).

В отдаленном катамнезе аГУС (через 3-10 лет) ХБП сформировалась в 61,8% случаев: в равных долях ХБП I и II ст. (20,6% и 20,6%), ХБП IV ст. – в 11,8%, ХБП V ст. – в 3 (8,8%) наблюдениях. АГ определялась в 44,1% случаев, протеинурия – в 67,6%. Установлена средней силы прямая связь развития ХБП с длительностью анурии ($R=0,69$, $p=0,018$), тромбоцитопении ($R=0,53$, $p=0,005$) и ЗПТ ($R=0,43$, $p=0,04$), а также с поражением ЦНС ($r_{pb}=0,37$, $p=0,02$) и потребностью в продолжительной ЗПТ ($r_{pb}=0,43$, $p=0,01$). В том числе неблагоприятный прогноз был обусловлен поздней инициацией комплемент-ингибирующей терапии ($r_{pb}=0,45$, $p=0,02$).

Для выявления предикторов прогноза аГУС в отдаленном катамнезе (3-10 лет) проанализировано течение острого эпизода у 34 пациентов, имевших исход от полного восстановления функции почек до формирования ХБП. Активность ADAMTS13 статистически не различалась в группах. Факторами неблагоприятного «почечного» прогноза при аГУС явились анурия >7 суток, тромбоцитопения >10 суток, поражение ЦНС, развитие отека легких, потребность в продолжительной ЗПТ (>10 суток), а также применение иАПФ/БРА при ОПП и поздний старт комплемент-ингибирующей терапии.

ВЫВОДЫ

1. Дисбаланс в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» при типичном гемолитико-уремическом синдроме характеризуется снижением активности и концентрации ADAMTS13 в 76,8% и 90,6% случаев, повышением активности и концентрации фактора фон Виллебранда в 34,4% и 48,9% случаев, развитием тромбоцитопении у всех детей. При атипичном гемолитико-уремическом синдроме активность и концентрация ADAMTS13 снижается в 62,9% и 61,5% случаев, активность и концентрация фактора фон Виллебранда повышается в 24,0% и 53,9% случаев, тромбоцитопения развивается в 98,6% случаев.

2. Изменения в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» при различных формах тромботической микроангиопатии носят однонаправленный характер, но различаются по степени выраженности между собой: наибольшее снижение активности и концентрации ADAMTS13 отмечено у детей с типичным гемолитико-уремическим синдромом ($p=0,01$, $p=0,0005$), более выраженная и длительная тромбоцитопения развивается при атипичном гемолитико-уремическом синдроме ($p=0,02$, $p=0,0000$).

3. Активность ADAMTS13 в плазме крови является наиболее информативным показателем при оценке тяжести состояния, независимо от формы гемолитико-уремического синдрома.

4. Дефицит активности ADAMTS13 при типичном гемолитико-уремическом синдроме связан с более тяжелым течением заболевания и повышенным риском развития полиорганной недостаточности в 3,2 раза (OR 3,24; 95% ДИ 1,38-7,6; $p=0,02$), поражения ЦНС в 3,6 раза (OR 3,57; 95% ДИ 1,42-8,97; $p=0,003$), отека легких в 6,5 раз (OR 6,49; 95% ДИ 1,46-28,8; $p=0,003$), острого повреждения почек в 6 раз (OR 6,1; 95% ДИ 2,42-15,31; $p=0,0000$) с потребностью в заместительной почечной терапии в 5,7 раз (OR 5,65; 95% ДИ 2,08-15,34; $p=0,0008$).

5. Снижение активности ADAMTS13 при атипичном гемолитико-уремическом синдроме ассоциируется с длительной тромбоцитопенией ($p=0,03$), повышением риска развития анурического острого повреждения почек в 8,4 раза (OR 8,4; 95% ДИ 2,2-32,1; $p=0,0005$) с потребностью в заместительной почечной терапии в 5,3 раза (OR 5,25; 95% ДИ 1,77-15,57; $p=0,002$).

6. Нарушения в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты», выявленные в остром периоде у детей с гемолитико-уремическим синдромом, не влияют на отдаленный прогноз.

7. Предикторами неблагоприятного прогноза у детей, перенесших типичный гемолитико-уремический синдром, служат: анурия >7 суток, развитие кортикального некроза, полиорганной недостаточности, лейкоцитоз $>20 \times 10^9/\text{л}$, повышение С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы, необходимость в респираторной поддержке, заместительной

почечной терапии >10 суток и наличие протеинурии >1,0 г/л после разрешения острого периода заболевания.

8. Предикторами неблагоприятного прогноза при атипичном гемолитико-уремическом синдроме являются анурия >7 суток, тромбоцитопения >10 суток, поражение ЦНС, развитие отека легких, потребность в заместительной почечной терапии >10 суток, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина при остром повреждении почек, а также поздняя инициация комплемент-ингибирующей терапии (экулизумаб).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с гемолитико-уремическим синдромом рекомендовано исследование активности ADAMTS13 для прогнозирования тяжести течения заболевания.

2. У детей, развивших гемолитико-уремический синдром, при снижении активности ADAMTS13 требуется оптимизация посиндромной терапии при типичном гемолитико-уремическом синдроме и раннее начало комплемент-ингибирующей терапии (экулизумаб) при атипичном гемолитико-уремическом синдроме.

3. Детям, перенесшим типичный гемолитико-уремический синдром и находящимся в ремиссии атипичного гемолитико-уремического синдрома, показано динамическое наблюдение до перевода во взрослую сеть с целью контроля восстановления функций почек и предупреждение прогрессирования хронической болезни почек.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Орлова, О.М.** Сравнительная оценка тяжести течения типичного и атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей в зависимости от уровня активности ADAMTS13 // О.М. Орлова, Х.М. Эмирова, П.В. Авдонин // **Российский вестник перинатологии и педиатрии** - 2017. -Т. 6. - № 4. - С. 244-248

2. **Орлова, О.М.** Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме / Х.М. Эмирова, О.М. Орлова, А.Л. Музуров, Г.А. Генералова [и др.]// **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** - 2019. - Т. 98, №5. – С. 163-167.

3. **Орлова, О.М.** Система «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» при атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей / Х.М. Эмирова, О.М. Орлова, Е.М. Чичуга, А.Л. Музуров [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** - 2021. - Т. 100, №4. – С. 12-19

4. Орлова, О.М. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин продуцирующей *Escherichia coli* / Х.М. Эмирова, Е.М. Толстова, М.Ю. Каган, О.М. Орлова, [и др.] // **Нефрология**. – 2016. – Т. 20, №2. – С. 18-32
5. Orlova, O.M. Analysis of serum activity of ADAMTS13 of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children / O.M. Orlova, Kh.M. Emirova, P.V. Avdonin, E.M. Tolstova [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. - 2016. – N 31 (1). - SP218 - P. i159
6. Орлова, О.М. Зависимость активности ADAMTS13 от тяжести течения типичного гемолитико-уремического синдрома у детей / О.М. Орлова, Х.М. Эмирова, П.В. Авдонин // XXXVIII итоговая научная конференция общества молодых ученых МГМСУ. Сборник научных трудов. - 2016. - С. 162-163
7. Orlova, O. Association between serum activity of ADAMTS13 and severity of hemolytic uremic syndrome (HUS) in children / O. Orlova, Kh. Emirova, E. Tolstova, T. Pankratenko [et al.] // *Pediatr Nephrol*. – 2016. – N 31. – P. 1885.
8. Орлова, О.М. Умеренный дефицит активности ADAMTS13 – фактор риска микроциркуляторных тромбозов при гемолитико-уремическом синдроме, ассоциированном с SHIGA-TOXIN-продуцирующей *E.coli* (STEC-ГУС) / О.М. Орлова, Х.М. Эмирова, Е.М. Толстова, Т.Е. Панкратенко [и др.] // Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии, материалы IV Конгресса Нефрологов Новых Независимых Государств, Минск, Белоруссия, 29-30 сентября, 2016. – 2016. – С. 109-110
9. Орлова, О.М. Активность ADAMTS13 при гемолитико-уремическом синдроме у детей / О.М. Орлова, Х.М. Эмирова, Е.М. Толстова, П.В. Авдонин // *Российский вестник перинатологии и педиатрии* - 2016 - № 4. Тезисы XV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». - С. 216-217.
10. Орлова, О.М. Роль дефицита ADAMTS13 при гемолитико-уремическом синдроме у детей / О.М. Орлова, Х.М. Эмирова, Е.М. Толстова, А.Л. Музуров [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология* - 2016. - №3 (67) - Приложение 1. Тезисы 8-й Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии. – С.313-314.
11. Орлова, О.М. Зависимость активности ADAMTS13 от тяжести течения типичного гемолитико-уремического синдрома у детей / О.М. Орлова, Х.М. Эмирова, П.В. Авдонин // XXXIX итоговая научная конференция общества молодых ученых МГМСУ Сборник научных трудов, Москва 2017. - С. 206-208
12. Orlova, O. The role of ADAMTS13 activity in assessment of severity in shiga-toxin associated and atypical hemolytic uremic syndrome in children / O. Orlova, Kh. Emirova, E. Tolstova, A. Muzurov [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. - 2017. - N 32 (3). - MP839 - P. 743

13. Orlova, O. The role of ADAMTS13 deficiency in shiga-toxin associated and atypical hemolytic uremic syndrome in children / O. Orlova, Kh. Emirova, E. Tolstova, A. Muzurov [et al.] // *Pediatr Nephrol.* - 2017. - N 32. - P332. – P. 1786

14. Orlova, O. Deficiency of ADAMTS13 activity in STEC-HUS and atypical HUS in children / O. Orlova, Kh. Emirova, E. Tolstova, A. Muzurov [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* - 2018. - N. 33 (1). - FP776. - P. i307

15. Орлова, О.М. Активность ADAMTS13 при STEC-ГУС и аГУС у детей / О.М. Орлова, Х.М Эмирова, П.В. Авдонин // *Российский вестник перинатологии и педиатрии* - 2018 - № 63 (4). Тезисы XVII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». - С. 222-223

16. Orlova, O. Infection triggers as a complement-activating state in atypical hemolytic-uremic syndrome in children / K. Emirova, E. Tolstova, O. Orlova, A. Muzurov // *Nephrol Dial Transplant.* - 2020. - N. 35 (53). - P1810 - P. 2124

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
аГУС	- атипичный гемолитико-уремический синдром
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
ГУС	- гемолитико-уремический синдром
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	- заместительная почечная терапия
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
МАГА	- микроангиопатическая гемолитическая анемия
ОПП	- острое повреждение почек
ПУ	- протеинурия
РФМК	- растворимый фибрин-мономерный комплекс
СПОН	- синдром полиорганной недостаточности
СРБ	- С-реактивный белок
тГУС	- типичный гемолитико-уремический синдром
ТМА	- тромботическая микроангиопатия
ХБП	- хроническая болезнь почек
ЦНС	- центральная нервная система
ADAMTS13	- a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13
Stx	- шига-токсин
UL-vWF	- сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда
vWF	- фактор фон Виллебранда