

ABSTRAKT

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) vyvolaný Shiga-toxin produkujícími *E. coli* (STEC) je jednou z nejčastějších příčin akutního poškození ledvin v dětském věku. Terapie daného onemocnění je symptomatická a hlavní patofyziologické faktory vedoucí k rozvoji těžkého průběhu STEC-HUS jsou stále neznámé. Cílem této disertační práce byla analýza faktorů vedoucích k rozvoji těžkého průběhu STEC-HUS jak na straně hostitele, tak na straně STEC. Retrospektivní analýzou průběhů STEC-HUS u dětí v České republice jsme zjistili, že nejčastějším původcem STEC-HUS byl sérotyp O26 a HUS nejvíc postihoval děti do 3 let, u 63,8 % s nutností dialýzy, smrtnost byla 8,62 %. Na straně hostitele jsme se dále zaměřili na vztah mezi aktivací alternativní cesty komplementu a závažností průběhu HUS. Nalezli jsme signifikantní rozdíl v koncentraci C3 složky komplementu u pacientů, kteří potřebovali dialýzu a u kterých dialýza nebyla nutná. Stanovili jsme mezní hodnotu cut-off pro C3 složku komplementu a její snížení pod 0,825 g/l bylo spojeno s nutností dialyzační léčby a vyšším výskytem extrarenálních komplikací. Na základě nejen našich výsledků lze předpokládat, že by terapeutické ovlivnění komplementu mohlo mít vliv na závažnost onemocnění. Dalším cílem bylo porozumět vlastnostem STEC O26. Hlavní metodou bylo celogenomové sekvenování (WGS) 32 kmenů a genomová analýza celkem 159 kmenů. Analýza nám umožnila sledovat evoluci i geografické šíření nového evropského klonu STEC O26 (nEC), který se rozdělil na dva klony- Early (EnEC) a námi nově identifikovaný Late New Clone (LnEC). U 4 kmenů LnEC byla dosud nepopsaná mutace v A podjednotce Stx2a, která však nebyla více patogenní. Navrhli jsme PCR metodu cílenou na mutaci v *sen/ent* genu charakteristickou pro LnEC, která představuje jednoduchou metodu k rozlišení EnEC a LnEC v klinických mikrobiologických laboratořích. Věříme, že naše výsledky přispěly k poznání patogeneze STEC-HUS, a že se jejich poselství uplatní v klinické péči o děti s tímto onemocněním.

Klíčová slova: Hemolyticko-uremický syndrom (HUS), Shiga toxin-produkující *E. coli* (STEC), STEC-HUS, shiga toxin (Stx), enterohemoragická *E. coli* O26 (EHEC), alternativní cesta komplementu, eculizumab