

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней  
с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н, доцент Галактионова М.Ю.

## Реферат

На тему: «Гемолитико-уремический синдром»

Выполнил: ординатор Саликова А.В.

Проверил: д.м.н. доцент Галактионова М.Ю.

*Саликова*  
*М.Ю.*

2016

## **Содержание:**

1. Этиология и патогенез
2. Диагностические исследования
3. Лабораторная оценка
4. Лечение
5. Прогноз

## ГЕМОЛИТИКО - УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

*Гемолитико-уремический синдром* (болезнь Гассера) является одним из немногих приобретенных заболеваний, встречающихся обычно в детской возрастной группе. Вероятно, данный синдром охватывает целый спектр заболеваний, варьируя от классической саморазрешающейся формы у детей грудного возраста до более грозной и часто фатальной тромбоцитопенической тромбо-гемолитической пурпуры (болезнь Мошкович), наблюдаемой у взрослых. Для этих заболеваний характерна общая триада: острая почечная недостаточность с олигурией, гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Однако заболевания, протекающие под прикрытием болезни Гассера, могут также иметь ту или иную степень артериальной ангиопатии, гипертензии и поражения ЦНС, кишечника или печени.

Хотя общий знаменатель, который связывал бы различные формы болезни или служил базисом для их классификации или выбора лечения, еще не найден, некоторые из недавних основных научных достижений помогают проникнуть в суть данной проблемы.

### **Этиология и патогенез.**

Повреждение эндотелиальных клеток играет центральную роль в патогенезе почечных поражений, гемолиза и тромбоцитопении. Повреждение эндотелия может ограничиваться капиллярными мембранами, но не исключено и вовлечение артерии. Такое разграничение может помочь в более детальном классифицировании и прогнозировании, а также объяснении природы большей группы симптомов. Механизм повреждения эндотелия в настоящее время является объектом споров и научных исследований. Идентифицировано, по меньшей мере, 5 агентов, способных оказывать повреждающее действие на эндотелиальные клетки при болезни Гассера: эндотоксин, нейраминидаза, эстроген - содержащие контрацептивы, истинный цитотоксин (веротоксин), продуцируемый некоторыми штаммами кишечной палочки, и токсин, вырабатываемый бактериями Григорьева - Шиги. Во время эпидемий Гемолитико - уремического синдрома было выделено несколько видов вирусов, чаще всего Коксаки, ЕСНО и аденовирус, но без четкой связи с заболеванием. Более убедительным является развитие данного синдрома у больных с инфекциями, вызванными шигеллой, сальмонеллой, цитотоксической, кишечной палочкой или пневмококком. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на веротоксин - продуцирующей *E. Coli* (VTEC O157:H7) и *Shigella dysenteriae* type 1. Болезнь Гассера может также наблюдаться у женщин, принимающих гормональные контрацептивные средства, содержащие эстроген, или у беременных. Некоторые исследования отмечают высокую частоту возникновения Гемолитико - уремического синдрома при использовании ампициллина для лечения дизентерии вызванной *Shigella dysenteriae* type 1.

Повреждение эндотелиальных клеток затрагивает и приводит в действие целый ряд вторичных процессов: локальное внутрисосудистое свертывание крови, слипание тромбоцитов и агрегацию тромбоцитов. У большинства больных отмечаются появление продуктов распада фибрина в циркулирующей крови и тромбоцитопения. Наличие циркулирующих мономеров фибрина (указывает на продолжающееся внутрисосудистое свертывание) определяется у меньшинства больных; предполагается, что у большинства больных к моменту обращения за медицинской помощью внутрисосудистое свертывание прекращается. Фактически во всех случаях наблюдается отложение фибрина в сосудах почечных клубочков, что приводит к сужению или облитерации просвета капилляров, снижению скорости клубочковой фильтрации и уменьшению перфузии почечных канальцев с их вторичной дисфункцией или некрозом. У большинства больных с болезнью Гассера возникает тромбоцитопения, которая обусловлена как возросшим потреблением тромбоцитов, так и сокращением периода их жизни. Более того, циркулирующие в крови тромбоциты неполноценны; в них меньше серотонина, аденозиндифосфата, бета-тромбоглобулина и снижена способность к агрегации, что предполагает их истощение. Значение этих факторов и развития поражений почек или ЦНС не установлено, однако при возникновении у больного геморрагических осложнений тромбоцитопении следует помнить о сниженной функции тромбоцитов.

Другим удивительным фактом является очевидное снижение продукции простаглицина (PGI<sub>2</sub>) эндотелиальными клетками у некоторых больных с болезнью Гассера и членов их семей. Простаглицин является эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов. Это предполагает, что у некоторых людей имеется генетический дефект, который может привести к болезни Гассера, если этиологический фактор вызовет повреждение сосудов. Такой механизм может быть причиной заболевания в наблюдавшихся семейных случаях.

У больных с гемолитико-уремическим синдромом при снижении гематокрита до 10-15 % быстро возникает гемолитическая анемия. Реакция Кумбса, как правило, бывает отрицательной, а осмотическая резистентность и ферменты эритроцитов находятся в пределах нормы. Таким образом, анемия у них обусловлена, вероятно, микроангиопатией, приводящей к повреждению эритроцитов во время их продвижения по измененной капиллярной сети. Выживаемость перелитых с кровью клеток также снижена. Главной причиной повреждения эритроцитов является механическая травма, чему в ряде случаев способствует измененный антиоксидантный статус эритроцитов.

Наконец, как показывают проведенные за последнее десятилетие исследования, при болезни Гассера в процесс вовлекаются и другие органы, особенно печень и мозг, а также сердце и легкие, возможно, вследствие все той же микроангиопатии, обсуждавшейся выше. Судороги, ступор или кома нередко бывают осложнением гемолитико-уремического синдрома, и их нельзя объяснить только гипертензией, вызванной почечной недостаточностью, или нарушением электролитного баланса. Тем не менее, патологические изменения в мозге детей, умерших от болезни Гассера, были неспецифическими (отек, некроз клеток); микротромбы (предположительно вследствие повреждения сосудов) обнаружены лишь в нескольких случаях.

#### **Диагностические исследования.**

Продромальный период чаще всего проявляется диареей и рвотой. Кровавый стул отмечается не всегда, но довольно часто. Реже заболеванию предшествует инфекция верхних или нижних дыхательных путей или вирусная инфекция. Затем, прежде чем синдром начнет проявляться, может последовать короткий период относительно хорошего состояния. Наблюдаемые симптомы варьируют в зависимости от тяжести заболевания и вовлечения в процесс различных органов. Часто при первом обращении к врачу, связанном с жалобами на бледность или вялость ребенка, обнаруживаются анемия и уремия. Гемолитико-уремический синдром может также проявляться абдоминальными симптомами, симулирующими острый живот или язвенный колит, с кровавой диареей и болезненностью брюшной стенки при надавливании.

Симптомы заболевания широко варьируют как при внепочечных, так и при почечных проявлениях. Различия в тяжести заболевания связаны скорее с экстраренальными проявлениями, нежели с выраженностью и продолжительностью почечной недостаточности. У нетяжелых больных наблюдаются анемия, тромбоцитопения и азотемия, у более тяжелых - олигурия или анурия и гипертензия. У самых тяжелых больных могут также отмечаться упорные судороги, кома, легочная недостаточность или признаки миокардита.

Дифференциальный диагноз болезни Гассера включает септицемию и неотложные абдоминальные хирургические состояния с сопутствующей преренальной олигурией или острым тубулярным некрозом (заворот кишок с инфарктом, непроходимость кишечника, перфорация кишечника, дивертикул подвздошной кишки, слизистая колика). Однако в мазках крови при болезни Гассера обычно определяется гемолиз, а абдоминальные признаки, как правило, обнаруживают доброкачественный характер. Факторы тяжелого васкулита при почечной недостаточности редко выявляются в детском возрасте (например, волчанка-нефрит) и обычно не вызывают тромбоцитопении.

#### **Лабораторная оценка.**

Включает выявление наличия тромбоцитов в мазке и определение числа лейкоцитов, коагуляционного профиля, содержания электролитов, функции печени, измерение уровня азота мочевины в крови и креатинина, а также культуральные исследования крови и кала. Особое внимание следует уделить выявлению патогенных штаммов кишечной палочки, в частности

0157:H7, которому приписывается ведущая роль: в патогенезе болезни Гассера. У детей со значительными нарушениями психики, судорогами или патологическими изменениями, обнаруженными при неврологическом исследовании, можно произвести компьютерную томографию черепа и поясничную пункцию для исключения кровотечения или менингита. Рутинная биопсия почки не показана, она проводится лишь в атипичных случаях и при необходимости инструментального исследования.

### Лечение.

В настоящее время при болезни Гассера осуществляется поддерживающее лечение, направленное на сохранение гематокрита в приемлемых пределах, на нормализацию содержания электролитов в сыворотке и поддержание водного баланса, а также на борьбу с гипертензией и судорогами. Раннее проведение перитонеального диализа для коррекции биохимических показателей сыворотки и восстановления объема крови снижает смертность, тяжелобольных с 77% до менее чем 10%.

Рутинный непрерывный мониторинг в отделении интенсивной терапии включает контроль ЭКГ. Для контроля над внутрисосудистым объемом и серийного получения проб крови для лабораторных анализов устанавливают центральновенозный катетер. У больных с лабильной (транзиторной) гипертензией целесообразно использование внутриартериального катетера. Катетер для выведения мочи позволяет выполнять точное количественное определение диуреза и клиренса креатинина. В случае анурии этот катетер удаляют ввиду риска инфицирования.

Количество жидкостей, не содержащих натрия или калия, ограничивают объемом, необходимым для возмещения неощутимых потерь воды ( $300 \text{ мл/м}^2$  в день) плюс ее потеря с мочой и фекалиями. Другие виды поддерживающего лечения, имеют своей целью контроль за гиперкалиемией, гипертензией и судорогами, если они возникают. Гиперкалиемию, если она не является неотложным состоянием, можно лечить с помощью катионообменных смол; глюкоза, инсулин и хлорид кальция используются при неотложной терапии. При незначительно выраженной или умеренной гипертензии лечение начинают с диализа для уменьшения внутрисосудистого объема; если симптомы сохраняются, назначают сосудорасширяющие средства. Для предупреждения тахикардии и повышения эффективности лечения можно добавить бета - блокаторы, такие как анаприлин. Тяжелая гипертензия лучше всего лечится с помощью непрерывной инфузии нитропруссид натрия при постоянном АД-мониторинге с использованием внутриартериального катетера. При сохранении гипертензии после окончания острой фазы болезни можно перевести больного на пероральный прием гипотензивных средств.

Осуществляется ежедневный контроль за гематокритом и числом тромбоцитов. Если гематокритное число меньше 20 %, больному переливают эритроцитарную массу. Необходимо иметь под рукой запас крови на случай внезапного снижения гематокритного числа в результате гемолиза или кровотечения. Переливание тромбоцитов производится при определении их числа ниже  $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$  или при наличии клинических признаков кровотечения.

Сообщалось о применении антикоагулянтной терапии гепарином или противотромбоцитарными средствами, а также фибринолитической терапии стрептокиназой, однако число проспективных контролируемых исследований их эффективности пока невелико. Антикоагулянтная терапия, не дает немедленного антитромботического эффекта, но способна оказывать продолжительное благоприятное влияние на гипертензию и протеинурию в тяжелых случаях при комбинированном назначении гепарина и стрептокиназы. Однако антикоагулянтная терапия сопряжена со значительным риском геморрагических осложнений; у большинства детей выздоровление наступает без ее применения.

Немногочисленные литературные данные не позволяют дать окончательную оценку эффективности плазмафереза при лечении болезни Гассера. Описано лишь два случая такого лечения; в одном из них уровень креатинина в сыворотке крови начал снижаться еще до проведения плазмафереза на 14-й день болезни. Оценивалась также эффективность повторного переливания плазмы при лечении болезни Гассера у 10 детей и 7 взрослых. Отсутствие данных о проведении исследований в контрольной группе затрудняет интерпретацию полученных результатов; в целом же исход болезни был не лучше обычно наблюдаемого при стандартном

лечении. У 2 больных (13 %) в результате переливания развился сывороточный гепатит. Степень риска по отношению к эффективности рутинного переливания плазмы, по-видимому, слишком высока, что не позволяет рекомендовать повторные переливания плазмы больным с неосложненной болезнью Гассера. Более определенно установлена положительная роль плазмафереза или переливания плазмы в лечении специально отобранных больных с рецидивирующим гемолитико-уремическим синдромом или с явными признаками нарушения синтеза простациклина.

### Прогноз.

На основании существующих клинико-патологических корреляций можно выделить подгруппы форм гемолитико-уремического синдрома, что помогает врачу в выборе лечения и прогнозировании исхода. Классическая форма болезни Гассера, наблюдаемая у маленьких пациентов, проявляется преимущественно поражением почечных клубочков и имеет хороший прогноз (табл. 1).

Таблица 1. Прогноз ГУС при разных формах заболевания.

Форма болезни	Возраст	Возможная этиология	Прогноз
Классическая	Менее 2 лет	Кишечная палочка Веротоксин	Хороший
Постинфекционная	Любой	Эндотоксины, нейраминидаза	Хороший
Наследственная	Любой	Нарушение метаболизма простациклина	Плохой: может прогрессировать до хронической почечной недостаточности
Аутоиммунная	Молодые, взрослые	Активация комплемента	Плохой
Связанная с беременностью	Молодые, взрослые	Неизвестна	Плохой
Прочие	Любой	Связана с коллагенозом	Изменчивый

У детей старшей возрастной группы и у взрослых отмечаются большая выраженность артериальной ангиопатии, более тяжелая гипертензия и вовлечение многих органов; в среднем у них выше летальность и частота отдаленных последствий. Помимо возрастного фактора, неблагоприятными прогностическими признаками являются отсутствие такого предвестника, как диарея, рецидивирование болезни и определение ее наследственной формы. Другими словами, прогноз хуже в тех случаях, когда наблюдаемые проявления болезни расходятся с ее классическим описанием. На противоположном конце спектра форм гемолитико-уремического синдрома находится болезнь Мошкович (тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура), часто фатальное заболевание с более тяжелым неврологическим вовлечением и менее выраженным заболеванием почек.

Хотя серьезное поражение ЦНС является плохим прогностическим признаком, у больных, выживших после острой стадии болезни, может наблюдаться ослабление симптомов со стороны ЦНС. Сообщилось о 5 случаях выздоровления детей после продолжительной комы, осложнившей течение болезни Гассера. Как показывают данные аутопсии, у больных, скончавшихся после острой стадии болезни Гассера, микроэмболы не обнаруживаются ни в мозге, ни в других органах, кроме почек; тогда как у детей, умерших во время острой фазы, наличие микротромбов обычно

определяется во многих органах. Это предполагает, что гистологические изменения вне почек со временем разрешаются.

Долгосрочный прогноз при болезни Гассера, по-видимому, хороший. Критическим при острой стадии заболевания является 2-недельный срок. Необходимость проведения диализа в течение менее 2 недель предполагает последующую нормализацию функции почек. Необходимость же продолжения перитонеального диализа дольше этого срока указывает на возможное сохранение частичной дисфункции почек, хотя необратимость почечной недостаточности может быть констатирована лишь через несколько месяцев.

#### **Литература:**

1. Интенсивная терапия в педиатрии. Под ред. Дж. П. Моррея, М. 1995.
2. Неотложные состояния в педиатрии. Под ред. В. М. Сидельникова, Киев 1994.
3. Emerging Infectious Diseases, Vol.1, No. 4 - October-December 1995, pages 134-140 (<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>).

## Рецензия на реферат

Саликовой Айсун Валехкыхы

«Гемолитико-уремический синдром»

Гемолитико-уремический синдром (болезнь Гассера) является одним из немногих приобретенных заболеваний, встречающихся обычно в детской возрастной группе. Вероятно, данный синдром охватывает целый спектр заболеваний, варьируя от классической саморазрешающейся формы у детей грудного возраста до более грозной и часто фатальной тромбоцитопенической тромбо-гемолитической пурпуры (болезнь Мошкович), наблюдаемой у взрослых. Для этих заболеваний характерна общая триада: острая почечная недостаточность с олигурией, гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Однако заболевания, протекающие под прикрытием болезни Гассера, могут также иметь ту или иную степень артериальной ангиопатии, гипертензии и поражения ЦНС, кишечника или печени. Особое внимание уделяется в докладе особенностям течения данного заболевания у детей связанные с анатомо-физиологическими особенностями их возраста. Ординатор последовательно и доходчиво излагает теоретический материал. В тексте используются схемы, облегчающие понимание излагаемого материала. Оценивая представленную работу, можно отметить тот факт, что есть стремление максимально подробно разобраться и изложить изучаемый теоретический материал. Данная тема является актуальной, содержит научную и практическую значимость и может быть использована в качестве ознакомительного материала для врачей-педиатров, а также для клиницистов, интересующихся данной проблемой у детей.

Рекомендуемая оценка реферата Саликовой А.В. – 5 (отлично).

Заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтике детских болезней с курсом ПО д.м.н., доцент Галактионова М.Ю.



04.09.2016г