

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

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой д.м.н., профессор Т.Е. Таранушенко

Преподаватель: к.м.н., доцент Б.Г. Макарец

Реферат на тему:

«Особенности течения типичного гемолитико-уремического синдрома у
детей»

Выполнила: клинический ординатор Э.И. Ахмедова

оформление/содержание

08.06.2018 4/4

Макарец В.Г. Макарец

Красноярск 2018 год

ин. раз. Таранушенко
07.06.18.

Рецензия

Реферат посвящен актуальной проблеме, встречающейся в педиатрической практике. Автором изложена классификация в соответствии со стандартами, основные вопросы, касающиеся клинической картины, диагностики, принципов лечения и диспансерного наблюдения.

Реферат подготовлен на основе актуальных данных учебной литературы, клинических рекомендаций, стандартов оказания медицинской помощи в детском возрасте, научные статьи и тезисы как отечественных, так зарубежных исследователей.

Работа выполнена на достаточно высоком уровне, без принципиальных замечаний по содержанию и оформлению.

Оглавление

Патогенез:.....	5
Классификация:.....	8
Клиническая картина:.....	9
Диагностика:	11
Лечение:.....	11
Прогноз:	14
Список литературы:.....	16

Введение:

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является наиболее частой причиной развития острой почечной недостаточности у детей. Частота регистрации ГУС в развитых странах значительно варьирует, составляя от 1 до 30 случаев в год. Данный синдром встречается как у детей, так и у взрослых, однако около 90,0 % случаев ГУС регистрируются среди детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет . Он характеризуется триадой признаков: Кумбс-негативной гемолитической анемией с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью (ОПН).

Указанные признаки являются составляющими тромботической микроангиопатии (ТМА) – распространенной окклюзии сосудов мелкого калибра тромбами, возникшими вследствие повреждения эндотелия. В результате поражения эндотелиальных клеток происходит механическое повреждение эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле, особенно в почках.

Патогенез:

В основе патогенеза ГУС лежит повреждение эндотелия из-за воздействия Stx (рис.1). После заражения патогенные *E.coli* связываются с ворсинками терминального отдела подвздошной кишки и эпителием Пейеровых бляшек, затем происходит колонизация толстой кишки. Бактерии адгезируют к эпителиальным клеткам посредством мембранного белка интимина. По мере постепенного повреждения кишечных ворсинок, развивается сначала диарея калового характера, позже гемоколит. В кровотоке свободный Stx не обнаруживается. Его транспортерами служат полиморфноядерные нейтрофилы, моноциты, эритроциты, тромбоциты, а также тромбоцитарно-моноцитарные и тромбоцитарно-нейтрофильные комплексы. Количество связанного Stx коррелирует с выраженностью почечного повреждения. На клеточном уровне Stx связывается с гликофинголипидным рецептором – глоботриазилцерамидом 10 (Gb3), который локализован на клетках гломерулярного эндотелия, мезангиальных клетках, подоцитах, клетках канальцевого эпителия, также он представлен и в других органах, особенно в большом количестве в нейронах и глиальных клетках головного мозга. После этого активная часть Stx, внедряясь в клетку, блокирует синтез белков, вызывая апоптоз клеток. Ранее предполагалось, что снижение экспрессии Gb3 с возрастом объясняет заболеваемость ГУС преимущественно в раннем детстве.

U.Chaisri et al. (2001) обнаружил при окрашивании Stx1 и Stx2 в почках взрослых и детей, погибших от STEC-ГУС, что у детей Stx связывается с клетками клубочков и канальцев, а у взрослых локализуется только в проксимальных и дистальных канальцах. Z. Ergonulë et al. (2003) позже продемонстрировал идентичность экспрессии Gb3 и связывание Stx1 у взрослых и детей в клубочках и канальцах. Генетические различия состава жирных кислот в строении Gb3 могут служить предпосылкой различной восприимчивости индивидуумов к действию Stx. В культуре клеток эндотелий микроциркуляторного русла более подвержен воздействию Stx в сравнении с более крупными сосудами. Эти данные соотносятся с тем, что число Gb3 рецепторов в 50 раз выше на эндотелиальных клетках микроциркуляторного русла по сравнению с пупочными венами. В гломерулярных сосудах, кроме того, экспрессия Gb3 и воздействие Stx возрастает в результате воздействия фактора некроза опухолей альфа (ФНО α) и других провоспалительных цитокинов, которые способны увеличить плотность рецепторов на поверхности клетки. Еще одним патогенным фактором STEC является липополисахарид клеточной стенки

бактерии (O157LPS), связанный в кровотоке с тромбоцитами, моноцитами и нейтрофилами. Связывание O157LPS с тромбоцитами приводит к активации и агрегации последних, а Stx присоединяется к активированным тромбоцитам и моноцитам. Инфекционный энтероколит, предшествующий тГУС, может быть вызван также *Shigella dysenteriae* 1 типа (SD1), так как Stx *E.coli* идентичен Stx SD1. Но, в отличие от STEC, сама бактерия SD1 обладает энтероинвазивными свойствами, что может привести к бактериемии и септическому шоку. ГУС развивается в 13% случаев шигеллеза, вызванного SD1, встречается в основном в странах Африки и Азии у детей до 5 лет, характеризуется тяжелым течением и в 36% случаев заканчивается летальным исходом. В литературе встречаются единичные сообщения о других этиологических факторах ГУС, например, *Clostridium difficile*. Серотип *E.coli* O104:H4, продуцирующей Stx, вызвавший вспышку тГУС в Германии в 2011 г, в дополнение к продукции Stx *E.coli* O104:H4 обладает энтероаггегативными свойствами, что может привести к более длительной колонизации кишечника и выделению токсина в сосудистое русло. Исключительная вирулентность штамма O104:H4 подтверждается неблагоприятными исходами вспышки в Германии в 2011 году по сравнению со всеми ранее описанными вспышками инфекции *E.coli* O157:H7 и других энтерогеморрагических штаммов. ТМА сосудов почек обуславливает развитие симптомокомплекса ОПН. Поражение ЦНС может быть связано не только с повреждением эндотелия под действием Stx, но и с индукцией апоптоза нервных клеток массивным выбросом провоспалительных цитокинов при тяжелом течении Д+ГУС. Возможен смешанный механизм повреждения – токсический и воспалительный, приводящей в большинстве случаев к обратимому повреждению и нарушению функции нейронов. Высказано предположение об иммунном IgG-опосредованном механизме повреждений нервной системы при STEC-ГУС. В 75% случаях поражение ЦНС сопровождается отеком мозга, развивающимся на фоне общего отека, артериальной гипертензии, в ряде случаев - гипонатриемии. Поражение стенки кишечника при гемоколите может быть обусловлено не только непосредственным воздействием патогенного микроорганизма, но и ТМА в стенке кишечника вплоть до развития язвенного поражения и перфорации толстой кишки. В дальнейшем течение и прогноз тГУС определяется выраженностью повреждений пораженных органов. Было продемонстрировано более легкое течение ГУС, протекающее с неолигурической ОПН

Рисунок №1 Патогенез гемолитико-уремического синдрома.



Классификация:

Отчетливое различие в прогнозе и тактике лечения позволило разделить ГУС на:

1. постдиарейный (D+), или типичный (90-95%)
2. протекающий без предшествующей кишечной инфекции, (D-), или атипичный (5-10%).

В настоящее время более точным является деление ГУС на:

- 1) Shiga-like toxin-ассоциированный ГУС (Stx-ГУС), когда причина болезни — *E. coli*, продуцирующая Shiga-like toxin (Stx)
- 2) не Stx-ассоциированный ГУС (ire-Stx-ГУС).

Клиническая классификация ГУС основана на определении тяжести синдрома [Kaplan B.S. et al., 1971]:

I. Легкая форма:

А. Триада симптомов (анемия, тромбоцитопения, азотемия).

В. Указанная триада, осложненная судорожным синдромом или артериальной гипертензией.

II. Тяжелая форма:

А. Триада в сочетании с анурией длительностью более суток.

В. Указанная триада при наличии анурии в сочетании с АГ и/или судорожным синдромом.

В 2006 г. Европейская педиатрическая исследовательская группа по ГУС представила обзор, где предлагается новый вариант классификация ГУС согласно этиологической структуре.

Классификация ГУС (этиология установлена):

1. Инфекционнообусловленный:

а) шига- и веротоксин продуцирующие бактерии: enterohemorrhagic *E. coli* (ЕНЕС), *Shigella dysenteriae* type 1, *Citrobacter*,

б) *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующий нейраминидазу и Т-антиген;

в) другие инфекции.

2. Нарушение регуляции комплемента:

а) генетические нарушения регуляции комплемента;

б) приобретенные нарушения регуляции комплемента.

3. Дефицит протеазы фактора фон Виллебрандта, ADAMTS-

13: а) генетические нарушения ADAMTS-13;

б) приобретенный дефицит ADAMTS-13 (аутоиммунный, индуцированный лекарствами).

4. Дефектный метаболизм кобаламина.

5. Лекарственно-индуцированный.

Клинически ассоциированный ГУС: этиология неизвестна:

1. ВИЧ.

2. Злокачественные опухоли, химиотерапия рака, ионизирующая радиация.

3. Ингибиторы кальциневрина и трансплантация.

4. Беременность, HELLP-синдром и оральные контрацептивы.

5. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром.

6. Гломерулопатии.

7. Семейный, не включенный в часть 1.

8. Неклассифицируемый.

Клиническая картина:

В течение тГУС выделяют продромальную фазу и период развернутой клинической картины. Продрома характеризуется диареей, рвотой абдоминальным синдромом. Через 1-2 дня в 70% случаев развивается гемоколит. Согласно данным R.C. Rahman et al. (2012), у пациентов с гемоколитом в продроме ГУС отмечается большая продолжительность анурии и частое развитие неврологической симптоматики, более высокий уровень летальности.

тГУС манифестирует через 2-14 дней (в среднем на 6-й день) от начала диареи. Характерно ухудшение общего состояния ребенка, нарастание вялости, возникновение бледности и иктеричности кожи, пастозности век и голеней.

Возможен геморрагический синдром, проявляющийся петехиальной сыпью, экхимозами, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями.

Для типичного ГУС характерно быстрое развитие олигурии или анурии, возможно изменение цвета мочи за счет гематурии и/или гемоглобинурии.

Как правило, на фоне энтеральных потерь анурия диагностируется поздно. При отсутствии адекватного контроля регидратации возникает гипергидратация: периферические отеки, артериальная гипертензия, возможен отек легких с одышкой, хрипами в легких при аускультации,

гипоксемией. Возможно прогрессирующее усугубление дыхательной недостаточности вплоть до возникновения потребности в ИВЛ.

Поскольку анурия диагностируется с опозданием, пациенты легко становятся гипергидратированными, поэтому первыми проявлениями ГУС могут быть гипонатремия и гиперволемиа с артериальной гипертензией. В других случаях отмечается обезвоженность из-за диареи и рвоты. Важно отметить, что при восстановлении диуреза отмечается второй подъем артериального давления, связанный с повышенной выработкой ренина. Перегрузка объемом, электролитные нарушения, токсический миокардит при ОПН и кардиальная ТМА служат причиной сердечной недостаточности у части пациентов в остром периоде тГУС. Основные клинические нарушения гемодинамики проявляются тахикардией, приглушением сердечных тонов, увеличением границ сердца, в ряде случаев развитием сердечной недостаточности.

К экстраренальным проявлениям относятся (табл.1): поражение ЦНС, ЖКТ, печени, поджелудочной железы, сердечно-сосудистой системы.

Табл.1 Экстраренальные проявления тГУС.

Поражение поджелудочной железы	ЦНС	ЖКТ	ССС
1.некротизирующий панкреатит 2.транзиторного или перманентного инсулинозависимый сахарный диабет	1. фокальные или генерализованные судороги 2. стридор 3. нарушение сознания 4. возможные гемипарезия или гемиплегия 5. корковая слепота 6. кома 7. децеребрация с вовлечением ствола головного мозга	1.тяжелый геморрагическим колитом с постоянной меленой болями в животе 2.рвота 3.частичная непроходимость 4.реже наблюдается токсический мегаколон 4.инвагинация 5.перфорация толстой кишки или 6.выраженный некроз, вторичный стеноз толстой кишки	1.ишемия миокарда 2.сердечная недостаточность 3.аритмии 4.миокардит

Диагностика:

Лабораторная диагностика	
Общий анализ крови	Анемия, тромбоцитопения ($<150.000/\text{мм}^3$), шизоциты
Биохимический анализ крови	Креатинин, мочеви́на, повышение лактатдегидрогеназа (ЛДГ), билирубин (гипербилирубинемия за счет повышения непрямой фракции), трансаминазы, электролиты
Реакция Кумбса	
*Посев кала	Выявления культуры STEC (на среду Mac Conkey для E.coli O157:H7)
*ПЦРкала/ректального мазка	Определение шига-токсина
С3 и С4 компоненты комплемента	для исключения аГУС

*Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации больного в стационар до начала антибактериальной терапии

Лечение:

Основные принципы лечения:

1. коррекция анемии
2. нутриционная поддержка
3. коррекция волевических расстройств
4. коррекция артериальной гипертензии
5. коррекция электролитного баланса
6. коррекция КЩС
7. коррекция гипоксии и энцефалопатии, судорожного синдрома.

Коррекция анемии. Переливание крови: эритроцитарную массу вводят при уровне гемоглобина ниже 70 г/л. С целью предотвращения анти-НЛА иммунизации рекомендуется трансфузию проводить через специальные фильтры (задерживающие лейкоциты и тромбоциты). При отсутствии серьезных кровотечений и показаний к инвазивным мероприятиям (установление центрального или перитонеального катетера, абдоминальные

хирургические вмешательства) нет необходимости во введении тромбоцитарной массы. Более того, введение тромбоцитов может усугубить процесс тромбообразования.

Нутриционная поддержка. Питание, также как и воду, и электролиты лучше обеспечивать перорально, при необходимости через желудочный зонд. Количество калорий и белка должно составить 100 % от рекомендованной суточной потребности. Необходимость в парентеральном питании возникает в случае продолжающихся рвоты, диареи и симптомов колита.

Коррекция электролитного баланса. Необходим расчет жидкости с ее ограничением при гипергидратации, и наоборот, с компенсацией потерь со стулом, рвотой и сохраненном диурезе, так как дегидратация может усугубить ишемическое повреждение почек и других органов.

Попытки применения высоких доз фуросемида (2-5 мг/кг) редко позволяют достичь эффекта, равно как и гипотензивная терапия периферическими вазодилататорами, поэтому предпочтение отдается диализу, особенно при наличии выраженной гиперкалиемии и метаболического ацидоза, коррекция которых введением растворов бикарбоната и глюкозы может усугубить гипергидратацию.

Диализ: необходимость диализа определяется в первую очередь наличием или отсутствием олигурии. Диализ желательно начать до развития осложнений острой почечной недостаточности.

Специфическая терапия

Нет доказанного варианта терапии, способного повлиять на течение Д+ ГУС. Гепарин, тромболитики и антиагреганты, стероиды и свежезамороженная плазма не имеют существенного эффекта. В тяжелых случаях, особенно при поражении ЦНС, проводят заменное переливание плазмы. Целью является удаление факторов свертывания и тромбообразования и замещения с помощью введения СЗП потенциально полезных веществ, главным образом антитромбинов.

Показаниями к плазмообмену у детей с типичным ГУС являются:

- неврологические нарушения
- данные УЗИ, свидетельствующие об угрозе кортикального некроза
- анурия более 15 суток

Абсолютными противопоказаниями к ПО являются: нестабильная гемодинамика, сердечная недостаточность, инфузия симпатомиметиков в массивной дозе (допамин более 20 мкг/кг/мин.), профузное кровотечение любой локализации, церебральный инсульт в острой стадии, отек легких.
Относительными противопоказаниями к ПО являются: период новорожденности, анемия при содержании эритроцитов менее $3,0 \times 10^{12}/\text{мл}$, гемоглобина 75–90 г/л, гипофибриногенемия (уровень фибриногена менее 2,0

г/л), гипопроотеинемия (содержание общего белка в крови менее 55 г/л), некорригированная гиповолемия.

Проведение плазмообменов в ранние сроки от дебюта заболевания приводят к снижению уровня лабораторных маркеров гемолиза и воспаления после процедуры, но не сокращает сроки нормализации картины крови, но способствует сокращению сроков анурии.

Плазмообмен у детей проводят с объемом эксфузии 60-75 мл/кг/с с замещением адекватным объемом СЗП (1,5 ОЦП).

Плазмообмен проводится под непрерывным введением НФГ: болюс 100 Ед /кг поддерживающая доза – 20 Ед/кг в час. Замещение – 5% альбумин + физиологический раствор + СЗП.

При артериальной гипертензии применяются препараты представленные в таблице 3.

Табл.3 Основные препараты, применяемые в детской практике, при артериальной гипертензии

Фарм.группа	Препарат	Доза	Кратность приема
Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента	Каптоприл	От 0,3-0,5 мг/кг/24 часа до 6 мг/кг/24 часа	3 раза в день
	Эналаприл	От 0,08 мг/кг/24 часа до 0,6 мг/кг/24 часа (max 40 мг в день)	1-2 раза в день
	Беназеприл	От 0,2 мг/кг/24 часа до 0,6 мг/кг/24 часа (max 40 мг в день)	1 раз в день
	Фозиноприл	Дети > 50 кг. Нач. доза 5-10 мг, max - 40 мг/24 часа	1 раз в день
	Лизиноприл	От 0,07 мг/кг/24 часа до 0,6 мг/кг/24 часа (max 40 мг в день)	1 раз в день
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан	От 0,7 мг/кг/24 часа до 1,4 мг/кг/24 часа (max 100 мг в день)	1 раз в день
	Ирбесартан	6-12 лет: 75-150 мг/24 часа; ≥ 13 лет: 150-300 мг/24 часа	1 раз в день
	Валсартан	40-80 мг в день	1 раз в день
Блокаторы кальциевых каналов: дигидропиридиновые	Нифедипин	0,25-2мг/кг/24 часа	3-4 раза в день
	Амлодипин	6-17 лет: 2,5-5 мг/24 часа	1 раз в день
	Фелодипин	2,5-10 мг/24 часа	1 раз в день
	Исрадипин	От 0,15-0,2 мг/кг/24 часа до 0,8 мг/кг/24 часа (max 20 мг в день)	1 раз в день
	Верапамил	До 80 мг/24 часа	3-4 раза в день
	Дилтиазем	Подростки: до 180 мг/24 часа	2-3 раза в день
β-блокаторы	Атенолол	От 0,5-1 мг/кг/24 часа до 2 мг/кг/24 часа (max 100 мг в день)	1-2 раза в день
	Бисопролол	От 2,5 до 10 мг/24 часа	1 раз в день
	Метопролол	От 1-2 мг/кг/24 часа до 6 мг/кг/24 часа (max 200 мг в день)	2 раза в день
	Пропранолол	От 1-2 мг/кг/24 часа до 4 мг/кг/24 часа (max 640 мг в день)	2-3 раза в день
Диуретики	Фуросемид	0,5-2 мг/кг/24 часа	1-2 раза в день
	гидрохлортиазид	От 1 до 3 мг/кг/24 часа (max 50 мг в день)	1 раз в день
βα -блокаторы	Лабеталол	От 1 до 3 мг/кг/24 часа	2 раза в день
Центральные α-агонисты	Клонидин	Дети > 12 лет: 0,2 -2,4 мг/24 часа	2 раза в день
Периферические α-антагонисты	Доксазозин	1-4 мг/24 часа	1 раз в день
	Празозин	0,05-0,1 мг/кг/24 часа	3 раза в день

Вазодилататоры	Гидралазин	От 0,75 до 7,5 мг/кг/24 часа (max 200 мг в день)	4 раза в день
	миноксидил	Дети < 12 лет: 0,2 мг/кг/24 часа (max 20 мг); Дети > 12 лет: от 5 до 100 мг 24 часа	1-3 раза в день

Назначение ИАПФ противопоказано при снижении рСКФ от 30 и ниже мл/мин/1,72м².

Прогноз: В целом, прогноз для детей, получавших поддерживающую терапию хороший, за исключением небольшого процента, у которых остаются последствия инсультов или выраженная почечная

недостаточность.

Тем не менее, большое количество число пациентов, в последующем, могут иметь постоянные симптомы, свидетельствующие о поражении почек, такие как повышенное артериальное давление, протеинурия или умеренное снижение показателей клубочковой фильтрации.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению типичного гемолитико-уремического синдрома. / Козловская Н.Л., Эмирова Х.М., Панкратенко Т.Е. [и др.] - Научное общество нефрологов России – 2014г
2. Баранов А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. / Министерство Здравоохранение РФ - 2015г.
3. Шпикалова И.Ю. Панкратенко Т.Е. Эмирова Х.М. Зверев Д.В. Толстова Е.М. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико- уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы) Нефрология и диализ, 2014 ; 16(3): 328-338
4. Andre A. Kaplan, MD; Carla M. Nester, MD, MSA; Kenneth Lieberman, MD; Christoph Licht, MD/ Understanding of hemolytic-uremic syndrome: diagnosis and treatment/ an infectious diseases physician, clinical pharmacologist-2014
5. Grisar S. / Management of hemolytic-uremic syndrome in children // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease, 2014