Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра детских болезней с курсом ПО

Реферат

На тему:

Гемолитико-уремический синдром у детей

Подготовила: ординатор

Высотина Ю.Н.

Красноярск 2018

Оглавление

1. Определение
2. Этиология и патогенез
3. Эпидемиология
4. Кодирование по МКБ-10
5. Классификация
6. Примеры диагнозов
7. Диагностика
8. Жалобы и анамнез
9. Физикальное обследование
10. Дифференциальная диагностика
11. Лечение
12. Профилактика и диспансерное наблюдение
13. Мониторинг состояния (ведение пациентов)
14. Исходы и прогноз
15. Использованная литература

Определение

Гемолитико - уремический синдром (ГУС) является одной из ведущих причин развития острой почечной недостаточности (ОПН) у детей. Он характеризуется триадой признаков: Кумбс-негативной гемолитической анемией с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), тромбоцитопенией и 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.

Типичный (пост-диарейный, Д+ГУС, STEC-) ГУС – ТМА, опосредованная повреждающим эндотелий действием шига-токсина кишечной палочки (STEC – шигатоксин продуцирующая *E. coli*), с преимущественным поражением почек и развитием ОПН. Общеизвестного определения атипичного ГУС (аГУС) не существует. Одно из имеющихся гласит, что аГУС это ГУС без сопутствующей болезни. Под сопутствующей болезнью понимают гемоколит, вызванный STEC-инфекцией, пневмококковую пневмонию, системную красную волчанку, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), наследственные нарушения обмена кобаламина, нежелательное токсическое воздействие лекарств на эндотелий и другие патологические состояния, способные вызвать ТМА.

В более узком и традиционном понимании аГУС это ГУС, опосредованный дисфункцией системы регуляции комплемента с неконтролируемой активацией его альтернативного пути.

Этиология и патогенез

ГУС представляет собой серьезную терапевтическую проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин ОПН с потенциальной трансформацией в терминальную хроническую почечную недостаточность (тХПН) в различные сроки от начала заболевания. Несмотря на то, что наиболее распространена STEC-ассоциированная форма ГУС с типичным диарейным синдромом, требуется тщательное подтверждение инфекционной этиологии для того, чтобы своевременно исключить атипичный ГУС и ГУС, связанный с пневмококковой инфекцией.

Типичный ГУС

В отношении STEC-ГУС (типичного) рекомендуется адекватная симптоматическая терапия со своевременным подключением диализа при необходимости. Прогноз при этом в основном зависит от продолжительности анурического периода и сопутствующих повреждений центральной нервной системы (ЦНС).

STEC-инфекция обнаруживается приблизительно в 85 % случаев Д+ГУС с помощью посева стула или ректального мазка в питательную среду Mac Conkey с сорбитолом. Наиболее часто встречающимся серотипом является O157:H7 (реже O111, O103, O121 и др.). Другими вариантами диагностики STEC инфекции являются выявление гена шигатоксина в стуле методом ПЦР, или, реже, определение IgM антител к липополисахариду наиболее часто встречающихся серогрупп микроорганизма в сыворотке крови. Резервуаром инфекции является кишечник и фекалии крупного рогатого скота. Возможными переносчиками могут быть также овцы, козы, лошади, олени, кошки, собаки, птицы и мухи. Человек заражается при употреблении полусырой рубленой говядины, непастеризованного некипяченого молока, сыра, фруктов, соков, овощей, зараженной воды из колодца и водоемов и при неисправности водопровода. Прямой контакт детей с животными или их испражнениями и передача от человека к человеку являются другими важными источниками заражения. Д+ГУС может быть спорадическим, либо, в случае заражения из одного и того же источника, манифестировать с промежутком в несколько дней или недель у сибсов. Часто члены семьи имеют STEC диарею без развития ГУС.

Эпидемии диареи или геморрагического колита в результате инфицирования STEC из единого источника, охватившие сотни людей, отмечены в различных странах. Из них 10-20 % развили ГУС.

Патогенетическая связь между кишечной контаминацией STEC и ГУС не полностью ясна. Микроорганизм прикрепляется к ворсинкам слизистой толстой кишки и выделяет шигатоксин. Остается неясным, каким образом шигатоксин перемещается из кишечника к своей цели - эндотелиальным клеткам сосудов. Транспортёрами шигатоксина могут быть полинуклеарные нейтрофилы, моноциты или тромбоциты. Он прикрепляется к своему рецептору (глоботриаосилцерамиду, Gb3) на сосудистых эндотелиальных клетках почек, ЦНС и других органов. После связывания с Gb3, активная часть шигатоксина проникает в клетку, подавляя синтез белков, что в свою очередь приводит к смерти клеток эндотелия. Шигатоксин индуцирует также местную продукцию цитокинов, которые запускают каскад воспалительных и прокоагуляционных событий.

Атипичный ГУС

аГУС чаще всего имеет в основе генные мутации, приводящие к дисфункции каскада комплемента с неконтролируемой активацией альтернативного пути. При общем неблагоприятном прогнозе этой склонной к рецидивированию формы, перспективным является лечение экулизумабом, блокирующим терминальные компоненты каскада комплемента.

Система комплемента является основным фактором защиты от микроорганизмов. При нормальной регуляции активация комплемента специфически направлена на поверхность микроба, однако подавляется на поверхности клеток хозяина.

При активации комплемента образуется конвертаза C3bBb, которая приводит к превращению C3 в C3b. В результате происходит отложение C3b на поверхности микробов (опсонизация), и формирование мембраноатакующего комплекса (МАК или C5b9), который приводит к лизису микробной клетки. На поверхности клеток хозяина этот процесс строго контролируется белками-регуляторами, к которым относятся: комплементарный фактор H (CFH), фактор I (CFI) и CD46 или MCP (мембранный кофакторный протеин, не циркулирующий протеин, закрепленный на поверхности клеток). Эти 3 фактора, действуя сообща, предотвращают активацию и депозицию C3b на клетках. Мутации этих белков приводят к утрате защиты эндотелиальных клеток от повреждения конечными продуктами активации альтернативного пути комплемента. Иными словами, нарушается процесс подавления избыточной активности системы комплемента, что приводит к реализации повреждающего действия конечных продуктов его альтернативного пути на клетки эндотелия с развитием ТМА.

аГУС ассоциируется с мутациями CFH у 20-25 % пациентов, MCP у ≈15 % и CFI у ≈10 %. Мутации фактора В (CFB) встречаются крайне редко (1 %), в то время как мутации C3 фракции комплемента встречаются у 10% пациентов. Редкими являются мутации гена тромбомодулина (TNBD). Приблизительно 10% детей имеют сочетанные мутации. В дополнение, 10% детей имеют приобретенный функциональный дефицит CFH в связи с наличием анти-CFH антител. Только 30 % аГУС сегодня не находят должного объяснения с позиций молекулярной генетики.

Провоцирующие факторы. Некоторые инфекции (верхних дыхательных путей, лихорадка, гастроэнтериты) запускают первый эпизод ГУС и рецидивы независимо от генетического варианта у 2/3 пациентов. Диарея провоцирует аГУС у 1/3 пациентов, что иногда затрудняет дифференциацию с Д+ ГУС (типичным).

Семейный или спорадический аГУС носит семейный характер (сibsы, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание) у приблизительно 25% больных. Неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Лишь половина носителей мутации в семье в течение жизни имеют манифестацию заболевания.

Эпидемиология Типичный ГУС

Д+ГУС, как следствие STEC инфекции, является наиболее частой формой ГУС у детей. Отмечается в основном в возрасте до 3 лет и редко - до 6 мес. Частота составляет приблизительно 2-3 случая на 10000 детей до 3 лет.

Атипичный ГУС

Атипичный вариант составляет 5-10% от всех случаев ГУС у детей и в основном является следствием нарушения регуляции системы комплемента. Отдельные редкие случаи у младенцев являются результатом наследственной аномалии внутриклеточного метаболизма кобаламина (витамин В12) (метилмалоновая ацидемия). По данным различных исследований распространенность аГУС колеблется от 1 до 7 случаев на 1 млн. населения.

Кодирование по МКБ-10

D59.3 - Гемолитико-уремический синдром

Классификация

Единой классификации ГУС не существует. Традиционно выделяют:

- Типичный, ассоциированный с диареей, вызванной STEC-инфекцией ГУС
- Ассоциированный с пневмококковой инфекцией штаммами, продуцирующими нейраминидазу ГУС
- Атипичный ГУС, связанный с дисфункцией каскада комплемента.

Помимо этого выделяют варианты ГУС/ТМА, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией, нарушениями обмена кобаламина, системной красной волчанке, беременности (HELLP-синдром), применении ингибиторов кальцинейрина (циклоспорин, такролимус), злокачественных новообразованиях.

Примеры диагнозов

- о Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с диареей (STEC-ГУС). Острая почечная недостаточность. Стадия анурии. Перитонеальный диализ.
- о Гемолитико-уремический синдром. Атипичный вариант (мутация гена CFH p.His272Tyr). Рецидив тромботической микроангиопатии. Хроническая болезнь почек III стадия. Сопутствующий: Вторичная энцефалопатия с судорожным синдромом.

Диагностика

Крайне необходимо своевременное подтверждение факта STEC-инфекции и определение основных признаков ТМА, показателей азотемии, электролитов и основных витальных параметров.

Жалобы и анамнез

- При опросе пациента рекомендуется обратить внимание на анамнестические указания на предшествующий эпизод жидкого стула с примесью крови с последующим развитием слабости, анорексии, рвоты, резкой бледности, иногда – с элементами кожных геморрагий, уменьшение объема мочи, симптомы интоксикации, связанные с ОПН, отечность, иногда – макрогематурия. Жалобы при атипичном ГУС могут носить рецидивирующий характер.
(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)

Физикальное обследование

- Наряду со стандартным физикальным осмотром рекомендуется измерение артериального давления, оценка состояния дыхательной функции и гипергидратации для исключения острой левожелудочковой недостаточности. Визуальная оценка мочи (при ее наличии) на предмет макрогематурии.
(Сила рекомендации 2, уровень достоверности доказательств С)

2.3 Лабораторная диагностика

- Для подтверждения типичного ГУС рекомендуется проведение следующих основных исследований:
 - о Общий анализ крови – анемия, тромбоцитопения, обнаружение шизоцитов в мазке;

- о Биохимический анализ крови – креатинин, мочеви́на, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), билирубин, трансаминазы, электролиты;
 - о Реакция Кумбса (прямая);
 - о С3 и С4 компоненты комплемента для исключения аГУС.
- (Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)
- Рекомендуется бактериологическое и/или серологическое исследование кала для выявления STEC-инфекции.

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А)

Комментарий: поскольку единственным отличием, позволяющим заподозрить аГУС, является отсутствие гемоколита в продроме заболевания, а в ряде случаев диарея может оказаться «просмотренной», и напротив, оказаться провоцирующим фактором манифестации аГУС, всем пациентам показан комплекс исследований, рекомендованных при STEC-ГУС.. Дополнительные исследования выполняются в рамках дифференциальной диагностики иных причин ТМА

• При подозрении на атипичный ГУС рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций генов белков-регуляторов комплемента (при наличии возможности выполнения данного исследования).

Инструментальная диагностика

- Рекомендуются рентгенография, ультразвуковое исследование, электрокардиография – по показаниям, а также электроэнцефалография при поражении ЦНС.
- Рентгеноурологическое исследование не рекомендуется.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика типичного ГУС

Типичный ГУС необходимо дифференцировать со следующими заболеваниями:
Гемолитические анемии;

Быстропрогрессирующий нефрит при системной красной волчанке;

Острый тубулоинтерстициальный нефрит.

Дифференциальная диагностика аГУС

Исходя из определения аГУС, для постановки его диагноза у ребенка должны быть исключены прочие причины развития ТМА, в первую очередь – Д+ГУС. В ряде случаев в дебюте аГУС также отмечается диарея, поэтому необходимо своевременное исключение STEC-инфекции, равно как и инфекции *Streptococcus pneumoniae* [3, 12, 16]. Помимо этого следует исключить системную красную волчанку, ВИЧ-инфекцию, инфекцию вирусом H1N1, предшествующую злокачественную гипертонию, HELLP-синдром у рожениц, прием лекарств (циклоспорин А), метилмалоновую ацидурию как возможные причины ТМА.

Особое внимание следует уделить исключению ТТП. Необходимо исследование фактора ADAMTS 13, ответственного за инактивацию фактора Виллебранда у всех больных с картиной ТМА, выраженный дефицит которого ($ADAMTS\ 13 < 5\ %$ от нормы) приводит к определенной форме ТТП. Клинически ТТП и ГУС имеют много сходного. У детей ТТП чаще носит врожденный характер и связи с наследственным полным дефицитом ADAMTS 13. Приобретенные формы в результате наличия анти antiADAMTS 13 антител, у детей встречается исключительно редко. Для ТТП характерно превалирование неврологической симптоматики при умеренном нарушении функции почек.

Рекомендуется исследование уровня антител к CFH, повышенного при антитело-опосредованной форме аГУС.

Поскольку многие мутации скорее ведут к нарушению функции белков системы комплемента, нежели к изменению их плазматической концентрации, уровень CFH, CFI, C3 и CFB может оставаться нормальным даже при наличии мутаций. Сам же

молекулярно-генетический анализ требует значительного времени и получение его результатов в острой фазе заболевания практически нереально. Вместе с тем, он крайне желателен в процессе наблюдения за больными для определения стратегии их долгосрочной терапии.

Лечение

Консервативное лечение

Типичный ГУС

- Рекомендуется обязательное проведение расчета 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.

Комментарий: признаками гипергидратации могут быть увеличение массы тела, артериальная гипертензия, отеки, гипонатремия.

- Применение высоких доз фуросемида (2-5 мг/кг) и гипотензивная терапия периферическими вазодилататорами не рекомендуются для широкого применения, так как редко позволяют достичь эффекта, поэтому предпочтение рекомендуется отдавать диализу, особенно при наличии выраженной гиперкалиемии и метаболического ацидоза, коррекция которых введением растворов бикарбоната и глюкозы может усугубить гипергидратацию.

- Питание, также как и воду, и электролиты рекомендуется обеспечивать перорально, при необходимости через желудочный зонд.

Комментарий: количество калорий и белка должно составить 100 % от рекомендованной суточной потребности. Необходимость в парентеральном питании возникает в случае продолжающихся рвоты, диареи и симптомов колита

- Эритроцитарную массу рекомендовано вводить при уровне гемоглобина ниже 70 г/л.

Комментарий: С целью предотвращения анти-НLA 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.

- Необходимость диализа рекомендуется определять, в первую очередь, наличием или отсутствием олигурии.

Комментарий: диализ (обычно перитонеальный с помощью катетера Tenckhoff) желательно начать до развития осложнений ОПН.

- Детям даже с умеренными неврологическими симптомами рекомендовано пристальное наблюдение и частые исследования, нередко в отделении интенсивной терапии, так как ухудшение может развиваться стремительно.

- Для обеспечения своевременного оперативного вмешательства при перфорации/некрозе кишечника или вторичном стенозе, в ведении пациента рекомендовано участие хирурга.

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств C)

- При наличии сахарного диабета рекомендуется инсулинотерапия. У детей с кардиоমেгалией и сердечной недостаточностью рекомендуется тщательный мониторинг сердечной деятельности.

- При типичном ГУС в тяжелых случаях, особенно при поражении ЦНС, рекомендуется проводить заменное переливание плазмы (ЗПП). Целью является

удаление факторов свертывания и тромбообразования и замещения с помощью введения свежзамороженной плазмы (СЗП) потенциально полезных веществ,

главным образом антитромбинов.

Комментарий: нет доказанного варианта терапии, способного повлиять на течение Д+ГУС. Гепарин, тромболитики и антиагреганты, стероиды и СЗП не имеют существенного эффекта.

Атипичный ГУС

• Рекомендовано назначение мембранного плазмафереза с объемом замещения 50-60 мл на кг массы тела как предпочтительный метод. Альтернативный вариант – инфузии СЗП в объеме 10-20 мл/кг.

Комментарий: введение СЗП долгое время оставалось первой линией терапии. Тем не менее, ее эффективность по данным ретроспективных исследований не предотвращает развитие терминальной ХПН. СЗП является источником нормальных CFH, CFI, C3 и CFB, а также большого количества других функциональных белков. С помощью плазмаобменов удаляются мутантные CFH, CFI, C3, CFB и анти-CFH антитела. Предварительное удаление плазмы при ЗПП предотвращает гиперволемию и риск развития сердечной недостаточности в результате введения большого количества СЗП.

Плазматерапия эффективна в наибольшей степени при мутациях CFH. При мутациях MCP эффективность плазматерапии практически отсутствует, так как кодируемый белок экспрессируется на клеточных мембранах, то есть в твердой фазе, а не в циркуляции.

• Рекомендовано назначение терапии экулизумабом (АТХ: L04AA25) при атипичном ГУС.

Комментарий: терапевтический подход к аГУС был радикально усовершенствован с открытием и внедрением в клиническую практику экулизумаба, гуманизованного моноклонального антитела к C5-фракции терминальной стадии каскада комплемента. Экулизумаб предотвращает расщепление C5, ведущее к образованию провоспалительного C5a и протромботического C5b-9 компонентов, тем самым устраняя их патогенное действие. К настоящему моменту опубликованы результаты лечения экулизумабом более 189 пациентов с аГУС и препарат одобрен во многих странах, в том числе и в России.

Режим дозирования для детей представлен в таблице 4.

Таблица 4.

Дозирование экулизумаба у детей.

Вес пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥40 кг	900 мг 1 раз в неделю x 4	1200 мг на 5-ой неделе; затем 1200 мг каждые 2 недели
30 - <40 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	900 мг на 3-ой неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 - <30 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	600 мг на 3-ой неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 - <20 кг	600 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-ой неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 - <10 кг	300 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-ой неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

Дополнительное введение препарата рекомендуется при сочетанном применении плазмафереза, так как последний удаляет часть препарата из циркуляции. С учетом единичных сообщений о риске развития менингококкового менингита на фоне применения экулизумаба рекомендуется предварительная вакцинация и/или профилактическое применение антибиотиков.

В опубликованных результатах контролируемых исследований продемонстрирована быстрая ликвидация активности гемолиза (в среднем за 7-14

дней) и признаков активной ТМА у 88% больных с продолжительностью гематологической ремиссии на протяжении всего курса лечения у большинства пациентов. Отмечено повышение СКФ в среднем на 32 мл/мин/1,73 м² от исходной с наибольшей выраженностью при раннем начале лечения. У детей повышение СКФ было более выраженным (64 мл/мин/1,73 м²). В ряде случаев наблюдали медленное улучшение почечной функции на протяжении 2 лет. Большинство пациентов избавились от потребности в диализе.

При сравнении групп больных, получавших и не получавших экулизумаб отмечена достоверная разница в проценте достигших тХПН к году наблюдения (25% и 63% соответственно).

При патогенетической обоснованности пожизненной терапии у носителей мутаций генов системы комплемента, длительность терапии экулизумабом остается дискутабельной. В единичном сообщении об отмене экулизумаба у 10 взрослых больных у троих отмечены рецидивы ТМА с прогрессирующим снижением почечной функции.

- При вариантах аГУС, опосредованных антителами к СФН, помимо терапии экулизумабом, эффективность которой подтверждена, рекомендовано рассмотреть использование иммуносупрессивной терапии.

Комментарии: описаны положительные результаты в отношении гематологических изменений и показателей функции почек на фоне применения пульсовых введений циклофосфида в дозе 0,5 г/1,73м², кортикостероидов и ритуксимаба. Положительная клиническая динамика сопровождалась снижением титра антител к СФН. Для поддерживающей терапии наряду с кортикостероидами применялся микофенолата мофетил.

Хирургическое лечение Типичный ГУС

- Трансплантация почки рекомендуется как вид заместительной почечной терапии у пациентов с тХПН в исходе ГУС.

Комментарий: риск развития возвратного Д+ГУС после трансплантации почки отсутствует. Необходимо обсудить возможность трансплантации от живого родственного донора. Циклоспорин не противопоказан. На основании анализа течения заболевания должен быть исключен атипичный ГУС, при необходимости путем молекулярно-генетического исследования.

Атипичный ГУС

- Трансплантация почки рекомендована как вид заместительной почечной терапии у пациентов с терминальной ХПН в исходе аГУС.

Комментарии: среди детей с потребностью в трансплантации почки, возникшей в исходе перенесенного ГУС доля больных с атипичным вариантом может достигать половины. Риск возврата аГУС сразу после трансплантации чрезвычайно высок у пациентов с мутациями СФН (~ 80 %), СFI и С3 (> 50 %). Трансплантация проведена всего 3 пациентам с мутацией СFB, все потеряли почки в результате возвратного аГУС. Поскольку трансплантированная почка не содержит мутированного МСР белка, вероятность возврата аГУС при этих мутациях очень мала. Большинство больных при возврате аГУС теряют почки менее, чем через 1 год. Другой причиной потери почки у детей является тромбоз. Лишь у единичных пациентов удалось предотвратить возвратный аГУС путем проведения сеансов ЗПП до операции и в посттрансплантационном периоде. Более оптимистичные перспективы связаны с использованием экулизумаба в до- и послеоперационном периоде трансплантации. Имеются сообщения о 13 пациентах с потерей предыдущего трансплантата, у которых введение экулизумаба за несколько часов до пересадки и в течение 24 часов после нее с переходом далее на

стандартный режим лечения способствовало предотвращению отторжения и возврата ТМА.

Поскольку CFH, также как и CFI, CFB и C3 синтезируются в печени, комбинированную трансплантацию печени и почки, либо изолированную трансплантацию печени в случае сохранной функции почек можно рассматривать как вариант терапии. Однако, предварительные результаты показали, что данный метод уступает по эффективности применению экзулизумаба.

Реабилитация

Специфических методов реабилитации не существует. Реабилитационные меры направлены на остаточные симптоматические проявления (артериальная гипертензия, неврологические нарушения и т.д.)

Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика

Типичный ГУС

- Рекомендовано ознакомить родителей маленьких детей с правилами предотвращения контаминации STEC:
 - рубленая говядина должна быть хорошо прожарена до приобретения на разрезе серого цвета;
 - дети до 3 лет не должны употреблять непастеризованные продукты (молоко, сыр, фруктовые соки);
 - до приготовления пищи, особенно после манипуляций с рубленой говядиной, необходимо мыть руки;
 - дети, которые прикасались к крупному рогатому скоту и другим животным, должны вымыть руки и умыться после этого, а также перед едой;
 - для предотвращения контаминации мяса кишечным содержимым необходим контроль уоя скота. Важен надлежащий надзор и уход за системой водоснабжения. (Сила рекомендации 2, уровень доказательств В)

Комментарий: многочисленные исследования показали, что антибиотикотерапия в период диареи увеличивает риск развития ГУС, возможно в связи с освобождением шигатоксина в результате лизиса бактерий. Тем не менее, этот риск пока не доказан. Нет единого мнения в вопросе, необходимо ли назначать антибиотики, не вызывающие бактериальный лизис, такие как макролиды (азитромицин) сибсам пациентов со STEC позитивным ГУС.

Атипичный ГУС

- Рекомендована эрадикация хронических очагов аденоидной, тонзиллярной и зубной инфекции, поскольку большинство эпизодов аГУС запускаются с помощью инфекций.
- Рекомендовано проведение всех вакцинаций, включая противогриппозную.
- Комментарий: у отдельных больных рецидивы отмечены после вакцинаций. Тем не менее, польза последних существенно превалирует над риском.

Мониторинг состояния (ведение пациентов)

Типичный ГУС

Дети, перенесшие ГУС нуждаются в длительном последующем наблюдении, поскольку первичное почечное повреждение может вызвать стойкую протеинурию, снижение СКФ, артериальную гипертензию. Дважды в год рекомендуется контроль почечных функций (креатинин, расчетная СКФ), общий анализ крови с тромбоцитами. При достижении ХПН решение вопроса о ее посиндромной терапии и начале заместительной почечной терапии. Повторные госпитализации показаны в основном при прогрессировании почечной недостаточности.

Атипичный ГУС

аГУС с учетом тяжести заболевания и прогноза требует постоянного

наблюдения нефролога с привлечением специалистов различного профиля (неврологов, гастроэнтерологов, гематологов и др.). Пациенты, получающие регулярные инфузии экулизумаба раз в две недели, как правило, наблюдаются в том стационаре, где эти инфузии осуществляются. При стабильном состоянии пациента плановое введение экулизумаба возможно в условиях стационара / дневного стационара. При отсутствии терапии экулизумабом показано посещение специалиста 1 раз в два-три месяца. При рецидиве признаков ТМА (анемия, тромбоцитопения, ухудшение почечных функций и появление экстраренальной симптоматики) показана незамедлительная госпитализация.

Осложнения

- о тяжелый геморрагический колит;
- о токсический мегаколон;
- о инвагинация;
- о перфорация толстой кишки или выраженный некроз, вторичный стеноз толстой кишки;
- о некротизирующий панкреатит;
- о транзиторный или перманентный инсулинозависимый сахарный диабет.
- о сердечная недостаточность в результате гиперволемии и гипертензии;
- о ишемия миокарда с сердечной недостаточностью,
- о аритмии,
- о миокардит;
- о тампонада сердца;
- о инсульт;
- о ХПН.

Исходы и прогноз

Типичный ГУС

Смертность, в основном в результате поражения ЦНС, в 2000-е гг. составляла 1-5 %. В большинстве случаев в течение менее чем 1 - 2 недель исчезают гемолитическая анемия и тромбоцитопения, нормализуется диурез. Несмотря на это, в среднем в течение 4 месяцев катamnестического наблюдения приблизительно 10% детей достигают тХПН. ХПН иногда развивается уже в острой стадии после транзиторного частичного улучшения функции почек. В дополнение, у 25% детей отмечаются остаточные изменения почек: снижение клубочковой фильтрации 70 - 80 мл/мин/1,73 м², гипертензия или протеинурия. К факторам риска перманентного поражения почек в острой стадии относятся: необходимость в гемодиализе более 5 дней, длительность олигоанурии более 10 дней, количество полинуклеаров > 20 000 × 10⁹/л, поражение ЦНС, тяжелые кишечные осложнения. У большинства пациентов этой группы через 20 - 30 лет развивается тХПН.

Атипичный ГУС

В целом прогноз аГУС неблагоприятный. Смертность в острой стадии составляет 5-10 %. Приблизительно у 50 % пациентов развивается тХПН, чаще в течение 1 года от начала манифестации. Экстраренальные проявления, чаще поражение ЦНС (судороги, кома, ишемические очаги на МРТ) отмечаются не менее чем у 20% пациентов.

Рецидивы аГУС отмечаются при всех вариантах, чаще у пациентов с мутацией МСР. Провоцирующие инфекции при этой мутации сопровождаются острым гемолизом, тромбоцитопенией и ОПН в результате гемоглобинурии. В большинстве этих случаев функция почек полностью восстанавливается. Промежуток времени между рецидивами может колебаться от нескольких недель до многих лет.

Наиболее благоприятный прогноз отмечается при наличии МСР мутации, наиболее неблагоприятный - при CFH и сочетанных мутациях. Во французском исследовании смерть или тХПН в течение менее чем 1 года от начала заболевания отмечены у 60% с мутацией CFH, у 37% с мутацией CFI, у 33% с мутацией C3, у 60% с

комбинированными мутациями, у 32% в группе с неизвестной этиологией и 0% с мутацией МСР. У больных с анти-СФН антителами в случае раннего лечения плазмаобменами заболевание имеет благоприятное течение.

Список использованной литературы:

1. «Гемолитико-уремический синдром у детей», клинические рекомендации
2. ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ (Обзор литературы, часть 1), журнал «Медицинская панорама» №7, 2012г
3. ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ, О. А. Карпухина, Л. В. Крамарь, А. А. Арова, А. Б. Невинск, журнал ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ВЕСТНИК, №1 (57) 2015 Том 9.