

ПРОЕКТ
клинических рекомендаций
по диагностике и лечению
типичного гемолитико-уремического синдрома

Разработчик:
Научное общество нефрологов России

Рабочая группа:
Профессор, д.м.н. Козловская Н.Л.
Доцент, к.м.н Эмирова Х.М.
К.м.н. Панкратенко Т.Е.
К.м.н. Зверев Д.В.
К.м.н. Музуров А.Л.
К.м.н. Генералова Г.А.
К.м.н. Абасеева Т.Ю.

2014 г.

Сокращения:

АГ – артериальная гипертония

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

ГД – гемодиализ

ГУС – гемолитико-уремический синдром

тГУС – типичный гемолитико-уремический синдром

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИСЗП – инфузии свежезамороженной плазмы

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия

МАК – мембраноатакующий комплекс

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НФГ – нефракционированный гепарин

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПП – острое почечное повреждение

ПВВГДФ – продленная веновенозная гемодильтрация

ПД – перитонеальный диализ

ПО – плазмообмен

ПЦР – полимеразная цепная реакция

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СЗП – свежезамороженная плазма

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ЦНС – центральная нервная система

Оглавление:

1) Методика оценки рекомендаций.....	
2) Определение, эпидемиология.....	
3) Этиология, классификация.....	
4) Механизм развития	
5) Клиническая картина.....	
6) Принципы диагностики.....	
7) Дифференциальная диагностика.....	
8) Лечение.....	
9) Прогноз.....	
10) Литература.....	

МЕТОДОЛОГИЯ

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций *

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); «недифференцированный уровень» (табл. 1). Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющем у большинстве своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта

		принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	
«Недифференцированный уровень» “Not Graded”- NG	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2. Предикторные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
А	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым.
В	Умеренный	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него.
С	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
Д	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального.

Методы, используемые для формулировки рекомендаций: Консенсус экспертов.

Типичный ГУС представляет собой редкое, тяжелое заболевание, контролируемые проспективные исследования по оценке эффективности методов его лечения не проводились. Это затрудняет оценку уровня и силы предсказательности, в связи с чем в настоящих Рекомендациях отсутствуют их обозначения. В основном рекомендации по терапии типичного ГУС основаны на мнении экспертов.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

1.1. Определение

Типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС) – это острое заболевание, при котором на фоне инфекционно-обусловленной диареи в продромальном периоде развивается неиммунная микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), тромбоцитопения и острая почечная недостаточность (ОПН)

Комментарий

Типичный ГУС является классическим заболеванием из группы тромботических микроангиопатий (ТМА). В настоящее время ТМА рассматривают как клинкоморфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла.

Гистологически ТМА – это особый тип повреждения сосудов, представленный отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала и образованием тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин, что приводит к окклюзии просвета сосуда, вызывая развитие ишемии органов и тканей.

Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией, развивающейся вследствие потребления тромбоцитов в процессах распространенного тромбообразования, микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемией (механический гемолиз), лихорадкой и поражением различных органов, главным образом, почек и ЦНС. В случае тГУС развитие ТМА связано с повреждением эндотелия капилляров шига-токсином, который вырабатывают некоторые штаммы *E.coli* и *Sh. disenteriae*, в связи с чем в современной номенклатуре тГУС обозначается как STEC-ГУС (Shiga-Toxin продуцирующая *Esherihia Coli*)

1.2. Эпидемиология типичного ГУС

- тГУС составляет 90% случаев ГУС у детей и является самой частой причиной ОПН в детском возрасте. Чаще тГУС встречается у детей 6 мес - 5 лет, хотя заболеваемость тГУС может отмечаться в любом возрасте.
- Заболеваемость в мире составляет 0,2 – 8:100 000 населения (около 6:100 000 среди детей до 6 лет).
- Заболеваемость среди взрослых составляет 0,5 на 100000/год.
- В зависимости от региона заболеваемость тГУС значительно варьирует (в зависимости от числа сельского населения, особенностей водоснабжения и т.д.), достигая в эндемичных районах (Аргентине и Уругвае) значений 10,5:100000/год. В других областях частота встречаемости ГУС (на 100000/год) составляет: в Калифорнии 0,67; в Германии 0,7; в Австрии 0,4. Для тГУС чаще характерны эпидемические подъемы заболеваемости, но могут быть и спорадические случаи. В России вспышки ГУС регистрировались в Московском, Поволжском регионах, Омске, Иваново.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ

Типичный ГУС принадлежит к группе первичных ТМА.

Тромботические микроангиопатии классифицируют на первичные и вторичные. Первичные ТМА включают в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), типичный ГУС и атипичный ГУС (аГУС), этиология и патогенез которых установлены.

- **ТТП, обусловленная аномалиями ADAMTS-13** (активность менее 5%)
 - генетическими
 - приобретенными (аутоантитела, прием тиклопидина или клопидогреля)
- **ГУС, индуцированный инфекцией:**
 - **типичный ГУС = STEC-ГУС:** шига (STEC)- и веротоксин (VTEC)-продуцирующими бактериями - *энтерогеморагической E.coli*, штамм O 157:H7 и другие штаммы, а также *Shigella dysenteriae I muna*
 - *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующим нейраминидазу
- **Атипичный ГУС, обусловленный генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, приводящими к патологии системы комплемента:**
 - Мутациями генов регуляторных белков и компонентов комплемента CFH (фактор H), MCP(мембранный кофакторный протеин), CFI (фактор I), THBD (тромбомодулин), CFB (фактор B), и C3
 - Антителами к CFH

Наряду с первичными, существуют многочисленные вторичные ТМА, развитие которых связано с различными заболеваниями или состояниями. К ним относятся:

- **Беременность и роды:** преэклампсия-эклампсия, HELLP-синдром
- **Аутоиммунные заболевания:** системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия, антифосфолипидный синдром (АФС)
- **Злокачественные опухоли**
- **Инфекции:** ВИЧ, грипп H1N1
- **Другие заболевания:** злокачественная артериальная гипертензия, гломерулопатии
- **Метилмалоновая ацидурия с гомоцистеинурией**
- **Лекарственная терапия:** хинин, интерферон, ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, такролимус), ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус), противоопухолевые препараты (цисплатин, гемцитабин, митомицин, ингибиторы VEGFи тирозинкиназы – бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб), оральные контрацептивы, валациклавир
- **Ионизирующее излучение**

Трансплантация солидных органов и костного мозга

Этиологически тГУС связан с кишечной инфекцией шига-токсин-продуцирующими штаммами энтерогеморагической *E.coli* (STEC-ЕНЕС) или *S. dysenteriae*. Острая кишечная инфекция, вызванная этими штаммами бактерий, осложняется ГУС в 10-15% случаев (до 36% в случаях, когда применялись антибиотики). Заболеваемость ГУС в результате STEC-инфекции зависит от патогенности бактерий и для серотипа *O157:H7*

составляет 3-7% в случае спорадической заболеваемости и порядка 20% при эпидемической форме. Имеются различия в возрастном аспекте заболеваемости типичным ГУС. По данным проспективного исследования в США, при заражении STEC-инфекцией у детей до 5 лет ГУС развился в 12,9% случаев, 5 - 9,9 лет в 6,8% и у детей старше 10 лет - в 8% случаев.

Во время вспышки в Германии в 2011 г, обусловленной штаммом EHEC O104:H4 с уникальными энтероаггегативными свойствами, риск ГУС составил 25%. Из почти 1000 заболевших лишь 12% были детьми.

Энтероколит в продромальном периоде тГУС может быть вызван различными штаммами EHEC: чаще всего (45-80%) серотипом O157:H7, отличающимся от других штаммов неспособностью ферментировать сорбитол, а O26:H11/H-, O157:H-, O145:H28/H-, O103:H2/H- и O111:H8/H-.

Основным резервуаром для STEC-инфекции является крупный рогатый скот. Наиболее часто заражение происходит при употреблении зараженной воды из колодцев и водоемов, непастеризованного молока, сыра, фруктов, овощей и недостаточно термически обработанной говядины. Известно, что *E.coli* O157:H7 высокопатогенна и для заражения человека требуется менее 1000 микроорганизмов, но диарея при этом развивается лишь у 10% детей, подвергшихся ее воздействию. Основным фактором патогенности является шига-подобный токсин (Stx), который продуцирует также *Shigella dysenteriae* 1 типа. Выделяют два семейства Stx - Stx1 и Stx2. Показано, что *E. coli*, выделенная от больных ГУС, продуцирует либо оба токсина (Stx1 и Stx2), либо только Stx2. Гены Stx спонтанно реплицируются на очень низком уровне. Воздействие стимулирующих факторов - перекиси водорода, выделяемой нейтрофилами, антибиотиков – усиливают продукцию Stx. При выделении Stx происходит лизис бактериальной клетки. Показано, что в течение болезни штаммы *E.coli* могут потерять способность к выделению Stx, что приводит к ложноотрицательным результатам при поздней диагностике инфекции.

3. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТИПИЧНОГО ГУС

В основе патогенеза ГУС лежит повреждение эндотелия из-за воздействия Stx. 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

(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 способен 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 энтероаггративными 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 синдрома, 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 неолитурической ОПН.

4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- К факторам риска развития ГУС при STEC-инфекции относят возраст от 6 месяцев до 5 лет, женский пол, гемоколит, лихорадку, рвоту, лейкоцитоз, использование антибиотиков и антикинетиков в продромальный период. Адекватная парентеральная регидратация не предотвращает развитие ГУС, способствует более благоприятному течению болезни. (J.A.Ake et al. (2005)).
- В течение тГУС выделяют продромальную фазу и период развернутой клинической картины. Продрома характеризуется диареей у 90-95% пациентов, рвотой – у 30-60%, абдоминальным синдромом. Через 1-2 дня в 70% случаев развивается гемоколит. Согласно данным R.C. Rahman et al. (2012), у пациентов с гемоколитом в продrome 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. Олигоанурическая ОПН, требующая проведения ЗПТ, развивается примерно у 50-60% пациентов. 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.

- Артериальная гипертензия в остром периоде тГУС (встречается в 72% случаев) связана с гипергидратацией, отличается упорным течением и плохо поддается терапии. 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. Клинически нарушения гемодинамики проявляются тахикардией, приглушением сердечных тонов, увеличением границ сердца, в ряде случаев развитием сердечной недостаточности.
- Поражение ЦНС развивается в 25% и проявляется психомоторным возбуждением или угнетением, фокальными или генерализованными судорогами, нарушениями сознания различной степени выраженности (делирий, сопор, кома; возможна корковая слепота, дещеребрация с вовлечением ствола мозга, очаговая симптоматика – парезы и параличи). Артериальная гипертензия и коагулопатия потребления могут привести к геморрагическому инсульту.
- Со стороны желудочно-кишечного тракта, как правило, отмечаются проявления энтероколита различной тяжести (от незначительного учащения и разжижения стула до профузной кровавой диареи с резкими болями в животе). В некоторых случаях развивается язвенный энтероколит с некрозом и перфорацией кишечной стенки, что обуславливает необходимость оперативного вмешательства. Возможно выявление гепатоспленомегалии.
- Основными лабораторными симптомами тГУС являются признаки МАГА (анемия, тромбоцитопения, шизоцитоз >1%, повышение ЛДГ, определение свободного билирубина в сыворотке крови и снижение уровня гаптоглобина), а так же умеренная гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. В моче возможно выявление протеинурии, макро/микрогематурия.

5. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

5.1. Диагностика тромботической микроангиопатии

Рекомендация 1. При развитии ТМА на фоне симптомов со стороны ЖКТ (диарея и/или тошнота/рвота и/или боли в животе и/или гастроэнтерит) необходимо исключить типичный ГУС. Он устанавливается на основании характерной

клинической картины и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключая другие ТМА.

Комментарий:

В связи с тем, что все ТМА независимо от их патогенеза имеют сходные клинико-лабораторные проявления и общую гистологическую картину, чрезвычайно важной представляется дифференциальная диагностика между основными формами первичной ТМА – STEC-ГУС, аГУС и ТТП. У взрослых пациентов с ТМА необходимо также исключить значительное число заболеваний и состояний, при которых возможно развитие вторичных ТМА, в первую очередь, связанных с беременностью и родами, системными заболеваниями (СКВ, АФС, склеродермия), злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, сепсисом, злокачественной артериальной гипертензией, лекарственной терапией, ДВС-синдромом. У детей в круг дифференциально-диагностического поиска, кроме STEC-ГУС, аГУС и ТТП, следует включать метилмалоновую ацидурию (дефектный метаболизм кобаламина) и ГУС, ассоциированный с пневмококком, продуцирующим нейраминидазу. Таким образом, при диагностике ГУС первоначально необходимо установить наличие ТМА, в последующем – провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными ТМА и первичных ТМА (STEC-ГУС, аГУС и ТТП) между собой.

Рекомендация 2. Диагностика ТМА основана на наличии тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза (МАГА) в сочетании с признаками поражения почек и/или экстраренального поражения.

Комментарий:

Тромбоцитопению констатируют при количестве тромбоцитов $<150.000/\text{мм}^3$. Если число тромбоцитов превышает это значение, то об их потреблении можно судить по снижению количества тромбоцитов $>25\%$ от базального уровня (если он известен).

Наличие МАГА устанавливают на основании выявления у пациентов Кумбс-негативной анемии, шизоцитоза (число шизоцитов в мазке периферической крови выше 1 %) и/или повышенного уровня ЛДГ и/или снижения гаптоглобина. Гипербилирубинемия (за счет повышения непрямой фракции), свободный гемоглобин, ретикулоцитоз также являются неспецифическими индикаторами разрушения эритроцитов.

У пациентов с МАГА и тромбоцитопенией наличие ОПП, изолированного или в сочетании с симптомами поражения ЖКТ, ЦНС, легких, сердца служит основанием для диагностики ТМА.

Течение STEC-ГУС с поражением других органов и систем помимо почек во многом определяет прогноз и исход. Экстраренальные проявления болезни могут быть связаны с электролитными расстройствами, метаболическими нарушениями, гипергидратацией, интоксикацией, системной воспалительной реакцией, а в ряде случаев и с развитием ТМА. Поражение ЦНС, часто являющимся жизнеугрожающим осложнением, при STEC-ГУС развивается у 20-25% пациентов. При STEC-ГУС (O104:H4) в Германии (2011) поражения ЦНС выявлялись у 26% детей и у 70% взрослых. Более чем у 50% больных со STEC-ГУС наблюдается полное неврологическое восстановление.

5.2. Диагностика типичного ГУС

Рекомендация 3. В случае констатации ТМА диагноз STEC-ГУС можно верифицировать, только исключив аГУС и ТТП. Диагноз STEC-ГУС может быть отвергнут на основании исключения наличия шига-токсина в крови и стуле.

Комментарий:

Скрининг на STEC-ГУС показан при наличии симптомов со стороны ЖКТ. Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации больного в стационар до начала антибактериальной терапии. Для исключения STEC-ГУС показаны:

- посев кала для выявления культуры STEC (на среду Mac Conkey для E.coli O157:H7)
- определение шига-токсина в кале или ректальном мазке методом ПЦР
- определение шига-токсина в сыворотке крови
- определение в сыворотке крови антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа E. Coli)

Рекомендация 4. Отрицательный результат скрининга на STEC-ГУС достоверен, если анализ собран до начала антибактериальной терапии

Комментарий:

В случаях проведения антибактериальной терапии частота выделения из стула ДНК ЕНЕС методом ПЦР существенно выше в первые 6 дней диареи. Таким образом, определение шига-токсина в кале или ректальном мазке методом ПЦР в более поздние сроки является нецелесообразным.

Рекомендация 5. Для исключения ТТП всем больным с ТМА необходимо определение активности ADAMTS-13.

Комментарий:

Исследование активности ADAMTS-13 следует выполнять до начала плазмотерапии (ПТ). Активность ADAMTS-13 в норме составляет 80-110%. Снижение её до 5% и менее свидетельствует в пользу диагноза ТТП. Дефицит ADAMTS-13 в основном вызван специфическими аутоантителами, которые, как правило, исчезают во время ремиссии. В 5-10% случаях ферментативная недостаточность обусловлена врожденной гомозиготной или компаундной гетерозиготной мутацией ADAMTS-13. Эта форма ТТП часто манифестирует в периоде новорожденности, хотя некоторые пациенты достигают совершеннолетия, не развив ТТП.

У пациентов со STEC-ГУС, аГУС и вторичными формами ТМА активность ADAMTS-13 всегда превышает 5%. Снижение активности ADAMTS-13 может наблюдаться также при системных заболеваниях (катастрофический АФС, СКВ), сепсисе, ДВС-синдроме.

В случаях невозможности немедленного исследования активности ADAMTS13 у пациента с ТМА и крайней тяжестью состояния, обуславливающей угрозу жизни или высокий риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, следует использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина сыворотки >150-200мкмоль/л (1,7-2,3мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов >30 000/1мкл практически исключают диагноз ТТП.

Рекомендация 6. Всем пациентам с вновь выявленной ТМА необходимо исследовать кровь на содержание С3 и С4 компонентов комплемента.

Комментарий:

При STEC-ГУС гиперактивация комплемента вплоть до образования МАК (C5b-9) связана с последствиями воздействия шига-токсина на эндотелий и регуляторы комплемента. Эндотелиальная депозиция комплемента и потеря тромборезистентности зависит от шига-токсининдуцированной активации мембранного Р-селектина - молекулы адгезии, связывающей С3b с высоким средством, запуская альтернативный путь. После разрешения острого периода показатели активации комплемента быстро нормализуются. Снижение С3 выявляется только в тяжелых случаях STEC-ГУС, а у большинства пациентов данный показатель остается в пределах нормы. У больных со STEC-ГУС может наблюдаться снижение уровня С4 в начале заболевания, с нормализацией после 10 дней,

что указывает на активацию классического и/или лектинового путей, в которых происходит потребление C4.

Известно, что снижение содержания C3 при нормальном уровне в крови больных с клинико-лабораторными признаками ТМА С4 отмечается не более чем у 50% пациентов с аГУС. Нормальный показатель C3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу этого диагноза.

При ТТП также есть данные об активации комплемента вплоть до терминального комплекса C5b-9. Причем уровень маркеров активации комплемента (C3a и sC5b-9) в сыворотке или плазме крови выше, чем в здоровой популяции. Их уровни коррелируют с активностью заболевания, снижаясь после плазмообмена (ПО) и нормализуясь в стадии ремиссии. Существенных различий уровней маркеров классического или лектинового путей активации при ТТП не выявлено.

Предварительные результаты клинического применения Экулизумаба - препарата из группы комплемент-ингибирующих антител продемонстрировали его эффективность не только при аГУС, но и при STEC-ГУС и ТТП, что является дополнительным доказательством участия системы комплемента в патогенезе этих трех заболеваний.

Рекомендация 7. Больным с признаками ТМА, особенно детям и подросткам, необходимо выполнять исследование аутоантител к фактору Н (анти-ФН-антитела).

Комментарий:

Аутоантитела к фактору Н обнаруживают приблизительно у 10-15% больных аГУС, преимущественно у детей и подростков. Своевременное выявление анти-ФН-антитела имеет важное значение для выбора тактики лечения.

Рекомендация 8. Гистологические признаки системной ТМА при STEC-ГУС не отличаются от таковых при других формах ТМА. Биопсия почки не является обязательной для диагностики STEC-ГУС. Однако она может подтвердить диагноз ТМА в сомнительных и неясных ситуациях.

Комментарий:

Нефробиопсия необходима для верификации диагноза в следующих случаях:

- Массивной протеинурии у больных с анемией и тромбоцитопенией
- Отсутствия эффекта от плазмотерапии
- Госпитализации в стационар в поздние сроки от дебюта ТМА
- Отсутствии полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении)
- Подозрения на вторичные формы ТМА
- Подозрения на хроническую ТМА
- Подозрения на развитие ТМА на фоне порока развития почек (дисплазия почечной ткани)

Рекомендация 9. Генетическое исследование является необходимым перед трансплантацией для пациентов с тХПН, развившейся в исходе STEC-ГУС.

Комментарий:

Известно, что у 22% пациентов со STEC-ГУС выявляются генетические мутации комплемента, что подчеркивает необходимость в клинической настороженности в отношении аГУС. Поэтому при подготовке к трансплантации почки в план обследования пациента со STEC-ГУС необходимо включать генетическое исследование.

Рекомендация 10. У детей с клинико-лабораторными признаками ТМА следует проводить дифференциальную диагностику между типичным ГУС, аГУС, а также ГУС, индуцированным *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующим нейраминидазу, и метилмалоновой ацидурией

Комментарий (Таблица 3):

СТЕС-ГУС развивается остро. Волнообразное, рецидивирующее течение не характерно, после первоначального падения гемоглобина и тромбоцитов постепенно нарастает, хотя почечная недостаточность может сохраняться еще длительное время.

аГУС – ультраредкое (орфанное) заболевание с распространенностью около 10% от распространенности СТЕС-ГУС, что составляет 2-7 случаев на 1000000. аГУС – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комplement-опосредованная тромботическая микроангиопатия). Заболевание может развиваться в любом возрасте, однако чаще поражает детей и молодых взрослых. Среди заболевших 60% составляют дети, 40% - взрослые. Течение аГУС часто ассоциируется сочетанием ОПП с экстраренальными проявлениями. Клиническая настороженность в отношении аГУС необходима при сочетании симптомокомплекса гастроэнтероколита при наличии: возраста <6мес, ранее необъяснимой анемии, стертого начала, относительно постепенного начала со снижением почечной функции в течение нескольких дней, волнообразного течения с повторными падениями уровня Hb и тромбоцитов, подозрения на ранее перенесенный ГУС, семейных случаев ГУС в различное время.

ГУС, ассоциированный с *Streptococcus pneumoniae*, встречается в основном у детей младше 2 лет и составляет около 5% всех случаев ГУС у детей. Нейраминидаза *Streptococcus pneumoniae* атакует N-ацетил-нейраминовою кислоту поверхности клеток, делая доступным для взаимодействия с собственными IgM антителами криптантисген (холодовой) Томсена-Фриденрейха (Т антиген) - компонент клеточных мембран эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток клубочков. Положительный тест на Т-активацию свидетельствует о повышенном риске развития ГУС и определяет терапевтическую тактику (введение СЗП и неотмытых эритроцитов противопоказано при этой форме ГУС).

Частота метилмалоновой ацидурии среди новорожденных в странах Европы 1:48000 - 1:61000. В Российской Федерации точная частота заболевания не определена. При подозрении на метилмалоновую ацидурии у пациентов с ТМА необходимо проведение анализа уровней аминокислот - изолейцина, валина, метионина и треонина в крови, определение содержания в крови ацилкарнитинов и гомоцистеина, почечной экскреции гомоцистеина и органических кислот - метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной, пропионилглицина. Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования возможно проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций в генах MUT, ММАА, ММАВ ММАСНС, ММАДНС, МСЕЕ. Успех терапии ГУС при этой форме определяется использованием специализированных продуктов на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина, назначении левокарнитина и глицина для усиления связывания токсичного пропионил-радикала, коррекции вторичной карнитиновой недостаточности и кофакторной терапии витамином В12.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ТМА у детей и взрослых

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки
Типичный ГУС	положительный результат при бактериологическом исследовании кала: посев на среду для выявления STEC (Mac Conkey для O157:H7), определение в образцах фекалий ДНК энтерогеморрагических E.coli методом ПЦР; выявление в сыворотке антител к липополисахаридам наиболее распространенных в данном регионе серотипов E.coli.
Наследственная или приобретенная ТТП	дефицит ADAMTS-13, антитела к ADAMTS-13
Нарушение метаболизма кобаламина (метилмалоновая ацидурия) – исключить у детей в возрасте до 6 месяцев	тяжелый метаболический ацидоз, кетоз, гиперглицинемия, гипераммониемия, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия, гипогликемия/гипергликемия, повышение в крови уровня пропионилкарнитина, в некоторых случаях метилмалонилкарнитина и снижение содержания свободного карнитина, в моче значительное повышение концентрации метилмалоновой кислоты, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной кислоты, гомоцистина, мутация генов MUT, MMAA, MMAВ, MMACHC, MMADHC, MCEE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> - индуцированный ГУС – исключить у детей в возрасте до 5 лет	ложноположительный тест Кумбса, положительный рост культуры (кровь, ликвор) или ПЦР, положительная реакция активации Т-лимфоцитов (экспозиция антигенов Томсен-Фриденрейха на эритроцитах)
Беременность. Исключить HELLP-синдром преэклампсию, ТТП	тест на беременность, ферменты печени, срок гестации
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	Анти-ДНК-антитела, антинуклеарные антитела, антикардиолипиновые антитела, анти-β2-ГП1-антитела, волчаночный антикоагулянт
ВИЧ	положительные результаты иммунного блоттинга на ВИЧ-инфекцию
ТМА на фоне злокачественных новообразований, химиотерапии (митомоцин, блеомицин, цисплатин, ингибиторы VEGF), трансплантации, приема лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, ингибиторы кальцийнейрина, тиклопидин, клопидогрель, интерферон, хинин)	

6. ЛЕЧЕНИЕ

Целями терапии типичного ГУС, помимо обеспечения лучшей выживаемости больных, являются купирование клинико-лабораторных проявлений ТМА, сохранение и улучшение функции пораженных органов (в том числе, предотвращение развития терминальной почечной недостаточности, избавление от потребности в диализных методах лечения, недопущение поражения других внутренних органов, кроме почек), улучшение качества жизни пациентов.

До настоящего времени не существует общепринятой схемы лечения типичного ГУС с клинически доказанной эффективностью. Комплекс лечебных мероприятий при типичном ГУС включает: этиотропную, посиндромную, патогенетическую и заместительную почечную терапию.

6.1. Лечение пациентов с типичным ГУС

Рекомендация 11. Все взрослые и дети с признаками ТМА, развившимися на фоне симптомов ЖКТ, должны быть госпитализированы в диализные центры или многопрофильные стационары с отделением реанимации и интенсивной терапии, оснащенным, в первую очередь, аппаратурой для экстракорпорального очищения крови.

Комментарий: Госпитализация в подобные лечебные учреждения обусловлена необходимостью применения диализных методов лечения (гемодиализ (ГД), продленная веновенозная гемодильтрация (ПВВГДФ), перитонеальный диализ (ПД)), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и плазмотерапии (ПТ).

Рекомендация 12. Все пациенты с тГУС нуждаются в коррекции:

- волевических расстройств
- анемии
- нутриционной поддержке (вплоть до парентерального питания)
- артериальной гипертензии
- электролитного баланса
- КЩС
- гипоксии и энцефалопатии, судорожного синдрома

Рекомендации 13. Применение антиперистальтических средств и антибиотиков при гемоколите на фоне ЕНЕС увеличивает риск развития типичного ГУС

Комментарий: Использование прокинетики и бактерицидных антибиотиков может способствовать усилению токсемии, тем самым повышая риск развития типичного ГУС. Опубликованы данные о целесообразности использования при STEC-инфекции бактериостатических антибиотиков.

Рекомендации 14. Применение антибиотиков широкого спектра показаны детям с ОПН с потребностью в ЗПТ, а также проявлениями инфекционно-токсического шока и системной воспалительной реакцией на фоне развившегося типичным ГУС.

Комментарий: До сих пор обсуждается вопрос о назначении антибиотиков при геморрагическом колите, вызванном STEC. Ранее существовало мнение, что антибактериальная терапия является причиной манифестации ГУС из-за высвобождения шига-токсина в большом количестве. Однако мета-анализ не подтвердил это предположение. Назначение антибактериальной терапии показано в тяжелых случаях STEC-инфекции. При развитии типичного ГУС парентеральное использование

антибиотиков проводится при катетеризации центральных вен, имплантации перитонеального катетера и других оперативных вмешательствах.

Известно, что при вспышке типичного ГУС в Германии (2011) в результате инфекции *Escherichia coli* O104:H4 в центрах, где использовали стратегию комбинированной антибактериальной терапии (меропенем и ципрофлоксацин), *E. Coli* выделялась с фекалиями в течение более короткого периода времени, в меньшей степени проявлялся судорожный синдром, был ниже уровень летальности, а также быстро снижался уровень сывороточного креатинина, по сравнению с пациентами, не получавшими лечение антибиотиками, этим пациентам не потребовалось хирургическое вмешательство. Таким образом полученные результаты лечения целесообразность назначения антибиотиков при уже развившемся ГУС.

Рекомендации 15. Всем детям с установленным диагнозом тяжелого течения типичного ГУС необходимо проведение плазмотерапии в режиме инфузий СЗП.

Комментарий: Тяжелым течением типичного ГУС является триада симптомов (МАГА, тромбоцитопения, ОПН) в сочетании с анурией длительностью более суток или триада симптомов с анурией, артериальной гипертензией и/или судорожным синдромом. Инфузиями СЗП в условиях окклюзионного микротромбообразования коррегируется недостаточность ряда факторов свертывающей системы гемостаза и одновременно повышается собственная фибринолитическая активность крови больного.

Рекомендация 15.1. Инфузии СЗП необходимо проводить в объеме 10-40 мл/кг/сут.

Комментарий: Объем ИСЗП определяется состоянием сердечно-легочной деятельности.

Рекомендации 15.2. Показаниями к плазмообмену у пациентов с типичным ГУС являются:

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

Комментарий: Противопоказанием к проведению плазмообмена служат ранние сроки после оперативного вмешательства, кровотечение, выраженное язвенное поражение желудочно-кишечного тракта. 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.

Рекомендации 15.3. Показаниями к плазмообмену у детей с типичным ГУС являются:

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

Комментарий: 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), гипопроteinемия (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. Кроме

того, использование плазмотерапии в режиме плазмообменов в поздние сроки от дебюта ГУС не оказывает явного влияния на лабораторные маркеры воспаления и ТМА.

Рекомендация 15.4. Плазмообмен у детей проводят с объемом эксфузии 60-75 мл/кг/с с замещением адекватным объемом СЗП (1,5 ОЦП). Продолжительность ПТ не определена и решение о ее продолжении следует принимать в зависимости от его эффективности.

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

Рекомендация 15.5. Сеансы ПО следует продолжить до нормализации числа тромбоцитов, прекращения гемолиза и улучшения функции почек. В связи с этим терапию СЗП необходимо контролировать ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ.

Комментарий: Критериями эффективности ПТ служат:

- исчезновение тромбоцитопении
- прекращение гемолиза, о чем свидетельствует нормализация ЛДГ

Стойкая нормализация уровня тромбоцитов и прекращение гемолиза в течение 3х дней является показанием к прекращению ПТ.

Рекомендация 16. Пациентам с типичным ГУС, не имеющим тяжелых осложнений (кровотечения), трансфузии тромбоконцентрата противопоказаны.

Комментарий: Трансфузии тромбоцитов могут усилить проявления ТМА у детей с типичным ГУС, поскольку провоцируют новые эпизоды микротромбообразования с дальнейшим потреблением тромбоцитов.

Рекомендация 17. При отсутствии выраженной тромбоцитопении и кровоточивости у детей с типичным ГУС ПТ следует сочетать с назначением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (фрагмин, фраксипарин) из расчета 100-200 МЕ анти-ХА/кг.

Комментарий: Применение НМГ с большей точностью позволяет предсказать дозозависимый антикоагулянтный эффект, они характеризуются повышенной биодоступностью при подкожном введении, более продолжительным периодом полураспада. Сочетание НМГ с ПТ позволяет опосредованно усилить антитромботический эффект СЗП. Кроме того, НМГ вызывают выделение тканевого ингибитора тромбопластина, подавляют освобождение фактора Виллебранда, устраняют прокоагулянтную активность лейкоцитов, улучшают эндотелиальную функцию.

Рекомендация 18. Пациентам с типичным ГУС, имеющим выраженную МАГА (Hb менее 75г/л), необходима коррекция анемии. С этой целью следует применять трансфузии эритроцитной массы и/или эритропоэзстимулирующие средства.

Комментарий: В остром периоде типичного ГУС следует применять только трансфузии эритроцитной массы из расчета 10-15 мл/кг. В периоде разрешения типичного ГУС при сохраняющейся анемии, не связанной с гемолизом, использовать средства, стимулирующие эритропоэз короткого действия в дозе 100-150 МЕ/кг, кратность использования которых определяется уровнем гемоглобина.

Рекомендация 19. Наличие у больных типичного ГУС артериальной гипертензии требует назначения антигипертензивных препаратов (См. рекомендации по лечению АГ у нефрологических больных).

Комментарий: Артериальная гипертензия – у детей стойкое повышение артериального давления выше 95 перцентиля для данного пола, возраста и роста (таблица 4).

Таблица 4. Уровень артериального давления у детей в зависимости от пола, возраста и перцентиля роста

Возраст	Перцентиль роста	Мальчики		Девочки	
		САД	ДАД	САД	ДАД
1 год	50	99	52	100	54
	95	106	58	102	55
2 года	50	102	57	101	59
	95	106	59	104	61
3 года	50	105	61	103	63
	95	108	63	106	64
4 года	50	107	65	104	66
	95	110	66	107	67
5 лет	50	108	68	106	68
	95	111	69	109	69
6 лет	50	110	70	108	70
	95	113	72	110	71
7 лет	50	111	72	109	71
	95	114	74	112	72
8 лет	50	112	73	111	72
	95	115	75	114	74
9 лет	50	114	75	113	73
	95	117	76	116	75
10 лет	50	115	75	115	74
	95	119	77	118	76
11 лет	50	117	76	117	75
	95	120	78	119	77
12 лет	50	120	76	119	76
	95	123	78	121	78
13 лет	50	122	77	121	77
	95	125	79	123	79
14 лет	50	125	78	122	78
	95	128	79	125	80
15 лет	50	127	79	123	79
	95	130	80	126	81
16 лет	50	130	80	124	80
	95	133	82	127	81
17 лет	50	132	82	125	80
	95	135	84	127	81

В таблице 5 приведены лекарственные средства, применяемые при лечении артериальной гипертензии у детей.

Таблица 5. Лекарственные средства, применяемые при лечении артериальной гипертензии у детей

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	
	Фозинорил	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	
	недигидропиридиновые	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.

Рекомендация 20. У всех пациентов с типичным ГУС, проявляющимся ОПН, следует своевременно решать вопрос о целесообразности проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Комментарий: Тяжелая форма ГУС является абсолютным показанием к началу проведения ЗПТ. Ведущую роль в прогнозе жизни и почечной выживаемости играет раннее начало диализа, так как определяется прямая зависимость между сроком начала диализа и исходами. При определении показаний к ЗПТ следует учитывать общеклинические показатели и признаки развития органической ОПН, о чем свидетельствует отсутствие отклика на петлевые диуретики в условиях нормо- или гиперволемии. Повторная стимуляция диуреза противопоказана, поскольку её продолжение только усугубляет почечное повреждение.

Абсолютным показанием к началу ЗПТ при типичном ГУС является ОПН в стадии недостаточности. Если при анурии не остается выбора при решении вопроса о необходимости в ЗПТ, то при олигурии на первый план выходят общеклинические показания: гипергидратация с отеком легкого и/или дыхательной недостаточностью; метаболические расстройства: гиперкалиемия (выше 7 ммоль/л), ацидоз (BE < -12 ммоль/л), азотемия (прирост креатинина более 50-70 мкмоль/л/24ч); уремическая энцефалопатия; неконтролируемая артериальная гипертензия; потребность в обеспечении адекватного питания ребенка при длительной олигурии

Рекомендация 20.1. При развитии диализзависимой ОПН у пациентов с типичным ГУС необходимо определить показания к выбору вида ЗПТ (ПД, ГД, ПВВГДФ).

Комментарий: При выборе модальности диализа учитывается тяжесть клинического состояния, степень метаболических нарушений, наличие противопоказаний к определенному методу диализа, а также возраст, рост, вес ребенка и доступность видов ЗПТ в конкретном лечебном учреждении. Показаниями к перитонеальному диализу являются: «изолированная ОПН», выраженные неврологические нарушения, наличие или высокий риск геморрагических осложнений, выраженная недостаточность кровообращения, невозможность выполнения сосудистого доступа. У маленьких детей поверхность брюшины относительно поверхности тела больше, чем у взрослых, что обеспечивает высокую эффективность процедуры и делает ПД первоочередным методом выбора ЗПТ у детей раннего возраста. В качестве стартового метода ЗПТ ПВВГДФ используется в случаях выраженной гипергидратации с отеком легких, отека мозга, гиперазотемии, декомпенсированного метаболического ацидоз, крайне тяжелого состояния больного, нестабильной гемодинамики, противопоказаний к проведению ПД. ГД методом выбора является при лечении больного с сохранной гемодинамикой, выраженной азотемией и гипергидратацией, противопоказаний к другим методам ЗПТ. У взрослых предпочтительными методами ЗПТ являются ГД и ПВВГДФ.

Рекомендация 21. Существенное изменение фармакокинетики всех лекарственных средств, элиминируемых с мочой, в анурической стадии ОПН при типичном ГУС, определяет необходимость изменения дозы и кратности введения препаратов.

Диализная терапия также требует коррекции дозы тех лекарств, которые способны проникать через мембрану диализатора.

Рекомендация 22. Значимая протеинурия у пациентов с типичным ГУС не является показанием к терапии кортикостероидами.

Комментарий: протеинурия, выявляемая в остром периоде болезни, носит транзиторный характер и регрессирует самостоятельно, в связи с чем нет необходимости назначать кортикостероиды.

Рекомендация 23. Пациентам, перенесшим тГУС, через 6 мес. после острого эпизода следует начинать нефропротективную терапию.

7. Прогноз

Рекомендации 24. Факторами риска неблагоприятного прогноза при типичном ГУС являются:

- анурия > 8 дней
- госпитализация > 4-х недель
- поражение ЦНС
- выраженный лейкоцитоз (> 20 тыс. в 1 мкл)
- длительная анемия (> 30 дней)
- ишемический колит
- артериальная гипертензия
- протеинурия ≥ 1 года после купирования острой стадии
- кортикальный некроз, поражение более 50% клубочков, артериоларный тип поражения
- дисплазия почечной ткани
- длительность ЗПТ > 4 недель

Комментарий: Наиболее значимым фактором риска долгосрочных осложнений со стороны почек является тяжесть поражения почек во время острого эпизода. Тяжелое ОПП может быть ассоциировано с долгосрочной гипертензией, протеинурией, снижением СКФ и неврологическими осложнениями. Пациенты редко восстанавливают функцию почек, если продолжительность диализа превышает 4 недели. Развитие протеинурии в течение 1 года может быть ассоциировано с неблагоприятными последствиями в будущем. Некоторые пациенты, восстановившие сывороточные уровни креатинина и клиренс креатинина, но имеющие постоянную протеинурию, подвержены риску развития ХБП и тХПН более чем через 5 лет, а иногда через 20 лет после острого заболевания.

Рекомендация 25. После перенесенного тГУС все пациенты должны наблюдаться не менее 5 лет, а срок наблюдения за пациентами, перенесшими тяжелый тГУС, не может быть установлен при наличии протеинурии, гипертензии или снижения рСКФ.

Комментарий: Если функция почек сохранна в течение 1 года, она будет оставаться стабильной еще от 1 до 5 лет после перенесенного ГУС у большинства детей, и в дальнейшем наблюдении нуждаются пациенты с протеинурией, гипертензией, нарушениями ультразвуковой картины и/или снижением СКФ в течение 1 года. Тем не менее, ряд авторов предполагают, что до появления каких-либо клинических проявлений

может пройти от 2 до 5 лет, и поэтому все пациенты, перенесшие тГУС должны длительно наблюдаться для своевременного выявления поздно возникающих осложнений.

Отсроченная протеинурия и/или снижение функции почек может быть результатом гиперфльтрации и последующего склероза оставшихся гломерул. Косвенно это подтверждается результатами исследования гломерулярного почечного функционального резерва, согласно которым белковая нагрузка не приводила к ожидаемому увеличению рСКФ у части пациентов, полностью восстановившихся после ГУС. Однако клиническая актуальность этих выводов остается неопределенной.

Рекомендации 26. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) могут улучшить исходы у пациентов с протеинурией.

Комментарий: ИАПФ или БРА могут улучшить исходы у пациентов с протеинурией Caletti с соавт. провели двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с целью оценки влияния диеты, эналаприла (и лозартана) у пациентов с ГУС. Изолированная малобелковая диета устранила протеинурию у 66% пациентов. У 82% пациентов, получавших лозартан, и у 66% эналаприл, протеинурия была купирована по сравнению с 30% пациентов в группе пациентов, получавших плацебо. Это доказывает эффективность ИАПФ/БРА в ограничении протеинурии, хотя на сегодняшний день не было ни одного исследования, оценивающего преимущества лечения микроальбуминурии этими препаратами.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Ruggenenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. // *Kidney International*. – 2001. - №60. – P. 831-846.
2. Robson, W. L., Leung, A. K., Fick, G. H. & McKenna, A. I. Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 62, 296–299 (1992).
3. Lapeyraque, A. L. *et al.* Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N. Engl. J. Med.* 364, 2561–2563 (2011).
4. Thurman, J. M. *et al.* Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4, 1920–1924 (2009).
5. Johnson S., Taylor C. M. What’s new in hemolytic uremic syndrome. // *Eur J Pediatr.* – 2008. – 167. – P. 965-971.
6. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. – 2011. – 2011. – P. 15-20.
7. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL Shiga Toxin producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. // *Lancet* . – 2005. – 365. - 1073–1086.
8. Molbak K, Mead PS, Griffin PM. Antimicrobial therapy in patients with *Escherichia coli* O157:H7 infection. // *JAMA*. 2002 Aug 28;288(8):1014-6.
9. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология: практическое руководство – М: ЛигТерра, 2010г. –С.184-193.
10. Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl L.B. Today’s understanding of the haemolytic uraemic syndrome. // *Eur J Pediatr.* - 2010. – 169. - 7–13.
11. Brigotti M, Tazzari PL, Ravanelli E, et al. Clinical relevance of shiga toxin concentrations in the blood of patients with hemolytic uremic syndrome. // *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:486–90.

12. Butler T. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis.// *Trans R Soc Trop Med Hyg.* - 2012 Jul;106(7):395-9.
13. Loos S., Ahlenstiel Th., Krany B., Markus J.K. An outbreak of shiga toxin-producing *E.coli* 0104:H4 HUS in Germany: presentation and short term outcome in children.// *Clinical Infectious Disease.* 2012. Vol.55(6).P.753-759.
14. Spinale J.M., Ruebner L.R., Copelovitch L. et al. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. // *Ped. Neph.* 2013. 28:2097-2105.
15. Caletti MG, Missoni M, Vezzani C, Grignoli M, Piantanida JJ, Repetto HA, Exeni R, Rasse SM (2011) Effect of diet, enalapril, or losartan in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome nephropathy. *Pediatr Nephrol* 26:1247–1254