

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
30 января 2017 г. № 11

**Об утверждении клинического протокола
«Диагностика и лечение гемолитико-уремического
синдрома у детей»**

На основании абзаца седьмого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 года, подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 11 августа 2011 г. № 360», Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить прилагаемый клинический протокол «Диагностика и лечение гемолитико-уремического синдрома у детей».
2. Настоящее постановление вступает в силу через пятнадцать рабочих дней после его подписания.

Министр

В.А.Малашко

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства
здравоохранения
Республики Беларусь
30.01.2017 № 11

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика и лечение гемолитико-уремического синдрома у детей»

1. Настоящий Клинический протокол устанавливает общие требования к диагностике и лечению гемолитико-уремического синдрома (далее – ГУС) у пациентов в возрасте до 18 лет (далее – дети).

2. Оказание медицинской помощи детям с ГУС осуществляется в районных (1–2 уровень) и областных организациях здравоохранения (3 уровень), в Республиканском центре детской нефрологии и заместительной почечной терапии (далее – РЦДНиЗПТ) на базе учреждения здравоохранения «2-я городская детская клиническая больница» (4 уровень, далее – УЗ «2-я ГДКБ») г. Минска.

3. Для целей настоящего Клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» (Ведамасці Вярхоўнага Савета Рэспублікі Беларусь, 1993 г., № 24, ст. 290; Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2008 г., № 159, 2/1460), а также следующие термины и их определения:

гемолитико-уремический синдром – клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению и острое почечное повреждение;

микроангиопатическая гемолитическая анемия – анемия, развивающаяся вследствие сужения или обструкции мелких кровеносных сосудов, с развитием механического повреждения эритроцитов при их взаимодействии с эндотелием сосудов;

острое почечное повреждение (далее – ОПП) – синдром внезапного снижения скорости гломерулярной фильтрации, сопровождающийся нарастанием уровня креатинина крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным (если он неизвестен, то в 1,5 раза выше верхней границы возрастной нормы) с или без развития олигурии

(снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч) в течение 6 часов (у детей в возрасте до 1 года жизни – менее 1 мл/кг/ч);

атипичный гемолитико-уремический синдром (далее – аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла;

артериальная гипертензия (далее – АГ) у детей – стойкое повышение артериального давления выше 95 перцентиля для данного пола, возраста и длины тела пациента;

тромботическая микроангиопатия (далее – ТМА) – клинко-морфологический синдром, характеризующийся поражением сосудов микроциркуляторного русла.

4. ГУС относится к группе тромботических микроангиопатий и классифицируется согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, принятой в 1989 году сорок третьей сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения (далее – МКБ-10) в разделе «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (шифр по МКБ-10 D 50-89) под термином «Гемолитико-уремический синдром» (шифр по МКБ-10 D 59.3).

5. Тромботические микроангиопатии подразделяются на первичные и вторичные. Первичные ТМА включают в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (далее – ТТП); типичный ГУС (далее – тГУС); атипичный ГУС и ГУС, вызванный *Streptococcus pneumoniae* (далее – SPA-ГУС).

6. ГУС классифицируют в зависимости от этиологического фактора на:

6.1. тГУС, ассоциированный с диареей и шига-токсином энтерогеморрагических штаммов *E. coli* (далее – STEC-ГУС), и реже *Shigella dysenteriae* I типа. Для STEC-ГУС характерно наличие продромального периода в виде диареи. Заболевание начинается схваткообразными болями в животе, диарея приобретает кровянистый характер. У ряда пациентов присоединяется рвота, лихорадка, ребенок становится бледным, вялым, отказывается от еды и питья. У некоторых пациентов может появиться геморрагическая сыпь на коже, судорожный синдром. В дальнейшем выявляется снижение диуреза вплоть до его полного исчезновения. тГУС, запускаемый *S. dysenteriae* I типа, практически всегда осложняется бактериемией и септическим шоком, системным внутрисосудистым свертыванием крови и острым некрозом кортикального слоя почек;

6.2. ГУС, не ассоциированный с диареей и шига-токсином, включает гетерогенную группу пациентов, у которых этиологическое значение инфекции, вызванной бактериями, образующими шига-токсин и шига-подобные токсины, исключено. Подразделяется на 4 варианта:

6.2.1. SPA-ГУС вызывается *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующим нейроминидазу, и развивается на фоне пневмонии, отита, менингита. Клиническая картина: респираторный дистресс-синдром, неврологические нарушения и кома;

6.2.2. аГУС обусловлен генетическими дефектами белков системы комплемента. Характерна триада основных признаков ГУС, которая сопровождается волнообразным или рецидивирующим течением;

6.2.3. вторичный ГУС, который относится к вторичным ТМА, может развиваться на фоне злокачественных новообразований, химиотерапии (митомицином, блеомицином, цисплатином), аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, склеродермии, дерматомиозите, при антифосфолипидном синдроме), ВИЧ-инфекции, злокачественной артериальной гипертензии, после трансплантации костного мозга и солидных органов, при приеме лекарственных средств (ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (далее – VEGF), ингибиторов кальциейрина (циклоспорина А, такролимуса), сиролимуса, тиклопидина, клопидогреля, интерферона, хинина и другое);

6.2.4. кобаламин С дефицитный ГУС (метилмалоновая ацидурия).

7. Клиническая классификация ГУС основана на определении тяжести заболевания:

7.1. легкая степень тяжести:

триада симптомов (анемия, тромбоцитопения, ОПП) без нарушений скорости мочеотделения;

7.2. средняя степень тяжести;
указанная выше триада, осложненная судорожным синдромом и (или) артериальной гипертензией, без нарушений скорости мочеотделения;

7.3. тяжелая степень тяжести:

А. триада в сочетании с или без олигоанурии и необходимостью проведения диализной терапии;

В. указанная триада на фоне олигоанурии в сочетании с артериальной гипертензией и (или) судорожным синдромом, и требующая проведения диализа.

8. Микроангиопатический гемолиз при ГУС характеризуется: снижением уровней гемоглобина и гаптоглобина; повышением уровней лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ), свободного гемоглобина плазмы и билирубина (преимущественно непрямого), ретикулоцитов; появлением шизоцитоза в периферической крови (более 1%), отрицательной реакцией Кумбса (отсутствие антиэритроцитарных антител).

9. Тромбоцитопения диагностируется при количестве тромбоцитов периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$. При ГУС снижение уровня тромбоцитов более чем на 25 % от исходного (даже в пределах возрастной нормы), свидетельствует о повышенном их потреблении и отражает развитие заболевания.

10. Стадии ОПП у детей с ГУС представлены в таблице 1 приложения 1 к настоящему Клиническому протоколу.

11. Дифференциальная диагностика ГУС и перечень необходимых исследований представлены в таблице 2 приложения 1 к настоящему Клиническому протоколу.

12. Алгоритм диагностики ГУС у детей представлен на схеме 1 приложения 2 к настоящему Клиническому протоколу.

13. Комплекс лечебных мероприятий при ГУС включает: этиотропную, посиндромную, патогенетическую и заместительную почечную терапию. Дифференцированный подход к терапии ГУС в зависимости от его варианта представлен в таблице 3 приложения 1 к настоящему Клиническому протоколу, перечень диагностических исследований и лечебных мероприятий в зависимости от уровня оказания медицинской помощи представлен в таблице 1 приложения 2 к настоящему Клиническому протоколу.

14. Алгоритм диагностики осложнений ГУС у детей и перечень исследований указаны в таблице 1 и на схеме 2 приложения 2 к настоящему Клиническому протоколу.

Приложение 1
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
гемолитико-уремического
синдрома у детей»

Таблица 1

Стадии острого почечного повреждения (далее – ОПП) у детей

Стадии ОПП	Уровень сывороточного креатинина (SCr) и расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ)*	Скорость почасового диуреза
1	SCr в 1,5–1,9 раза выше исходного уровня**	<0,5 мл/кг/час*** за 6–12 часов
2	SCr в 2–2,9 раза выше исходного уровня**	<0,5 мл/кг/час*** за ≥ 12 часов
3	SCr в 3 раза выше исходного уровня** или повышение SCr выше 353,6 мкмоль/л или начало заместительной почечной терапии или снижение pСКФ <35 мл/мин/1,73м ²	<0,3 мл/кг/час за ≥ 24 часов или анурия ≥ 12 часов

* Для вычисления расчетной скорости клубочковой фильтрации используется формула Шварца.

** При отсутствии исходных уровней креатинина, для оценки его повышения может использоваться верхняя граница нормы для соответствующего возраста жизни ребенка.

*** У детей до 1 года жизни олигурия определяется при снижении скорости мочеотделения менее 1 мл/кг/час.

Дифференциальная диагностика ГУС

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки
Типичный ГУС	положительный результат на STEC при бактериологическом исследовании кала или ректального мазка: посев на среды для выявления STEC (с сорбитолом для E. coli O157:H7); выделение ДНК STEC в образцах фекалий; выявление в сыворотке антител к липополисахаридам наиболее распространенных серотипов STEC
Сепсис	высокие уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, пресепсина
Уремическая коагулопатия (при впервые выявленной терминальной хронической почечной недостаточности)	гипорегенераторная анемия (количество ретикулоцитов в норме или снижено); отсутствие признаков гемолиза (нормальный уровень лактатдегидрогеназы); уровни билирубина (в норме или несколько повышены); признаки хронической почечной недостаточности (задержка роста, костные деформации, уменьшение размеров почек по данным УЗИ); хорошая переносимость азотемии
ТТП (наследственная или приобретенная)	дефицит ADAMTS-13, антитела к ADAMTS-13
Нарушение метаболизма кобаламина (метилмалоновая ацидурия)	высокие уровни гомоцистеина и низкие уровни метионина в плазме крови; повышение уровней метилмалоновой кислоты в крови и моче; тяжелый метаболический ацидоз; выявления мутаций в гене MMACHC
SPA-ГУС	ложноположительная прямая проба Кумбса (выявление антиэритроцитарных антител); положительный рост культуры S. pneumoniae или выделение ДНК методом ПЦР (кровь, ликвор); экспресс диагностика антигенов S. pneumoniae в моче; выявление антигена Томсона-Фредерикса (для подтверждения нейроминидазной активности)
Атипичный ГУС	Снижение C3 фракции комплемента крови при нормальном уровне C4; дефицит факторов H, I, MCP (CD46) крови; повышение уровня антител к фактору H; выявления мутаций генов, кодирующих белки системы комплемента (CFH, CFI, CFB, MCP, THBD, C3 и другое)
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром и другое)	антитела к 2-х спиральной ДНК; антиядерные антитела; антитела к кардиолипину; антитела к β 2-гликопротеину I; волчаночный антикоагулянт
Вирус иммунодефицита человека	положительные результаты иммуноблоттинга на ВИЧ-инфекцию
Вторичный ГУС на фоне злокачественных новообразований, химиотерапии (митомицином, блеомицином, цисплатином), злокачественной артериальной гипертензии, после трансплантации костного мозга и солидных органов, при приеме лекарственных средств (ингибиторов VEGF, ингибиторов кальцинейрина (циклоспорина А, такролимуса), сиролимуса, тиклопидина, клопидогреля, интерферона, хинина и другое)	

Таблица 3

Дифференцированный подход к лечению ГУС у детей

Заболевание	Причины	Лечение
rГУС	STEC	Симптоматическое
	Shigella dysenteriae, тип 1	Антибиотики, симптоматическое
SPA-ГУС	Streptococcus pneumoniae	Антибиотики, свежемороженая плазма (далее – СЗП) противопоказана

Вторичный ГУС	Вирусы (ВИЧ)	СЗП
	Лекарственные средства (противоопухолевые, антитромбоцитарные, иммунодепрессанты)	Отмена лекарственного средства, назначение СЗП
	Системные заболевания: системная красная волчанка; склеродермия; антифосфолипидный синдром	Глюкокортикоиды, СЗП Пероральные антикоагулянты
	Идиопатический	СЗП
аГУС	Мутации генов, регулирующих синтез белков и компонентов комплемента: факторов H, I, B; мембранного кофакторного протеина, тромбомодулина, фракции C ₃ , и другое. Антитела к фактору H	Плазмообмены, СЗП, лекарственные средства, блокирующие образование мембраноатакующего комплекса (C ₅ –C ₉) комплемента Плазмообмены ± иммунодепрессанты

Таблица 4

Показания для назначения тромбоконцентрата у детей с ГУС

Количество тромбоцитов	Показания
< 10x10 ⁹ /л	Все пациенты
11–19x10 ⁹ /л	Лихорадка >38 °С и (или) небольшое кровотечение и (или) предполагаемый сепсис
20–50x10 ⁹ /л	Биопсия костного мозга и (или) спинномозговая пункция, небольшие хирургические операции и (или) массивное кровотечение
50–100x10 ⁹ /л	Большие хирургические операции

Таблица 5

Лекарственная терапия гипертензивного криза у детей

Лекарственное средство	Форма выпуска	Режим дозирования
Нифедипин ^а	флаконы по 50 мл (5 мг) в виде шприца из темного стекла, 1 мл = 100мкг	внутривенное титрование: 0,63–1,25 мг/час (6,3–12,5 мл/час); максимальная доза не должна превышать 150–300 мл в сутки (15–30 мг/сутки); непрерывное титрование допускается до 3 суток
	таблетки, 1 таб. = 10мг	Перорально (сублингвально или внутрь): по 0,1–0,25 мг/кг 2–4 раза в день (макс. 3 мг/кг/сут до 90 мг/сут)
Нитропруссид натрия	ампулы, 1 амп. = 0,03г сухого вещества	внутривенное титрование: 0,5–0,8 мкг/кг/мин (доза может быть доведена до 8 мкг/кг/мин). Примечание: при инфузии более 72 часов или снижении функции почек требуется контроль уровней тиоцианата в крови
Эналаприл ^а	ампулы, 1 амп. = 1,25 мг	внутривенно: разовая доза 0,05–0,1 мг/кг на введение, максимальная доза 1,25 мг / доза. Примечание: с осторожностью при почечной недостаточности
Клонидин	таблетки, 1 таб. = 0,00075г (0,075мг) или 0,000 15 (0,15мг)	внутрь: 0,5–1 мкг / кг до максимальной суммарной дозы 25 мкг/кг/сут (1,2 мг / сутки)
	ампулы, 1 мл 0,01 % = 100 мкг	внутривенно, не менее чем за 15 минут: разовая доза 2–6 мкг/кг на введение (макс. 300 мкг / доза)

^а Противопоказаны у лиц младше 18 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения, могут назначаться после получения информированного согласия одного из родителей, усыновителей, опекунов, попечителей (далее – законные представители) ребенка. При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей-специалистов с обоснованием польза-риск.

Плановая антигипертензивная терапия у детей с ГУС

Класс	Международное непатентованное название	Форма выпуска; начальная доза	Кратность приема раз/сутки	Максимальная доза ^в
Блокаторы рецепторов альдостерона ^с	Спиронолактон	Табл. 25, 50 и 100мг; 1 мг/кг/сут	1–2	3,3 мг/кг/сут до 100 мг/сут
Блокаторы рецепторов ангиотензина II ^с	Кандесартан ^а	Табл. 8 и 16 мг; 1–6 лет: 0,2 мг/кг/сут; 6–17 лет: <50кг 4–8 мг; >50кг: 8–16 мг	1	1–6 лет: 0,4 мг/кг/сут; 6–17 лет: <50кг 16 мг >50кг: 32 мг
	Лозартан ^а	Таб. 25, 50 и 100 мг; 0,75 мг/кг/сут (до 50 мг/сут)	1	1,4 мг/кг/сут (макс. 100 мг/сут)
	Валсартан ^а	Табл. 80, 160 мг; < 6 лет: 5–10 мг/сут; 6–17 лет: 1,3 мг/кг/сут (до 40 мг/сут)	1	< 6 лет: 80 мг/сут; 6–17 лет: 2,7 мг/кг/сут (макс. 160 мг/сут)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ^с (далее – ингибиторы АПФ)	Каптоприл ^а	Табл. 25 и 50 мг; 0,3–0,5 мг/кг/доза	2–3	6 мг/кг/сут (макс. 450 мг/сут)
	Эналаприл ^а	Табл. 2,5, 5, 10 и 20 мг; 0,08 мг/кг/сут	1–2	0,6 мг/кг/сут (макс. 40 мг/сут)
	Лизиноприл ^а	Табл. 2,5, 5, 10 и 20 мг; 0,07 мг/кг/сут (до 5 мг/сут)	1	0,6 мг/кг/сут (макс. 40 мг/сут)
	Фозиноприл ^а	Табл. 10 и 20 мг; 0,1 мг/кг/сут (до 10 мг/сут)	1	0,6 мг/кг/сут (макс. 40 мг/сут)
	Квинаприл ^а	Табл. 10 и 20 мг; 5–10 мг/сут	1	80 мг/сут
Альфа-, бета-адреноблокаторы	Карведилол ^а	Табл. 6,25, 12,5 и 25 мг; 0,1 мг/кг/доза (до 6,25 мг/сут)	2	0,5 мг/кг/сут (макс. 25 мг/сут)
Бета-адреноблокаторы (далее – β-АБ)	Атенолол ^а	Табл. 50, 100 мг; 0,5–1 мг/кг/сут	1	2 мг/кг/сут (макс. 100 мг/сут)
	Бисопролол ^а	Табл. 2,5, 5 и 10 мг; 2,5 мг/сут	1	10 мг/сут
	Метопролол ^а	Табл. 25, 50 и 100 мг; 1–2 мг/кг/сут	2	6 мг/кг/сут (макс. 200 мг/сут)
	Пропранолол ^а	Табл. 10 и 40 мг; 1 мг/кг/сут	2–4	4 мг/кг/сут (макс. 320 мг/сут)
Альфа-адреноблокаторы (далее – α-АБ)	Доксазозин ^а	Табл. 1 и 2 мг; 0,5–1 мг/сут	1–2	4 мг/сут
Блокаторы кальциевых каналов (далее – БКК)	Амлодипин ^а	Табл. 5 и 10 мг; 0,06 мг/кг/сут	1	0,3 мг/кг/сут (макс. 10 мг/сут)
	Нифедипин (медленного высвобождения) ^а	Табл. 20, 30, 40 и 60 мг; 0,25–0,5 мг/кг/сут	1–2	3 мг/кг/сут (макс. 120 мг/сут)
Центральные альфа-агонисты	Клонидин	Табл. 0,075 мг и 0,15мг 5–20 мкг/кг/сут	1–2	25 мкг/кг/сут (макс. 0,8 мг/сут)
Диуретики	Фуросемид	Табл. 40 мг 0,5–2 мг/кг/доза	1–2	6 мг/кг/сут
	Гидрохлотиазид	Табл. 25 и 100 мг; 0,5–1 мг/кг/сут	1	3 мг/кг/сут (макс. 50 мг/сут)

^а Противопоказаны у лиц младше 18 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения могут назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка. При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей-специалистов с обоснованием польза-риск.

^в Не превышать максимально разрешенные дозы для взрослых пациентов.

^с С осторожностью применять у детей с СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² по причине развития гиперкалиемии (требуется тщательный мониторинг калия крови).

Приложение 2
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
гемолитико-уремического
синдрома у детей»

Таблица 1

№ п/п	Наименование нозологических форм заболеваний (шифр по МКБ-10). Уровень оказания медицинской помощи	Оказание медицинской помощи в стационарных условиях			Примечания
		Диагностика		Лечение	
		обязательная	дополнительная (по показаниям)	необходимое	
1	2	3	4	5	6
1	ГУС (D 59.3). Районные, межрайонные организации здравоохранения, организации здравоохранения городского подчинения (далее – 1 и 2-й уровень)	<p>Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (далее – ОАК).</p> <p>Исследование параметров кислотно-основного состояния крови (далее – КОС).</p> <p>Биохимическое исследование крови (далее – БАК) с определением уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы (далее – АлАТ), аспаратаминотрансферазы (далее – АсАТ), билирубина общего и прямого, глюкозы, калия, натрия, хлора, кальция, С-реактивного белка (далее – СРБ);</p> <p>Общий анализ мочи (далее – ОАМ) (при ее наличии) с определением относительной плотности, кислотности, наличия белка, глюкозы, микроскопия осадка;</p> <p>Определение группы крови по системе АВ0 и резус фактора.</p> <p>Бактериологическое исследование крови и мочи, отделяемого из носа и зева на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с оценкой чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам.</p> <p>Анализ кала на патогенную кишечную флору (трижды).</p>	<p>Исследование показателей гемостаза с определением активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени и индекса, международного нормализованного отношения, уровня фибриногена (далее – коагулограмма).</p> <p>Прямая проба Кумбса (антиэритроцитарные антитела).</p> <p>УЗИ органов брюшной полости.</p> <p>Рентгенография органов грудной клетки.</p> <p>Определение НВs антигена вируса гепатита В, антител к вирусному гепатиту С</p>	<p>Все пациенты с ГУС нуждаются в коррекции: волевических расстройств, анемии, электролитного дисбаланса и КОС, артериальной гипертензии, гипоксии и энцефалопатии, судорожного синдрома и в нутритивной поддержке.</p> <p>Установка назогастрального зонда при отказе ребенка от приема жидкости и пищи через рот.</p> <p>Катетеризация мочевого пузыря при снижении диуреза или его отсутствие.</p> <p>Удаление катетера – при отсутствии диуреза по нему более 1 суток.</p> <p>Применение антиперистальтических лекарственных средств и бактерицидных антибиотиков для лечения диареи, вызванной энтерогеморрагическими штаммами E. coli не рекомендуется, поскольку это увеличивает риск развития тГУС. Назначение антибиотиков (далее – АБ) показано при инвазивных диареях с примесью крови в стуле.</p> <p>На фоне уже развившегося ГУС детям показано назначение АБ широкого спектра (цефалоспоринов 3–4-го поколения, карбапенемов).</p>	<p>Лечение пациентов с ГУС легкой степени тяжести осуществляется на 1–2 уровне оказания медицинской помощи. При ухудшении состояния ребенка до средней степени тяжести организуется его плановый перевод на 3-й уровень оказания медицинской помощи. Дети с ГУС тяжелой степени тяжести (за исключением пациентов в крайне тяжелом состоянии, детей в возрасте до 6 месяцев жизни) переводятся с 1–2 уровня оказания медицинской помощи на 4-й (после согласования с администрацией УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска) для проведения заместительной почечной терапии. Вопрос о переводе на 4-й уровень детей с ГУС в возрасте до 6 месяцев</p>

<p>УЗИ почек и мочевого пузыря. Электрокардиограмма (далее – ЭКГ). Неинвазивное измерение артериального давления (далее – АД) (в отделении анестезиологии и реанимации – суточное мониторирование каждые 1–3 часа; в соматическом отделении – каждые 6 часов в течение первых 3 суток, далее – ежедневно не реже 3-х раз в сутки). Термометрия общая</p>		<p>Лечебно-диагностическая проба для дифференциальной диагностики преренального, ренального и постренального ОПП проводится у детей с различными степенями дегидратации. Лечение ОПП включает возмещение объема циркулирующей крови и стабилизацию гемодинамики: назначается инфузия изотонического раствора хлорида натрия 10–20 мл/кг (в зависимости от степени дегидратации) в течение 2-х часов с введением 2–4 мг/кг фуросемида после ее окончания. Если на этом фоне отмечается увеличение диуреза более 1 мл/кг/час, то диагностируется преренальное ОПП; при отсутствии эффекта необходимо продолжить регидратацию в объеме 5–15 мл/кг/час с почасовой оценкой гидратации тканей ребенка и диуреза. Если при этом сохраняется олигурия, необходимо повторное введение фуросемида (в дозе 2–4 мг/кг) через 2 и 4 часа. При появлении периферических отеков и / или превышении ЦВД (при наличии центрального венозного катетера) более 8 см. водн. ст. инфузионная терапия должна быть остановлена и введен фуросемид 2–4 мг/кг. При отсутствии восстановления адекватного диуреза после 6 часовой инфузии (суммарно) и 3 введений фуросемида (суточная доза не должна превышать 12 мг/кг/сут), или ранее, при достижении нормогидратации, диагностируется ренальное ОПП и требуется перевод ребенка в диализный центр. За время инфузионной терапии необходимо проведение УЗИ почек и мочевого пузыря с целью исключения постренальной ОПП (расширение чашечно-лоханочной системы обеих</p>	<p>жизни, детей в крайне тяжелом состоянии с высокими рисками его ухудшения при транспортировке, принимается врачебным консилиумом на уровне госпитализации ребенка с обязательным участием врача-специалиста РЦДНиЗПТ*. Транспортировка ребенка с ГУС осуществляется реанимобилем</p>
---	--	--	--

			<p>почек). Не рекомендуется титрование дофамина в «почечных» дозах (2–4 мкг/кг/мин), с целью улучшения почечного кровотока может использоваться эуфиллин в дозе 0,4–0,8 мг/кг/ч.</p> <p>При достижении эуволемии и сохранении олигурии, суточный объем инфузионной терапии рассчитывается: 400 мл/м² поверхности тела (перспирационные потери) плюс диурез за предыдущие сутки плюс текущие патологические потери.</p> <p>Показаниями к переливанию эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами, или отмытых эритроцитов (10–15 мл/кг) служат: снижение гемоглобина менее 70 г/л или более высокие значения, но с клиническими проявлениями анемии (тахикардии, ортостатической гипотензии, застойной сердечной недостаточности и другого), или быстром снижении гематокрита.</p> <p>У детей с ГУС без выраженной тромбоцитопении (число тромбоцитов более 20х10⁹/л) и не имеющих тяжелых осложнений (кровотечения и другого) отсутствует необходимость в трансфузии тромбоконцентрата. Показания для назначения тромбоконцентрата представлены в таблице 4 приложения 1 к настоящему Клиническому протоколу.</p> <p>Нутритивная поддержка: потребности ребенка с ОПП в энергии и белке в зависимости от возраста: 0–6 мес – 95–115 ккал/кг / 1,5–2,0 г/кг; 6–12 мес. – 95 / 1,5–1,6; 1–3 года – 95 / 1,1; 4–6 лет – 90 / 1,1; 7–10 лет – 1740♀-1970♂ ккал/сут / 28 г/сут; 11–14 лет – 1845♀-2220♂ ккал/сут / 42 г/сут; 15–18 лет – 2110♀-2755♂ / 45♀-55♂ 28 г/сут.</p> <p>В 1-й день поступления необходимо отказаться от назначения жидкостей,</p>	
--	--	--	---	--

			<p>содержащих белки (энтерально и парантерально), обеспечение суточного каллоража питания может быть недостижимо из-за ограничения потребления жидкости.</p> <p>В последующие дни количество потребляемого белка определяется уровнем мочевины крови: если более 40 ммоль/л – безбелковое высококалорийное питание, 30–40 ммоль/л – 0,5 г/кг «сухого» веса/сутки; 20–30 ммоль/л – 1 г/кг «сухого» веса/сутки; менее 20 ммоль/л – в соответствие с рекомендациями в зависимости от возраста и пола (см. выше).</p> <p>Для коррекции тяжелого метаболического ацидоза ($\text{HCO}_3^- < 15$ ммоль/л) используется 8,4 % раствор гидрокарбоната натрия (далее – NaHCO_3) (1 мл = 1 ммоль), доза которого рассчитывается по формуле: Доза NaHCO_3 (ммоль) = $(\text{AB}_{\text{желаемый}} - \text{AB}_{\text{пациента}}) \times \text{MT} \times \text{к}$, где АВ – актуальный бикарбонат, ммоль/л, МТ – масса тела, кг, к – коэффициент равен 0,3 до 1 года и 0,2 – после 1 года. Инфузия рассчитанной дозы NaHCO_3 проводится за 1–2 часа.</p> <p>Гипонатриемия при олигоанурии чаще не требует коррекции натрием, т.к. обусловлена избыточным количеством гипотонических жидкостей (гипонатриемия разведения). Коррекция может быть достигнута за счет ограничения жидкости. В случае развития тяжелой гипонатриемии (натрий менее 120 ммоль/л крови), необходимо восстанавливать его уровень за счет инфузии растворов натрия хлорида (далее – NaCl) (1 ммоль натрия = 6 мл 0,9 % NaCl или 2 мл 3 % NaCl, или 0,5 мл 10 % NaCl) объем которого рассчитывается по формуле: Дефицит</p>	
--	--	--	--	--

			<p> $NaCl \text{ (ммоль)} = (Na_{\text{желасмый}} - Na_{\text{пациента}}) \times MT \times k$, где Na – натрий крови, ммоль/л, MT – масса тела, кг, k – коэффициент равен 0,3 до 1 года и 0,2 – после 1 года. </p> <p> Потенциально опасным для жизни ребенка является развитие гиперкалиемии (более 6,0 ммоль/л), особенно при появлении ЭКГ признаков (высокие, заостренные зубцы Т, удлинение интервала PR, снижение амплитуды зубца Р, удлинение интервала QRS и другого). Неотложные мероприятия включают: инфузия $NaHCO_3$ 1 ммоль/кг в/в за 30 минут; в/в введение 10 % раствора глюконата кальция 0,5 мл/кг за 10 минут; инфузия 10 % глюкозы (0,5–1 г/кг) с инсулином (1 ЕД инсулина на 4г глюкозы) за 30–60 минут; лекарственные средства, связывающие калий в желудочно-кишечном тракте – 1 г/кг внутрь или rectum. Консервативная терапия гиперкалиемии носит временный характер, поэтому с момента начала ее проведения, необходимо осуществлять подготовку к проведению гемодиализа (метод выбора) или других методов ЗПТ. Неотложная терапия злокачественной артериальной гипертензии и гипертензивных кризов осуществляется антигипертензивными лекарственными средствами, представленными в таблице 5 приложения 1 к настоящему Клиническому протоколу. Перечень антигипертензивных средств для плановой терапии представлен в таблице 6 приложения 1 к настоящему Клиническому протоколу. Первыми назначаются БКК (чаще амлодипин), при недостаточности эффекта добавляются β-АБ (чаще метопролол) и (или) ингибиторы АПФ (чаще эналаприл), при </p>	
--	--	--	--	--

				отсутствии контроля за АГ добавляются α -АБ (чаще доксазозин). Если диурез не нарушен, то назначаются диуретики (при СКФ менее 30 мл/мин/1,73м ² эффективен только фуросемид)	
2	ГУС. Областные организации здравоохранения (далее – 3-й уровень)	Перечень диагностических мероприятий аналогичен 1–2 уровням. УЗИ почек с оценкой кровотока и мочевого пузыря	Коагулограмма. БАК с определением уровней лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ), прокальцитонина. Прямая проба Кумбса (антиэритроцитарные антитела). Исследование кала экспресс методами для выявления антигенов шига-токсина и E. coli O157. Консультация врача-невролога, врача-офтальмолога. ЭКГ. Рентгенография органов грудной клетки	Перечень лечебных мероприятий аналогичен 1–2 уровням	Дети с тяжелым ГУС (за исключением пациентов в крайне тяжелом состоянии, детей в возрасте до 6 месяцев жизни) переводятся на 4-й уровень оказания медицинской помощи (после согласования с администрацией УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска) для проведения заместительной почечной терапии. Вопрос о переводе на 4-й уровень детей с ГУС в возрасте до 6 месяцев жизни, детей в крайне тяжелом состоянии с высокими рисками его ухудшения при транспортировке, принимается врачебным консилиумом с обязательным участием врача-специалиста РЦДНиЗПТ*. При других степенях тяжести ГУС вопрос о переводе на 4-й уровень оказания медицинской помощи решается индивидуально. Транспортировка ребенка с ГУС осуществляется реанимобилем

3	<p>ГУС. Республиканские организации здравоохранения (далее – 4-й уровень)</p>	<p>ОАК с подсчетом количества ретикулоцитов и шизоцитов. КОС. БАК с определением уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, цистатина С, ЛДГ, АлАТ, АсАТ, билирубина общего и прямого, глюкозы, калия, натрия, хлора, кальция, СРБ. ОАМ. Определение группы крови по системе АВ0 и резус. Коагулограмма с определением растворимых фибрин-мономерных комплексов. Прямая проба Кумбса (антиэритроцитарные антитела). Белки системы комплемента (фракции С3 и С4). Бактериологическое исследование крови и мочи, отделяемого из носа и зева на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с оценкой чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам. Анализ кала на патогенную кишечную флору (трижды), если не проводилось ранее. Исследование кала экспресс методами для выявления антигенов шига-токсина и E. coli O157 (в случае отсутствия таковых методик: выделение E. coli O157:H7 на средах с сорбитолом или обнаружение ДНК энтерогеморрагических E. coli в образцах стула). УЗИ почек с оценкой кровотока и мочевого пузыря. ЭКГ. Неинвазивное измерение АД (в отделении анестезиологии и реанимации – суточное мониторирование каждые 1–3 часа; в соматическом отделении – каждые 6 часов в течение первых 3 суток, далее – ежедневно не реже 3-х раз в сутки). Термометрия общая</p>	<p>БАК с определением уровней гаптоглобина, прокальцитонина, пресепсина. Определение D-димеров в крови. Определение NGAL в крови и при наличии диуреза – в моче. Определение антител к шига-токсину и (или) липополисахаридам энтерогеморрагических E.coli через 7–14 дней от начала диареи; Исследование крови с определением иммуноглобулинов классов G, A, M. Определение активности ADAMTS-13 и антител к ADAMTS-13 в крови – при ГУС без диареи с наличием неврологической симптоматики и (или) уровнем тромбоцитов < 30x10⁹/л. Выявление аутоантител к фактору H, исследование уровней факторов H, I, MCP (CD46) в крови – у детей с ГУС без диареи и подозрением на аГУС. Определение уровней гомоцистеина крови, метилмалоновой кислоты (крови и мочи) ± молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в гене MTHFR. Тест на беременность (проводится у всех девочек-подростков с клиникой ГУС или ТТП). Консультация врача-невролога, врача-офтальмолога, врача-уролога, врача-гинеколога. УЗИ органов брюшной полости. Рентгенография органов грудной клетки. Определение HBs антигена вируса гепатита В, антител к вирусному гепатиту С. Суточное мониторирование АД (далее – СМАД). Суточная потеря белка и альбумина с</p>	<p>К перечню лечебных мероприятий на 1–3-м уровнях оказания медицинской помощи добавляются следующие: лечение SPA-ГУС включает обязательное назначение β-лактамов АБ (аминопенициллины – препараты выбора, цефалоспорины I-II поколения, макролиды – препараты резерва). СЗП противопоказана; при развитии ГУС на фоне применения циклоспорина А или такролимуса требуется отмена этих лекарственных средств. Терапия вторичного ГУС основана на лечении основного заболевания, приведшего к его развитию; лечение аГУС включает плазмотерапию или плазмообмены (далее – ПО). Рекомендуемая доза СЗП составляет 30–40 мл/кг в первые сутки и 10–20 мл/кг/сут в последующем. При олигоанурии с признаками гипергидратации, методом выбора является ПО. В ходе одного сеанса проводится обмен 1,5 объема плазмы (60–75 мл/кг). Рекомендуется проведение ПО в дозе 1,5 объема плазмы ежедневно первые 5 дней, далее 5 дней в неделю – 2 недели, далее 3 дня в неделю – 2 недели с оценкой эффективности терапии на всех этапах. Критериями эффективности плазмотерапии является нормализация числа тромбоцитов и ЛДГ (прекращение гемолиза). При сохранении этих результатов более 3-х дней – данная терапия отменяется. Абсолютными противопоказаниями к плазмообменам являются: аллергия на введение СЗП, белковых препаратов и плазмозаменителей; нестабильная гемодинамика; тяжелая сердечная</p>	
---	---	--	---	--	--

			<p>мочой (при невозможности – соотношение белка и альбумина к креатинину в разовой моче). Бактериологическое исследование диализата, ликвора на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с оценкой чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам. Экспресс диагностика антигенов <i>S. Pneumoniae</i> в моче; выявление антигена Томсона-Фредерикса – при ГУС без диареи и подозрении на SPA-ГУС. Анализ диализата на цитоз и потерю белка. Лейкоцитограмма диализата. Необходимые исследования для дифференциальной диагностики ГУС представлены в таблице 2 приложения 1 к настоящему Клиническому протоколу. Алгоритм диагностики ГУС в зависимости от уровня оказания медицинской помощи отображен в схеме 1 приложения 2 к настоящему Клиническому протоколу</p>	<p>недостаточность; инфузия вазопрессоров (дофамина, норэпинефрина и других) в высоких дозах для поддержания гемодинамики; профузное кровотечение любой локализации; церебральный инсульт в острой фазе; отек легких. Относительными противопоказаниями к плазмообменам являются: период новорожденности; анемия (число эритроцитов $<3 \times 10^{12}/\text{мл}$ и гемоглобина $<80-90 \text{ г/л}$); гипофибриногенемия (уровень фибриногена А $<2,0 \text{ г/л}$); гипопротеемия (общий белок в крови $<55 \text{ г/л}$); сохраняющаяся гиповолемия. У детей с плазморезистентностью (отсутствие эффекта от инфузий плазмы или ПО) или плазмозависимостью (рецидив ГУС при снижении частоты ПО или его отмене) с целью достижения стойкой ремиссии ГУС и предотвращения необратимых повреждений почек показаны лекарственные средства, блокирующие образование мембраноатакующего комплекса (C5-C9) комплемента. Абсолютным показанием к началу ЗПТ при ГУС является ОПП в 3 стадии (согласно таблице 1 приложения 1 к настоящему Клиническому протоколу) при сохранении анурии более 12 часов или олигурии более 24 часов. У детей с ОПП и адекватным диурезом выступают следующие показания к ЗПТ: развитие жизнеугрожающих состояний, не поддающихся консервативной терапии: гипергидратация с отеком легких, головного мозга и резистентная к введению фуросемида; гиперкалиемия ($> 6,0 \text{ ммоль/л}$ с ЭКГ признаками); уремическая энцефалопатия;</p>	
--	--	--	--	--	--

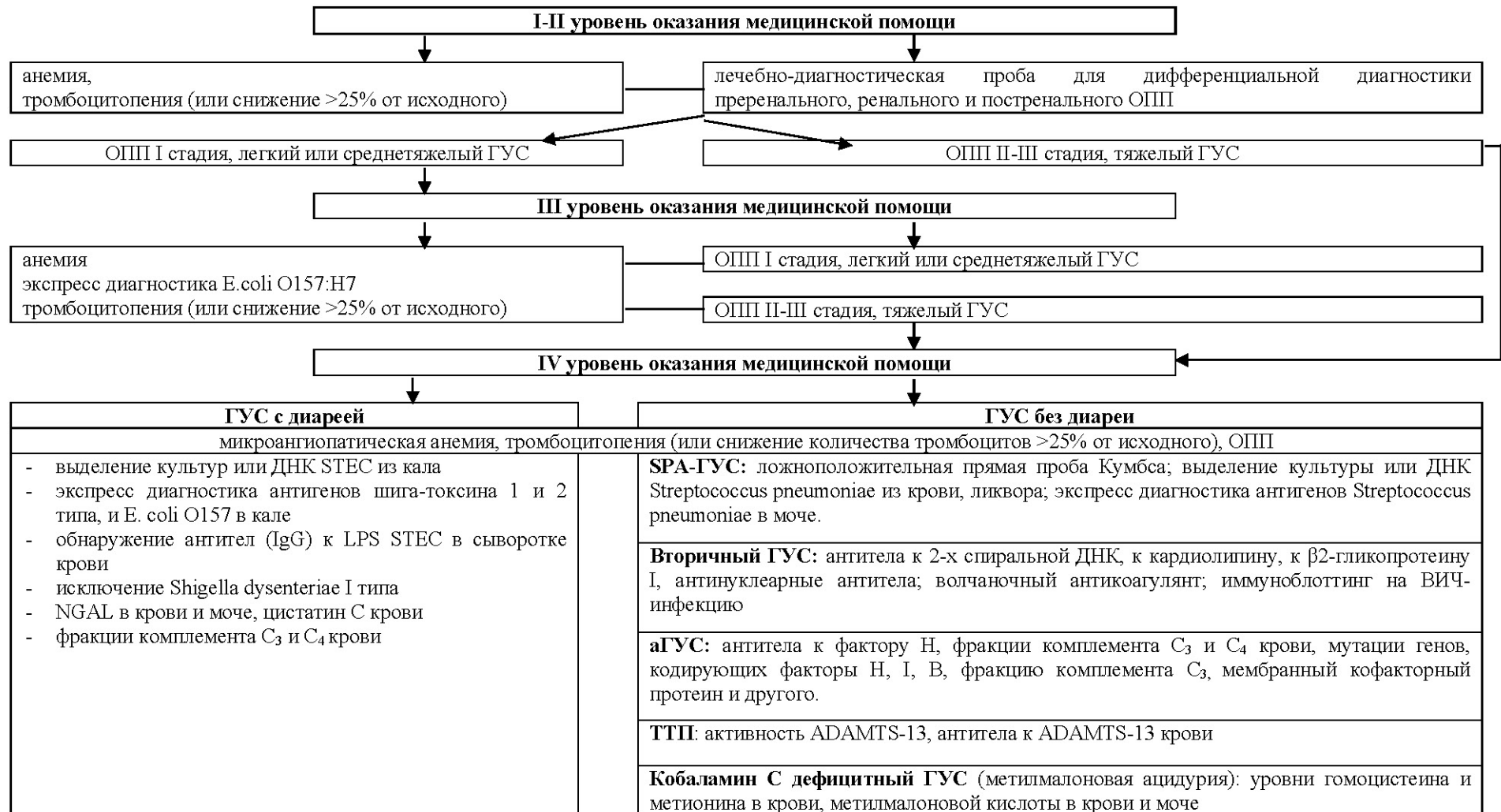
				<p>злокачественная артериальная гипертензия;</p> <p>метаболические расстройства, не поддающиеся консервативной терапии: тяжелый метаболический ацидоз (рН <7,2, ВЕ < -10);</p> <p>гипо- и гипернатриемия (<120 ммоль/л и >160 ммоль/л);</p> <p>уровень мочевины > 40 ммоль/л (у новорожденных >30 ммоль/л);</p> <p>повышение креатинина крови в 3 раза выше исходного уровня (или верхней границы возрастной нормы) или выше 353,6 мкмоль/л.</p> <p>При выборе метода ЗПТ: перитонеального диализа (далее – ПД), гемодиализа (далее – ГД), постоянной вено-венозной гемофильтрации (далее – ПВВГФ), постоянной вено-венозной гемодиафильтрации (далее – ПВВГДФ) учитывается тяжесть клинического состояния ребенка, степень метаболических нарушений, наличие противопоказаний к определенному виду диализа, а также возраст, длина и масса тела ребенка, доступность методов ЗПТ в организации здравоохранения.</p> <p>Показаниями к ПД являются: преимущественно изолированное повреждение почек у детей в возрасте до 2 лет жизни, выраженные неврологические нарушения, наличие или высокий риск геморрагических осложнений, тяжелая недостаточность кровообращения, невозможность выполнения сосудистого доступа, противопоказания или отсутствие возможности проведения других методов ЗПТ.</p> <p>ПВВГФ используется в случаях выраженной гипергидратации с отеком легких, мозга; при нестабильной</p>
--	--	--	--	---

				<p>гемодинамике, обусловленной присоединением сепсиса, развитием полиорганной недостаточности; при наличии противопоказаний к проведению ПД. Присоединение к вышеперечисленным показаниям анурии с развитием тяжелой азотемии, требует перевода с ПВВГФ на ПВВГДФ. ГД является методом выбора при лечении детей со стабильной гемодинамикой, выраженной азотемией и гипергидратацией, противопоказаниями к другим методам ЗПТ.</p> <p>Существенное изменение фармакокинетики всех лекарственных средств, элиминируемых с мочой, отмечается у пациентов с ГУС и ОПП, что требует изменения дозы и кратности введения лекарственных средств в зависимости от степени снижения СКФ и метода ЗПТ</p>	
4	<p>ГУС. Профилактика и лечение осложнений (в амбулаторных условиях)</p>	<p>На 1–3 уровнях оказания медицинской помощи: ОАК; КОС; ОАМ; БАК с определением уровней креатинина, мочевины, АлАТ, глюкозы, калия, натрия, хлора, кальция общего, фосфора, железа, СРБ, других показателей по показаниям; клиренс по эндогенному креатинину (за сутки) с целью оценки скорости клубочковой фильтрации (далее – СКФ), при невозможности сбора суточной мочи – использование расчетной СКФ по формуле Шварца; УЗИ почек и мочевого пузыря; профиль АД; при контрольных обследованиях в РЦДНиЗПТ (4 уровень) выполняются: БАК с определением цистатина С; КОС с целью выявления метаболического ацидоза (далее – МА); определение суточной потери белка с мочой</p>	<p>проба Зимницкого; анализ мочи по Нечипоренко; СМАД; УЗИ органов брюшной полости и почек с доплеровским исследованием почечного кровотока, мочевого пузыря; статическая нефросцинтиграфия и другие исследования по показаниям на 3–4 уровнях. Алгоритм диагностики осложнений ГУС и кратность наблюдений в РЦДНиЗПТ представлен на схеме 2 приложения 2 к настоящему Клиническому протоколу</p>	<p>При АГ назначаются антигипертензивные средства, перечень которых для плановой терапии представлен в таблице 6 приложения 1 к настоящему Клиническому протоколу. При выявлении метаболического ацидоза (\downarrowрН крови, \downarrowНСО₃ менее 20 ммоль/л) назначается 4 % раствор NaHCO₃ перорально, в дозе 0,5–2 ммоль/кг/сутки в 3–4 приема. Дальнейший объем терапии определяется стадией хронической почечной недостаточности</p>	<p>Диспансеризация данной группы пациентов осуществляется врачами-педиатрами участковыми (врачами-педиатрами, врачами общей практики) по месту жительства ребенка не реже 1 раза в 3 месяца, врачами-нефрологами РЦДНиЗПТ согласно схеме 2, приложения 2</p>

	<p>(далее – СПУ), при невозможности сбора суточной мочи (дети раннего возраста), определение белка и креатинина в утренней порции мочи с расчетом соотношения белок (г) / креатинин (г) (далее – Б/К в разовой моче); определение суточной микроальбуминурии (далее – МАУ), при невозможности данного исследования, определение альбумина и креатинина в утренней порции мочи с расчетом соотношения альбумин (мг) / креатинин (г) (далее – А/К в разовой моче); клиренс по эндогенному креатинину (за сутки), при невозможности сбора суточной мочи – использование расчетной СКФ по модифицированной формуле Шварца (2009 г)</p>			
--	--	--	--	--

* Врачами-специалистами РЦДНиЗПТ являются сотрудники 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, осуществляющие консультативную помощь нефрологическим пациентам, заведующий педиатрическим отделением № 1 (для нефрологических больных) и заведующий отделением анестезиологии и реанимации УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска.

Алгоритм диагностики ГУС у детей



Алгоритм диагностики осложнений ГУС и кратность наблюдения в РЦДНиЗПТ

