



ПАСТАНОВА

ПОСТАНОВЛЕНИЕ

«30» сиваря 2017 г. № 11

г. Мінск

г. Минск

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

На основании абзаца сьдмого 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 января 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 – СПА-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. aГУС 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 кальцинейрина (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 (pCKФ)*	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 pCKФ <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.

Таблица 2

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;

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки:
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;
ТПП (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 MМАСНС;
SРА-ГУС	ложноположительная прямая проба Кумбса (выявление антиэритроцитарных антител); положительный рост культуры <i>S. Pneumoniae</i> или выделение ДНК методом ПЦР (кровь, ликвор); экспресс диагностика антигенов <i>S. Pneumoniae</i> в моче; выявление антигена Томсона-Фредерикса (для подтверждения нейроминидазной активности);
Атипичный ГУС	Снижение С3 фракции комплемента крови при нормальном уровне С4; дефицит факторов Н, I, МСР (CD46) крови; повышение уровня антител к фактору Н; выявления мутаций генов, кодирующих белки системы комплемента (CFH, CFI, CFB, МСР, THBD, С3 и другое);
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфоли-	антитела к 2-х спиральной ДНК; антинуклеарные антитела; антитела к кардиолипину; антитела к β 2-гликопротеину I;

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки:
пидный синдром и другое)	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
тГУС	STEC	Симптоматическое
	Shigella dysenteriae, тип 1	Антибиотики, симптоматическое
SPA-ГУС	Streptococcus pneumoniae	Антибиотики, Свежезамороженная 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, тром-	Плазмообмены, СЗП, Лекарственные средства, блокирующие образование мембраноатакующего комплекса (C ₅ -C ₉) комплемента

Заболевание	Причины	Лечение
	бомодулина, фракции С ₃ , и другое. Антитела к фактору Н	Плазмообмены ± иммуно-депрессанты

Таблица 4

Показания для назначения тромбоконтрата у детей с ГУС

Количество тромбоцитов	Показания
< 10×10 ⁹ /л	Все пациенты
11-19×10 ⁹ /л	Лихорадка >38°С и (или) небольшое кровотечение и (или) предполагаемый сепсис
20-50×10 ⁹ /л	Биопсия костного мозга и (или) спинномозговая пункция, небольшие хирургические операции и (или) массивное кровотечение
50-100×10 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, 1мл = 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

Лекарственное средство	Форма выпуска	Режим дозирования
		почек требуется контроль уровня тиоцианата в крови.
Эналаприл ^a	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 0,00015 (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)

^a 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.

Таблица 6

Плановая антигипертензивная терапия у детей с ГУС

Класс	Международное непатентованное название	Форма выпуска; Начальная доза	Кратность приема раз/сутки	Максимальная доза ^b
Блокаторы рецепторов альдостерона ^c	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 ^c	Кандесартан ^a	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

Класс	Международное непатентованное название	Форма выпуска; Начальная доза	Кратность приема раз/сутки	Максимальная доза ^В
	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 ангиотензин-превращающего 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

Класс	Международное непатентованное название	Форма выпуска; Начальная доза	Кратность приема раз/сутки	Максимальная доза ^В
	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 0,15 мг; 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 ребёнка. 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/1,73 м² по причине развития гиперкалиемии (требуется тщательный мониторинг калия крови).