

Эллин Либерман, доктор медицины, профессор медицинского факультета
университета Южной Калифорнии, г. Лос-Анджелес (США)

**СИНДРОМ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ УРЕМИИ (СГУ) И БОЛЕЗНЬ
МОШКОВИЦА
(ТРОМБОГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ, ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ
ПУРПУРА ИЛИ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ)
(HEMOLYTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA, MOSCHCOWITZ
SYNDROME)**

ВСТУПЛЕНИЕ

СГУ был впервые описан в 1955 году швейцарским гематологом Гассером.

Гассер описал пять фатальных педиатрических случаев и выделил характерные черты (main features of HUS):

острая почечная недостаточность (ОПН)

гемолитическая анемия

тромбоцитопения

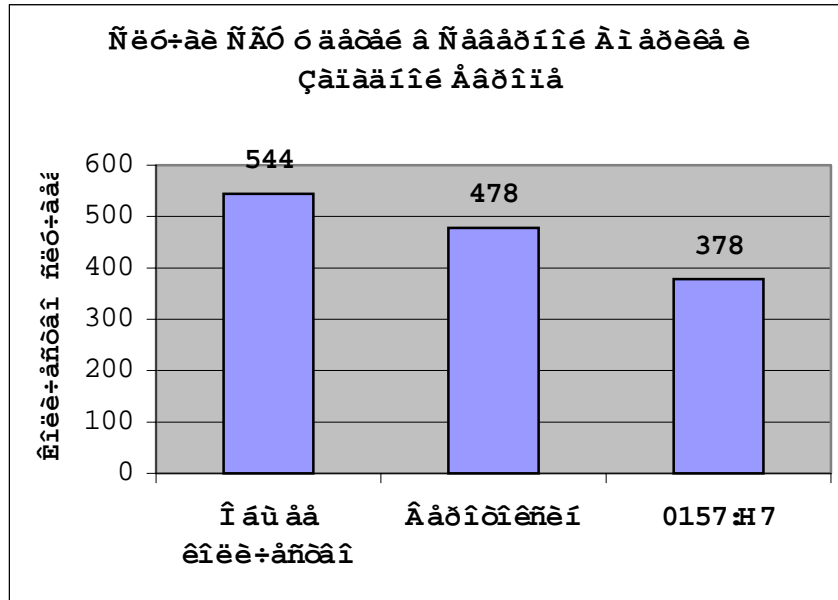
морфология: некроз коркового вещества почки

СГУ в настоящее время встречается по всему миру. В данном материале освещаются клинико-морфологические особенности, этиопатогенез и лечение.

**СГУ У ДЕТЕЙ В СЕВЕРНОЙ АМЕРИКЕ И ЕВРОПЕ
(HUS IN AMERICA AND EUROPE)**

На рисунке отражена значимость одного штамма E.coli 0157:H7, обнаруженного в начале 80-х годов XX века в Канаде. В первом столбце представлены все случаи, во втором – случаи, связанные с веротоксином (то есть, эндотоксином, происходящим от коли-бактерий). В третьем столбце отражены те случаи, в которых бактериальные культуры оказались положительными на этот штамм E.coli 0157:H7.

Cases of HUS in children in N. America and Western Europe



ИТОГИ КЛИНИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ (Clinical Conclusion)

СГУ – заболевание, чаще поражающее детей раннего возраста. После продромальной диареи, слабой или сильной, обозначаемой как Д+, а также в некоторых случаях после инфекции верхних дыхательных путей (Д-), у детей развивается гемолитическая уремия и ОПН. Изначально существовало мнение, что заболевание затрагивает исключительно почки, но за последние десятилетия стало очевидным, что в процесс заболевания вовлекаются многие органы и системы.

Внепочечные проявления: (non-renal findings)

ЦНС: конвульсии, инсульт (в особенности коррелируют с плохим прогнозом корковая слепота, орпистотонус и галлюцинации).

Сердце: миокардит и миокардиопатия.

ЖКТ: некроз кишечника, колэктомия, колит, стриктуры, некроз поджелудочной железы..

Печень: дисферментия, повышение билирубина.

В госпитале Childrens г. Лос-Анджелеса в течение последних 30-ти лет было пролечено более 400 детей с данным заболеванием.

Лабораторные признаки: (laboratory findings)

Гематологические: микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), повышенный уровень лактатдигидрогеназы (ЛДГ), ретикулоцитоз, пониженный гаптоглобин сыворотки (не всегда зависит от степени гемолиза).

Почечные: гематурия (эритроциты и гемоглобин), повышенный азот мочевины в крови, повышенный креатинин, повышенный калий, повышенная мочевая кислота, пониженный натрий и кальций, повышенный фосфор.

Мазок периферической крови: необходимо обратить внимание на большое разнообразие в размере и форме эритроцитов. Следует отметить наличие эритроцитов с выступающими шиповидными отростками (шизоцит). Эти проявления характерны для МАГА. Нейтрофилы часто отличаются гиперсегментированными ядрами, тромбоциты в целом крупноватые.

Here must be the picture of peripheral blood (but we have no scanner, sorry)

Виды СГУ (different kinds of HUS)

характерная	Д+
нехарактерная	Д-
повторяющаяся	
семейная	рецидивирующая или наследственная
вторичная	злокачественность, фармакологические средства

Обстоятельства, отрицательно влияющие на прогноз:

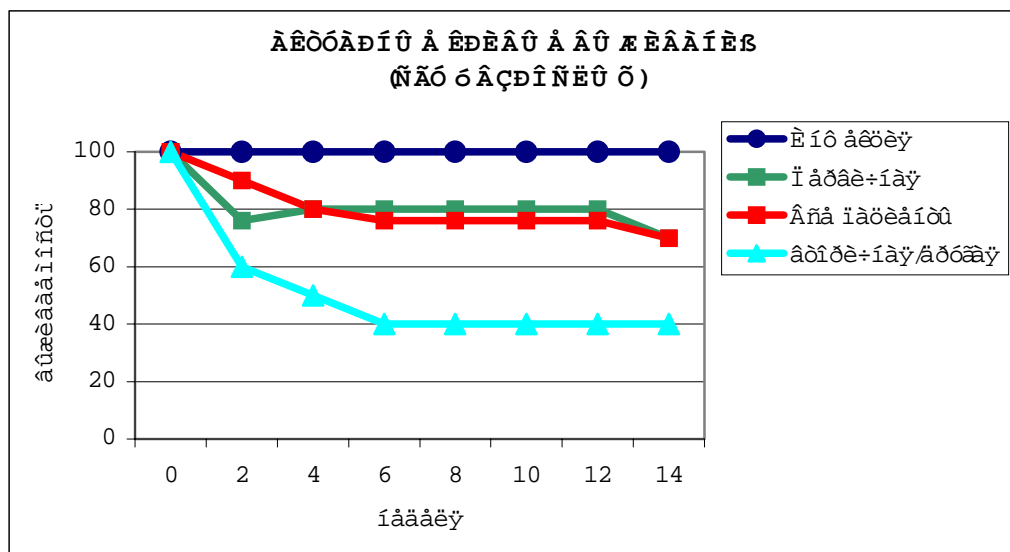
- суровый климат (холод)
- форма Д+, семейная, вторичная

- Д+ или Д- повторяющаяся
- продолжительная анурия (>72 ч.)
- кома, инсульт, конвульсии
- выраженная гипертония
- поражение ЖКТ
- лейкоцитоз > 20.000
- ранний возраст (до 2 лет)
- морфологические находки в клубочках: тромботическая микроангиопатия

Лечение (treatment)

- инфузия плазмы (помогает облегчить остаточные почечные и неврологические явления; рекомендуется при всех формах СГУ с вовлечением ЦНС).
- плазмаферез (снижает интоксикацию)
- антитромботические средства (эффект не показан)
- простагландины PGI2 (известны отдельные случаи улучшения)
- гамма-глобулин (эффект не показан)
- витамин Е (возможно, эффективен у детей)
- Synsorb РК (синтетический рецептор на веротоксин, прикрепленный к носителю – нейтрализует токсины кишечной палочки)

СГУ У ВЗРОСЛЫХ (HUS in adults - survival)



Острый и долгосрочный прогноз для детей¹ (prognosis for children)		
	количество	процент
полное выздоровление	170	66%
смерть во время острой фазы	23	9%
терминальная стадия	24	9%
ХПН	11	4%
поздние остаточные явления	30	12%

Причина смерти у 260 детей (1955-91)² (causes of death in children)	
ЦНС	47%
внезапная смерть по неизвестным причинам	16%
сердечно-сосудистые причины	6%
шок	6%
желудочно-кишечные причины	6%
другие причины	13%

Рецидивирующий СГУ у детей: исход у лиц, заболевших в детском возрасте (на основании двадцатилетнего наблюдения)³ (recurrent HUS)		
n=67	количество пациентов	%
выжило	43	64
умерло	11	16
терминальная стадия почечной недостаточности	3	4
ХПН	2	3
гипертония	2	3
неизвестно	4	6

¹ 258 детей (по данным Clinical Nephrology, 1988)

² Robson, 1991

³ Kaplan, 1991

Причины смерти: CHILDRENS HOSPITAL OF LOS ANGELES (causes of death)			
1954-1996 г			
Случай	Год	Вид терапии	Причина смерти
1. НЕ БЫЛО ДОСТУПА К ГЕМОДИАЛИЗУ			
1	1954	поддерживающая терапия	отек легких
2	1954	поддерживающая терапия	сепсис после спленэктомии
3	1958	поддерживающая терапия	застойная сердечная недостаточность
4	1960	поддерживающая терапия/стероиды	гиперкалиемия
5	1963	поддерживающая терапия/стероиды	уремия
2. ПРИ ГЕМОДИАЛИЗЕ (during hemodialysis)			
6	1966	гемодиализ	сепсис, изнурение организма
7	1967	гемодиализ/гепарин	септический артрит
8	1967	поддерживающая терапия	застойная сердечная недостаточность
9	1975	поддерживающая терапия	уремия
10	1976	гемодиализ	техническая
11	1982	гемодиализ и две пересадки	сепсис
12	1986	гемодиализ	кровотечение

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ (Thrombotic microangiopathy)

СГУ и ТТП являются вариантами тромботической микроангиопатии, при которой основные места повреждения и поражаемые органы отличаются друг от друга

СГУ

тромбоцитопения

МАГА

ОПН

ТТП

тромбоцитопения (ЦНС)

МАГА

повышение температуры,

почечные аномалии

Другие признаки проявляются по-разному. При ТТП особо характерны повреждения ЦНС.

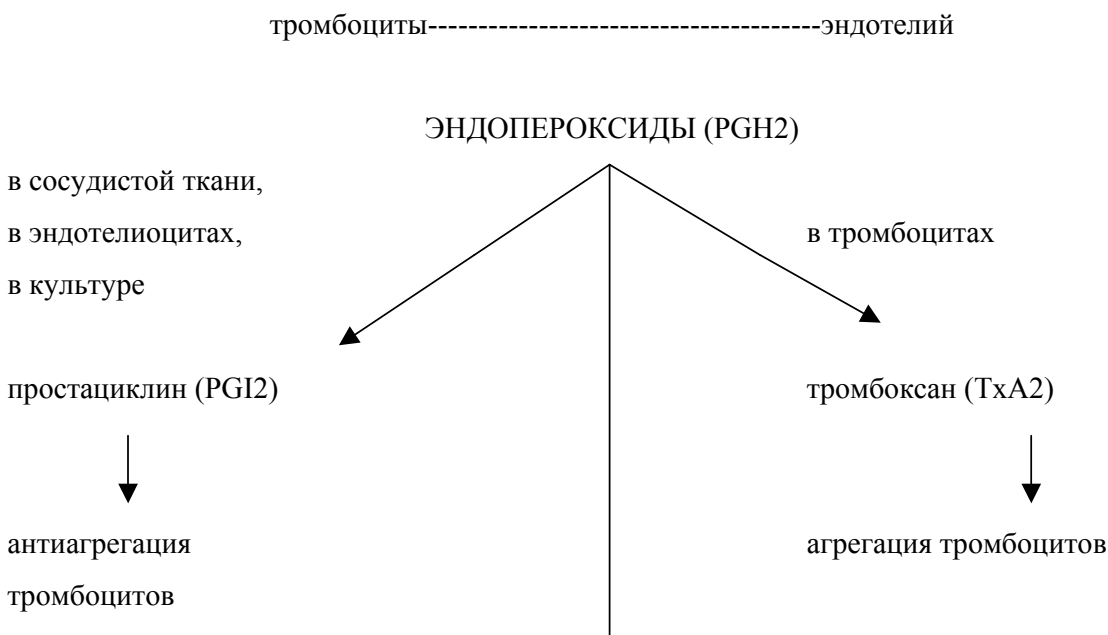
ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ТТП ОТ СГУ (differential diagnosis)

Характерное свойство	ТТП	СГУ
Возрастная группа	взрослые	дети
Принадлежность к африканской расе	часто встречается	редко
Продромальные желудочно-кишечные симптомы	отсутствует	часто встречаются
Жар	почти у всех	от 5 до 20%
Неврологические	преобладают	редко
Почечные	от 1+ до 3+	4+
Рецидивы	частые	редко
Лечение: плазмоферез	облегчает	для D-
Выживание	60-90%	>90% D+; D- по-разному

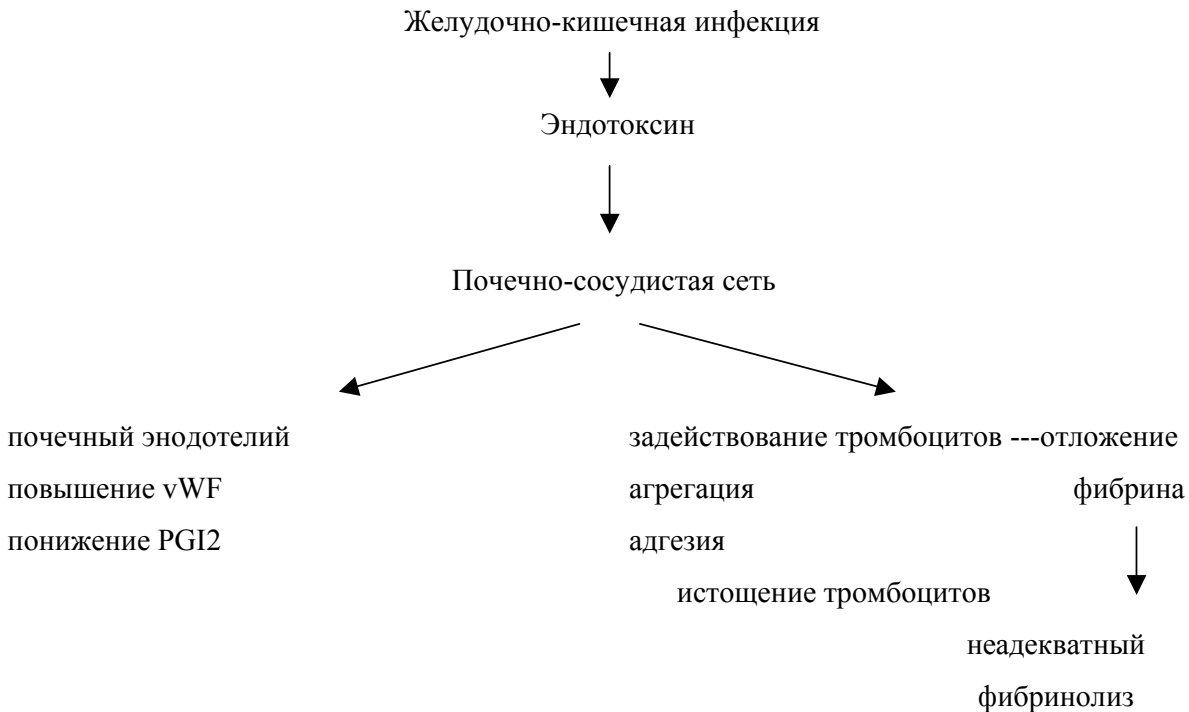
(Robson WLM et al., Current Problems of Pediatrics, 1993)

ПАТОГЕНЕЗ (pathogenesis)

СГУ – нарушение, возникающее в восприимчивом организме, подвергающимся инфекции от проникающей в него инфекции, при посредстве изменений во взаимодействиях тромбоцитов с эндотелием, вызванных появлением паразита в среде хозяина



ПАТОГЕНЕЗ КЛАССИЧЕСКОГО СГУ (D+ типичная форма)
(pathogenesis of classic HUS)



Комментарии к схеме: концепция, которую мы здесь пытаемся продемонстрировать говорит о том, что вирулентные бактерии, проникающие в организм в достаточно вредной дозе (инокулят), производят эндотоксины, непосредственно оказывающие разрушительное воздействие на слизистую ЖКТ. Токсин способен проникнуть сквозь кишечную стенку со стороны слизистой до поверхности серозной оболочки: таким образом, эндотоксины попадают прямо в кровь. Кроме этого, токсин самостоятельно вносит изменения в эндотелий почек и кровеносных сосудов, активируя тромбоцитарную реакцию. Тромбоциты прилипают к стенкам сосудов и лопаются, выбрасывая содержимое. В почке откладывается фибрин, который не лизируется в следствие подавления фибринолиза а также в связи уровня тканевого активатора плазминогена, обычно производимого эндотелием.

E. coli 0157:H7 – ПЕРВОЕ ПОЯВЛЕНИЕ

Впервые обнаружена в 1983 г.

Причина вспышек СГУ и геморрагического колита

Встречается повсеместно

В последнее время смертность растет

**E. coli-производящий веротоксин (VTEC) 0157:H7 и (E. coli and verotoxin)
веротоксин (VT) в стуле больных⁴**

субъекты	VTEC & VT	только VTEC	только VT	всего (%)
больные (n=40)	9	3	12	24 (60%)
контроль (n=40)	0	0	0	0

Комментарий: Д-р Кармали впервые обнаружил связь между данным штаммом E. coli и вспышками заболеваний и таким образом, проложил путь ко многим годам плодотворных исследований. Его открытие и дальнейшие эпидемиологические труды легли в основу нынешнего взгляда на патогенез этого заболевания.

**E. coli 0157:H7 и ВСПЫШКИ В СЕВЕРНОЙ АМЕРИКЕ
(E. COLI IN NORTH AMERICA)**

Носители и пути передачи:

- молотая говядина
- ростбиф
- бутерброды
- вода, особенно в бассейнах
- непастеризованное молоко
- непрокипяченный застоявшийся яблочный сок (все фрукты необходимо тщательно мыть)
- неизвестные причины
- непосредственный контакт с носителями инфекции
- члены семьи, готовящие/подающие пищу.

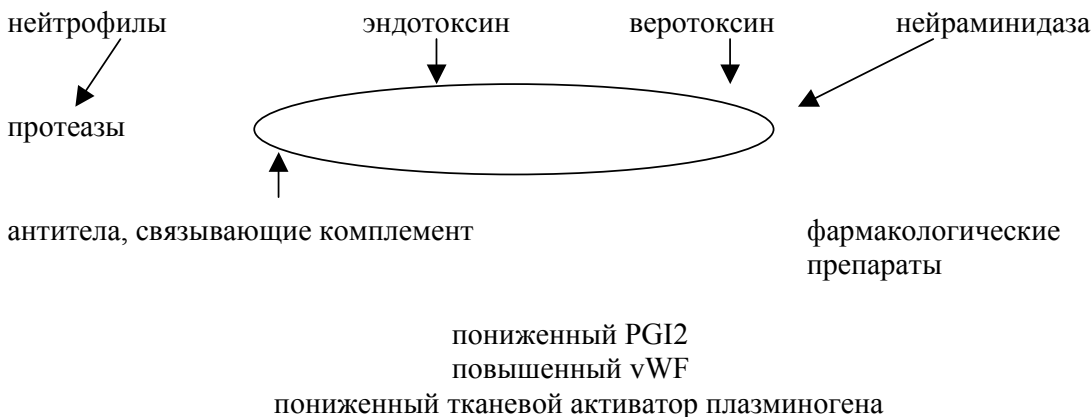
E. COLI 0157:H7

На основании самой последней информации, полученной в Центрах контроля и предотвращения заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA), а также по данным экспертов пищевой промышленности и экспертов по здравоохранению и эпидемиологов, сложилось следующее представление о последовательности вспышек заболеваний, обусловленных штаммом E. coli:

⁴ Karmali – J Of Infectious Disease, 1985 (Toronto, Canada)

Откармливание скотины антибиотиками – возникновение вирулентных штаммов, не поддающихся антибиотикам – колонизация и рост бактерий в животных – бактерии в сыром мясе – возникновение заболевания у восприимчивых людей, употребивших в пищу зараженные продукты (дети, престарелые).

РОЛЬ СОСУДИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ **(The role of vascular epithelium)**



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ **(Pathophysiology)**

В последние годы особое внимание привлекает молекулярная биология повреждения эндотелиоцитов. Ниже приведен результат в сжатой форме.

1. Микробиология E.coli 0157:H7 и другие серотипы E.coli.
2. Воспалительные медиаторы (эндотоксин, нейтрофилы)
3. Оксид азота – мощное средство повреждения сосудистого эпителия

Краткие замечания о трансплантации у детей с СГУ

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ **(transplantation)**

Данные представлены NAPRTCS – North American Renal Transplant Cooperative Study (Северно-американское кооперативное исследование по трансплантации почки). Это добровольческая организация, собирающая данные по гемодиализу и трансплантации у детей. Ниже приведены данные, охватывающие 1994 год.

Общее количество пациентов: 3,321

Общее количество трансплантатов: 3,597*

* многие дети подвергаются многократным пересадкам

Из них, больные СГУ составляли 2,9% - 95 человек. 43 была пересажена почка от живого члена семьи. Остальные пересадки были проведены с использованием трупной почки.

Ниже представлена актуарная схема выживания. Здесь отражено количество детей, находящихся в какой-то конкретно момент во времени «в опасности» или в категории риска. Главное, что следует отметить, это то, что дети, получившие почку от живого донора, в целом показали результаты лучше, чем дети с пересаженной трупной почкой. Последние данные говорят о том, что эти кривые улучшаются по мере приобретения дальнейшего опыта и новых средств воздействия.

The scheme of survival



LRD – живой родной по крови донор

CAD – донор-труп

ИТОГИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(Conclusion)

D+ является основной причиной почечной недостаточности у детей. За 40 лет удалось достичь снижения смертности и заболеваемости. По штамму E coli 0157: H7 опубликовано очень малое количество данных, недостаточна информация по последствиям заболеваний, спровоцированных данным штаммом.

Во всем мире признано эпидемиологическое значение E.coli 0157: H7. Для некоторых видов СГУ (атипичного, СГУ D-, рецидивирующего, семейного, вторичного) прогноз менее положителен. СГУ у взрослых протекает более тяжело, чем у детей.

Патогенез заболеваний: эндотоксемия E.coli 0157: H7; цельность сосудистых эндотелиальных клеток подвергается нарушению при непосредственном воздействии эндотоксина, а также цитокинов, воспалительных медиаторов. Нарушенный фибринолиз нарушает способность почки к фильтрации.

При трансплантации лучший результат достигается при пересадке почки от живого донора. Рецидивы случаются у небольшого количества пациентов, но представляют собой серьезную проблему.