

Клиническая характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области

Е. В. Гунькова, И. В. Зорин, А. А. Вялкова

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) впервые описан Г. Гассером в 1955 г. как сочетание микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности [1].

ГУС относится к первичным тромботическим микроангиопатиям, в патогенезе которого основную роль занимает повреждение эндотелия гломерулярных капилляров, гемолиз, активация и потребление тромбоцитов с последующей коагуляцией в первую очередь в сосудах почек [2]. Локальная коагуляция в почках приводит к развитию острого почечного повреждения (ОПП). ГУС остается основной причиной ОПП в детском возрасте [3]. Помимо почек, которые являются основным органом-мишенью, в патологический процесс вовлекаются желудочно-кишечный тракт, нервная, сердечно-сосудистая системы, система гемостаза, с возможным развитием полиорганной недостаточности [4].

Учитывая возрастную характеристику, ГУС чаще развивается у детей с 1 года до 5 лет [5, 6].

Выделяют две основные формы ГУС: типичный и атипичный [7]. Типичный ГУС (тГУС) (STEC-ГУС) преимущественно инфекционного генеза и в 90% всех случаев ассоциирован с шигатоксин-продуцирующей *Escherichia coli* [8]. Только в 5–15% случаев гастроэнтероколита, этиологическим фактором которого является энтерогеморрагическая кишечная палочка *Escherichia coli*, развивается ГУС [9]. Установлено, что до 22% взрослых пациентов со STEC-ГУС имеют мутации генов, кодирующих белки системы комплемента [10]. Наряду с бактериальной инфекцией в 10% случаев причиной ГУС считают вирусы гриппа, вирус Эпштейна–Барр, вирус Коксаки, эховирусы, аденовирусы, ротавирусы, ВИЧ [11, 12].

В 5% всех случаев ГУС и в 40% атипичного ГУС причиной является инфекция *Streptococcus pneumoniae* [13]. В 5–10% распространенности ГУС составляет атипичный ГУС, который связан с избыточной активацией альтернативного пути системы комплемента. Атипичный ГУС характеризуется высоким риском внезапной смерти и необратимым инвалидизирующим повреждением жизненно важных органов [14].

В клинической картине ГУС развивается триада симптомов тромботической микроангиопатии (ТМА): неиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения и ОПП. Для STEC-ГУС в продромальном периоде характерна клиника кишечной инфекции, часто с гемоколитом в 50–70% [15]. Однако, по данным В. S. Kaplan, в 25% случаев тГУС, вызванный *Escherichia coli*, может протекать без диареи [16]. Через 1–8 дней от начала кишечного синдрома дебютирует тГУС. Кишечный синдром в продромальном периоде ГУС сочетается с рвотой в 30–60% случаев, в 16–30% с лихорадкой [17].

В периоде разгара стихают признаки кишечной инфекции и преобладают симптомы ТМА. Анемия чаще носит тяжелый характер (70–75%), требуя проведения гемотрансфузий, и, по литературным данным, не коррелирует с тяжестью почечного повреждения [2]. В литературе имеются единичные сведения о том, что нет корреляционной связи выраженности тромбоцитопении и степени почечного повреждения [18]. Тогда как степень нарушения почечных функций влияет на прогноз заболевания. Дети раннего возраста с сохраненной функцией почек прогностически благоприятны [2]. Поражение почек характеризуется различной степенью выраженности с развитием олигурии и анурии. Для синдрома ОПП характерны: синдром гипергидратации с развитием отеков; синдром уремической интоксикации в виде беспокойства, отказа от еды, кожного зуда, нарушения сна; электролитные и кислотно-основные нарушения в виде ацидотического дыхания, тахикардии, артериальной гипертензии [2]. При развитии ОПП мочевого синдром представлен макрогематурией, протеинурией [19].

Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с ГУС ассоциировано с нарушением микроциркуляции. Установлено, что чаще всего морфологические изменения происходят в восходящей и поперечной частях ободочной кишки, в некоторых случаях с формированием некроза стенки [20]. У 20–40% заболевших взрослых встречается гепатоспленомегалия [21]. ТМА вызывает развитие печеночного цитолиза с повышением ферментов печени в 58% случаев [22]. У 4–15% пациентов в патологический процесс вовлекается поджелудочная железа [23].

Поражение сердечно-сосудистой системы характеризуется развитием артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия встречается у 10–25% детей в остром периоде ГУС и в последующем сохраняется или вновь возникает у 5–15% пациентов. Отмечается высокая частота артериальной гипертензии как у пациентов, получавших диализ в остром периоде ГУС, так и без диализа (29,6% и 20% соответственно) [24].

Клинические проявления со стороны нервной системы могут быть первыми симптомами заболевания еще до развития ОПП. Риск развития осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) связан с исходным неврологическим статусом ребенка, чаще развивается у детей на неблагоприятном преморбидном фоне

(гидроцефалия, внутричерепная гипертензия). У 70–80% детей отмечается нарушение сознания, вплоть до развития комы в 20%, в 70% развиваются судороги [25].

Материалы и методы исследования

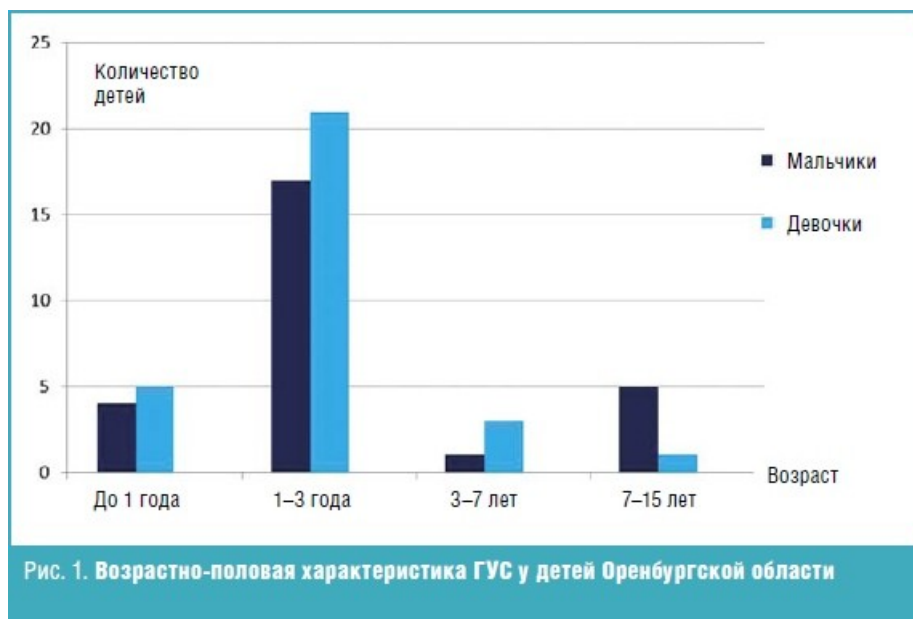
Целью данного исследования было установить клинические особенности ГУС у детей Оренбургской области.

Проведен анализ клинико-параclinical проявлений ГУС у детей различного возраста по материалам 57 историй болезни и клинического наблюдения пациентов в возрасте от 3 месяцев до 15 лет с ГУС с дебюта заболевания и в динамике. Пациенты разделены на группы по возрасту: с 3 месяцев до 1 года ($n = 9$), с 1 года до 3 лет ($n = 38$), с 3 лет до 7 лет ($n = 4$), с 7 лет до 15 лет ($n = 6$). Клинико-параclinical обследование детей проводилось на базе регионального детского нефрологического центра. Всем детям проведены общепринятые методы обследования, включающие клинические и биохимические анализы крови и мочи, определение функционального состояния почек по клиренсу эндогенного креатинина с оценкой скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца.

Статистическая обработка материала проведена путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

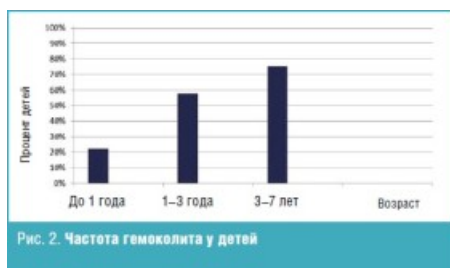
Результаты исследования

У 55 пациентов (96,5%) диагностирован диарея-ассоциированный ГУС (STEC-ГУС), у 1 (1,7%) ребенка старшего возраста и у 1 (1,7%) ребенка дошкольного возраста верифицирован атипичный ГУС. В структуре заболеваемости ГУС дети грудного возраста составили 16% ($n = 9$), раннего возраста — 68% ($n = 38$), дошкольного возраста — 7% ($n = 4$), школьного возраста — 11% ($n = 6$). Достоверно чаще болеют дети раннего и грудного возраста — как мальчики, так и девочки, тогда как среди детей школьного возраста достоверно чаще болеют мальчики по сравнению с девочками ($p < 0,05$) (рис. 1).



При анализе клинической картины ГУС установлено, что у 100% детей отмечалась острое почечное повреждение, тромбоцитопения, гемолитическая анемия. У 100% ($n = 55$) детей с STEC-ГУС заболеванию предшествовал кишечный синдром, из которых в 46% ($n = 25$) случаев развился гемоколит.

Гемоколит выявлен у детей грудного возраста в 22% ($n = 2$) случаев, раннего возраста в 58% ($n = 22$), дошкольного возраста в 75% ($n = 2$), у детей старшего возраста гемоколит отсутствовал (рис. 2) У большинства детей 69% ($n = 39$) была рвота: дети до 1 года — 56% ($n = 5$), 1–3 лет — 76% ($n = 29$), 3–7 лет — 50% ($n = 2$), старше 7 лет — 67% ($n = 4$) (рис. 3).



Повышение температуры тела зарегистрировано у 64% пациентов, из которых дети грудного возраста составили 44% (n = 4), раннего возраста — 71% (n = 27), дошкольного возраста — 100% (n = 27), школьного возраста — 33% (n = 2) (рис. 4).

У 37% (n = 21) детей поражение почек характеризовалось развитием анурии, у 63% (n = 36) детей развитием олигурии. При этом частота анурии достоверно чаще (50%) отмечалась у детей дошкольного возраста по сравнению с пациентами других возрастов (p < 0,001).

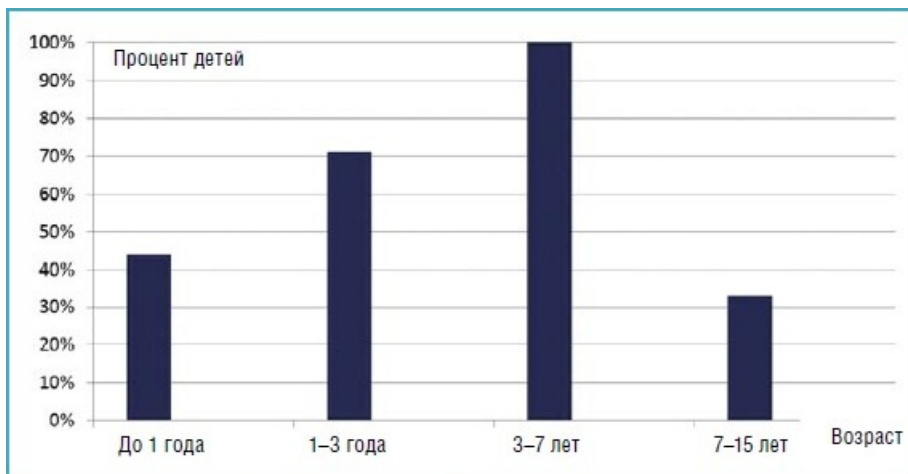


Рис. 4. Симптом гипертермии у детей с ГУС

Таблица 1

Заместительная почечная терапия у детей с ГУС

Возраст	ЗПТ, % (абс.)	Без ЗПТ, % (абс.)
До 1 года	78 (7)	22 (2)
1-3 года	79 (30)	21 (8)
3-7 лет	50 (2)	50 (2)
7-15 лет	77 (4)	33 (2)

80% детей всех возрастных периодов было необходимо проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ). В группе детей дошкольного возраста ОПП в 50% купировалось без проведения ЗПТ (табл. 1).

Заместительная почечная терапия проводилась в виде гемодиализа, перитонеального диализа или в сочетании гемодиализа и перитонеального диализа (рис. 5).

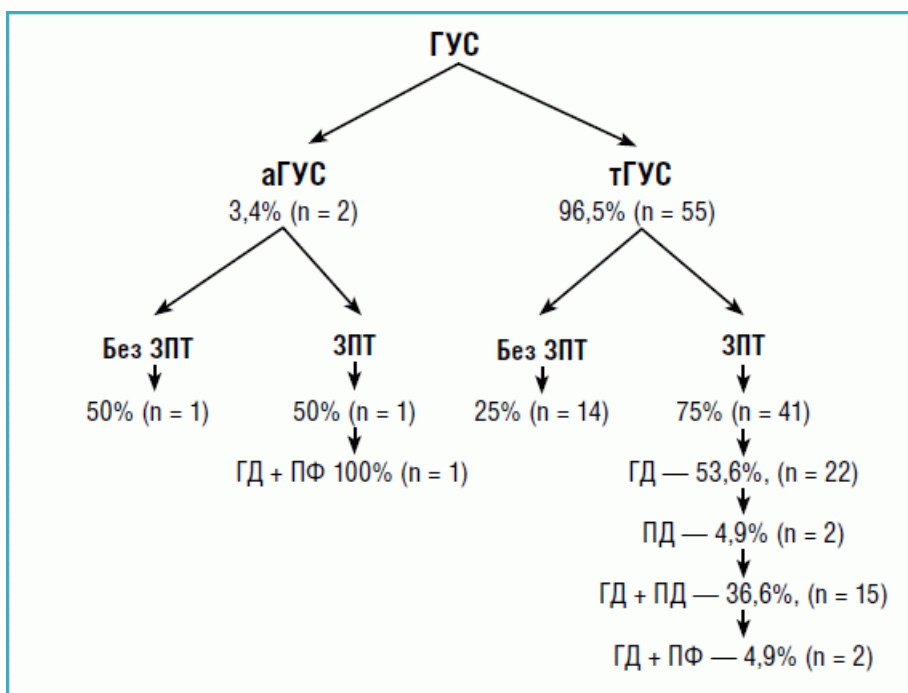


Рис. 5. Заместительная почечная терапия у детей с ГУС

У детей с ГУС в 100% случаев (n = 57) развилась артериальная гипертензия (рис. 6).

У 37% (n = 21) пациентов наблюдалось поражение ЦНС с развитием судорог, нарушением сознания, у 5% (n = 2) детей развилось острое нарушение мозгового кровообращения. Поражение ЦНС более характерно для детей до 1 года — 56% (n = 5), реже для детей раннего возраста — 37% (n = 14), дошкольного возраста — 25% (n = 1) и детей школьного возраста — 17% (n = 1). При этом нарушение сознания наблюдалось у детей грудного возраста в 33% (n = 3), раннего возраста — 34% (n = 13), дошкольного возраста — 25% (n = 1), школьного возраста — 17% (n = 1). Выявлено, что судорожный синдром встречался только у детей грудного 33% (n = 3) и раннего 26% (n = 10) возраста (табл. 2).

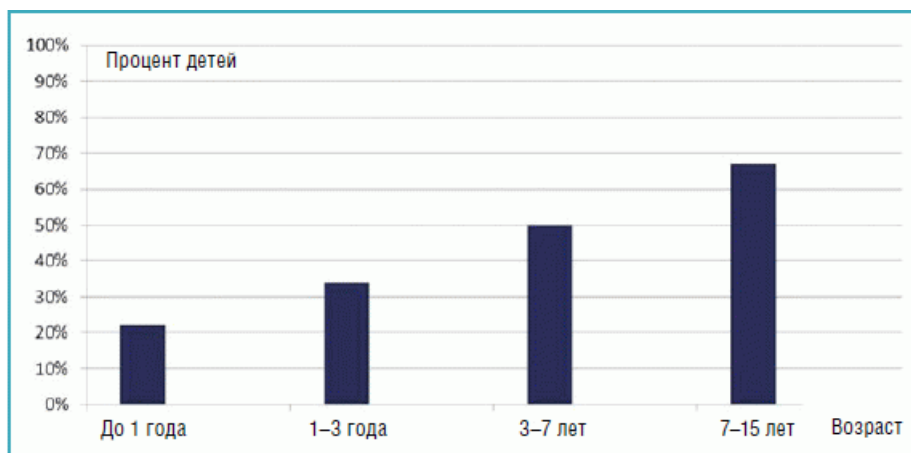


Рис. 6. Развитие артериальной гипертензии у детей с ГУС

Таблица 2

Поражение ЦНС у детей с ГУС

Возраст	Нарушение сознания, абс. (%)	Судорожный синдром, абс. (%)
До 1 года	3 (33)	3 (3)
1-3 года	13 (34)	10 (26)
3-7 лет	1 (25)	0
7-15 лет	1 (17)	0

Осложнение в виде ДВС-синдрома развилось у детей до 1 года в 33% (n = 3), 1-3 лет в 37% (n = 14), 3-7 лет в 50% (n = 2), старше 7 лет в 17% (n = 1) (табл. 3).

Летальный исход был у 7 детей: до 1 года — 2 детей, 1-3 года — 4 ребенка, старше 7 лет — 1 пациент (табл. 4).

Таблица 3

Развитие ДВС-синдрома у детей с ГУС

Возраст	Количество случаев, абс. (%)
До 1 года	3 (33)
1-3 года	14 (37)
3-7 лет	2 (50)
7-15 лет	1 (17)

Таблица 4

Показатель летальности детей с ГУС

Возраст	Количество случаев, n (%)
До 1 года	2 (22)
1-3 года	4 (11)
3-7 лет	0
7-15 лет	1 (17)

Обсуждение

Среди пациентов с ГУС достоверно чаще болеют дети раннего (68%, n = 38) и грудного (16%, n = 9) возраста. Клиническая картина ГУС характеризуется развитием синдрома гемоколитита достоверно чаще у детей раннего (58%, n = 22) и дошкольного возраста (75%, n = 2); синдрома рвоты у детей раннего возраста (76%, n = 29), синдрома интоксикации у детей дошкольного (100%, n = 27) и раннего (71%, n = 27) возраста, артериальной гипертензии у 100% детей (n = 57), поражения ЦНС у детей грудного возраста в 56% случаев (n = 5), ДВС-синдрома у детей дошкольного возраста у 50% (n = 2) (p < 0,05). 14 пациентов с сохраненной функцией почек не нуждались в проведении ЗПТ.

Литература

1. Gasser C., Gautier E., Steck A., Siebenman R., Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia // Schweiz Med Wochenschr. 1955. № 85. P. 905-909.
2. Булатов В. П., Макарова Т. П., Самойлова Н. В., Эмирова Х. М. Гемолитико-уремический синдром у детей. Казань: КГМУ, 2016. 144 с.
3. Ruggenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // Kidney Int. 2001. № 60. P. 831-846.
4. Маковецкая Г. А., Мазур Л. И., Гасилина Е. С., Борисова О. В., Баринов В. Н. Мониторинг здоровья детей,

- перенесших гемолитико-уремический синдром, как фактор профилактики развития и прогрессии хронической болезни почек // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 3.
5. Байко С. В., Сукало А. В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей // Нефрология и диализ. 2016. Т. 18, № 4. С. 404–414.
 6. Noris M., Mescia F., Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are diseases of complement activation // Nat Rev Nephrol. 2012, 8 (11): 662–633.
 7. Папаян А. В., Панков Е. А., Папаян Л. П. Патогенетические механизмы развития гемолитико-уремического синдрома. Сб. научных трудов НИИ гематологии и переливания крови. СПб, 1991. С. 16–27.
 8. Папаян А. В., Панков Е. А., Савенкова Н. Д. Гемолитико-уремический синдром // Клиническая нефрология детского возраста. СПб: Левша, 2008. С. 534–551.
 9. Sanpolat N. Hemolytic-uremic syndrome // Turk Pediatri Ars. 2015 Jun; 50 (2): 73–82.
 10. Козловская Н. Л., Прокопенко Е. И., Эмирова Х. М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома // Нефрология и диализ. 2015. 17 (3). С. 242–264.
 11. Детская нефрология. Рук-во для врачей / Под ред. М. С. Игнатовой. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 696 с.
 12. Байко С. В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение. Обзор литературы. Часть 1 // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 4. С. 370–377.
 13. Попа А. В., Лифшиц В. И., Эмирова Х. М., Абасеева Т. Ю., Зверев Д. В., Панкратенко Т. Е. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 4. С. 134–140.
 14. Макарова Т. П., Эмирова Х. М., Зверев Д. В., Осипова Н. В. Атипичный гемолитико-уремический синдром // Практическая медицина. 2012, 7 (62), с. 57–61.
 15. Пучкова Н. В., Сукало А. В. Гемолитико-уремический синдром у детей: течение и исходы. Обзор литературы. Часть 2 // Медицинская панорама. 2012. № 8. С. 23–32.
 16. Kaplan B. S., Meyers K. E., Schulman S. L. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome // J Am SocNephrol. 1998; 9: 1126–1133.
 17. 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.
 18. Niaudet P. Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin — producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. Up To Date, 2015.
 19. Лойманн Э., Цыгин А. Н., Саркисян А. А. Детская нефрология: практическое руководство. М.: ЛигТерра, 2010. С. 184–193.
 20. Rahman R., Cobeñas C., Drut R., Amoreo O., Ruscasso J. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children // Pediatric Nephrology. 2012, vol. 27 (2).
 21. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. Министерство здравоохранения российской федерации, Союз педиатров России, 2015.
 22. Nester C. M. Multifaceted hemolytic uremic syndrome in pediatrics // Blood Purif. 2013; 35 (1–3): 86–92.
 23. Corrigan J. J., Voineau F. G. Hemolytic-Uremic Syndrome // Pediatrics in Review 2001. № 11. Vol. 22, 365–369.
 24. Байко С. В., Сукало А. В., Абросимова Н. Н. Артериальная гипертензия у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром // Нефрология и диализ. 2017. Т. 19, № 2. С. 271–279.
 25. Шпикалова И. Ю., Панкратенко Т. Е., Эмирова Х. М., Зверев Д. В., Толстова Е. М. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2014. Т. 16. № 3.

Е. В. Гунькова

И. В. Зорин¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

¹ Контактная информация: zorin2000@yandex.ru

Клиническая характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области/ Е. В. Гунькова, И. В. Зорин, А. А. Вялкова

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2018; Номера страниц в выпуске: 48-51

Теги: тромботические микроангиопатии, почки, почечная недостаточность, тромбоцитопения