

Опубликовано в журнале «Медицинская панорама» №8, 2012г.

**ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: ТЕЧЕНИЕ
И ИСХОДЫ
(Обзор литературы, часть 2)**

Автор: Пучкова Н.В., аспирант кафедры пропедевтики детских болезней БГМУ, врач педиатр 2-ой ДГКБ г.Минска.

Автор: Сукало А.В., д.м.н., профессор, член.корр. НАН Беларуси, заведующий 1-ой кафедрой детских болезней БГМУ.

Название учреждений имеющих отношение к исследованию:
2-ая детская городская клиническая больница г.Минска.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является наиболее частой причиной развития острой почечной недостаточности у детей раннего возраста с возможным формированием в дальнейшем хронической болезни почек. В обзоре литературы приведены современные представления о ГУС. Рассмотрены основные моменты клиники и диагностики ГУС. Представлены ранние и отдаленные исходы заболевания у детей.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, острая почечная недостаточность, дети, исходы.

Hemolytic-uremic syndrome (HUS) is the most common cause of acute renal failure in young children with possible formation of later chronic kidney disease. In a review of the literature shows the current understanding of HUS. The main clinical and diagnostic aspects of HUS are described. Presented early and long-term outcome of the disease in children.

Key words: Hemolytic uremic syndrome, acute renal failure, children, outcome.

Введение. Гемолитико-уремический синдром впервые был описан С.Gasser и соавторами в 1955г., как сочетание микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности. Этот симптомокомплекс относится к одним из самых тяжелых состояний не только в нефрологической, но и в педиатрической практике в целом[1,3,16].

ГУС диагностируется преимущественно у детей грудного и младшего возраста [18,24,28,29], однако заболеть им могут и дети старшего возраста, и взрослые [7,19]. В настоящее время ГУС является одной из самых частых причин острой почечной недостаточности (ОПН) у детей раннего возраста [1,4,7,30], которая наблюдается в 55-70% случаев, однако в большинстве случаев функция почек восстанавливается при своевременном и правильном лечении [22,31]. По данным литературы, отдаленными исходами заболевания у детей, перенесших ГУС, могут быть выздоровление, хронический тубулоинтерстициальный нефрит или развитие хронической почечной недостаточности. У более 50% больных развивается хроническая почечная недостаточность или необратимые

изменения центральной нервной системы, или смерть в острой фазе болезни [11,20,23,26].

Клиника. В течении ГУС выделяют 3 периода:

1. продромальный;
2. острый;
3. восстановительный.

В продромальном периоде клиника соответствует острой кишечной инфекции, чаще легкой или среднетяжелой. Средний промежуток времени между инфицированием и возникновением заболевания составляет 3 суток. В этом периоде у ребенка наблюдаются схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота, диарея, часто гемоколит (по данным литературы в 70% случаев), в 30% случаев – лихорадка. Реже в продромальном периоде отмечают клинические проявления ринофарингита, трахеобронхита, пневмонии [2,7,8,14,33].

Острый период начинается внезапно и бурно. Наблюдается ухудшение общего состояния ребенка, нарастает вялость и бледность кожных покровов, характерные для клиники кишечной инфекции, особенно у младенцев.

Со стороны сердечно-сосудистой системы выявляется приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке, экстрасистолия [13,25,26].

Как правило, у детей отмечается гепатоспленомегалия, часто выражен абдоминальный синдром. Это развивается в связи с гиперволемией и перегрузкой правых отделов сердца. Чаще всего отмечается легкая желтуха. В отдельных случаях разворачивается клиническая картина гепатита с повышением уровня печеночных ферментов [11,13].

Появляется кардинальный признак заболевания – гемолитическая анемия. Гемолиз обычно развивается быстро, уровень гемоглобина может снизиться до 70-80 (иногда 40-50) г/л в течение нескольких часов. В

первые две недели могут возникнуть возвратные эпизоды гемолиза. В периферической крови характерно обнаружение фрагментированных эритроцитов (шизоцитов) [6,9,11,33].

Практически у большинства больных с тяжелыми формами ГУС (примерно в 75% случаев) наблюдаются в той или иной степени нарушения со стороны центральной нервной системы. Симптомы могут быть слабовыраженными и включать беспокойство, повышенную возбудимость в первые часы, в дальнейшем сменяющиеся адинамией, сомнолентностью. Примерно у 30% больных развивается прогрессирующее нарушение сознания, вплоть до развития комы, судороги, гиперрефлексия, отек мозга [20,23]. Повреждение мозга в этой группе больных имеет несколько пусковых механизмов. Одной из причин является отек мозга, зачастую развивающийся на неблагоприятном преморбидном фоне, а именно внутричерепная гипертензия, гидроцефально-гипертензионный синдром, и в результате плохо контролируемая инфузионная терапия. Второй немаловажной причиной развития энцефалопатии является артериальная гипертензия, которая в сочетании с коагулопатией потребления, может привести к геморрагическому инсульту. Нарушения со стороны центральной нервной системы могут быть причиной летального исхода еще до развития тяжелых проявлений острой почечной недостаточности (ОПН) [3,7,13].

Менингеальные симптомы в большинстве случаев отсутствуют. При исследовании спинномозговой жидкости давление может быть повышенным, а также отмечается небольшое увеличение содержания белка. Что касается содержания глюкозы и клеточного состава, то они остаются в пределах нормы.

Быстро разворачивается клиническая картина ОПН. Характерно нарастание азотемии, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гипергидратация, гипертензия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена. У больных наблюдается пастозность, отечность вначале лица и

конечностей, а затем всего туловища. Нередко при длительной олигоанурии отмечается скопление жидкости в полостях. В результате может развиваться анасарка, гидроторокс и гидроперикард. ОПН развивается вследствие нарушения способности почек поддерживать гомеостаз [6,8,10,18].

Накопление с течением ОПН продуктов азотистого обмена усиливает симптомы гастроэнтерита. Отмечается диарея, многократная рвота, часто развивается парез кишечника [7,8,13,15]. Все это может привести к угрожающим жизни состояниям – перфорации кишечника, желудочно-кишечным кровотечениям.

По длительности поражения почек выделяют:

- легкая степень ГУС (анурия не развивается или ее продолжительность менее суток);
- тяжелая степень ГУС (анурия более суток).

В отдельных случаях возможно минимальное вовлечение почек, диурез может быть нормальным или даже повышенным. По данным различных авторов средняя продолжительность олигоанурии составляет 6-7 суток [2,7,18].

Неблагоприятным признаком является артериальная гипертензия (АГ). Приблизительно в половине случаев, при ГУС встречается АГ. При данном заболевании она имеет упорное течение и трудно поддается лечению. В начальной стадии ОПН АГ связана с гипергидратацией, и после ее ликвидации несколько снижается. Второй подъем артериального давления отмечается в стадии восстановления функции почек и связан с выбросом ренина. Гипертензия может значительно ухудшать течение заболевания, усиливая гемолиз, приводя к развитию энцефалопатии, левожелудочковой недостаточности, поражению других органов [13,23].

Поражение легких наблюдается редко, хотя немаловажное значение в развитии критического состояния у больных имеет дыхательная недостаточность (ДН). ДН клинически проявляется нарушением дыхания,

одышкой, высоким ЦВД, тахикардией, нарушением ритма сердца. Она возникает в результате микротромбоза в сосудах малого круга кровообращения. Это приводит к возникновению альвеолярных шунтов, увеличению «альвеолярного мертвого пространства» вследствие нарушения коэффициента вентиляция/кровоток с последующим развитием легочной гипертензии. Увеличение «альвеолярного мертвого пространства» ведет к образованию бул в части легкого, лишенного кровообращения. Вследствие этого может развиваться пневмоторакс с формированием обширных бронхолегочных свищей[13].

В случаях развития спорадического ГУСа может наблюдаться гриппоподобная симптоматика. По данным различных авторов чаще начинается неостро с общих симптомов – слабости, апатии, иногда кожной пурпуры и желудочно-кишечных расстройств, однако кровавый понос не характерен. Постоянным признаком является вовлечение почек с развитием ОПН. Бывают выражены нарушения центральной нервной системы: от симптомов раздражительности и беспокойства до сонливости, спутанности сознания, вплоть до комы. При наступлении ремиссии неврологические проявления стихают, но остаточные явления могут сохраняться долго [4,24].

На сегодняшний день одной из важнейших проблем является определение ранних и отдаленных исходов заболевания у детей.

Исходы. До настоящего времени гемолитико-уремический синдром остается наиболее частой причиной развития острой почечной недостаточности у детей раннего возраста. Особый интерес представляет изучение отдаленного катанамнеза ГУС. При анализе отечественной и зарубежной литературы, приводимые в них данные о функциональном состоянии почек, физическом и психическом здоровье детей различны. Важными, но до сих пор полностью неразрешенными, остаются вопросы прогнозирования течения и исхода ГУС у детей. Представления о процессах, протекающих в организме ребенка в восстановительную

стадию, остаются неоднозначными. По этой проблеме имеются отдельные работы зарубежных авторов, но исследования в этой области в Республики Беларусь не проводились.

По мнению ряда авторов, тяжесть течения острого периода синдрома Гассера во многом определяет дальнейший прогноз [20,23,26].

По данным литературы отдаленными исходами заболевания у детей, перенесших ГУС, могут быть:

- выздоровление;
- хронический тубулоинтерстициальный нефрит;
- артериальная гипертензия;
- стойкая протеинурия;
- поражение центральной нервной системы;
- развитие хронической почечной недостаточности;
- смерть в острой фазе [1,7,20,27,32].

В прогнозе заболевания ведущую роль играет раннее начало лечения. При своевременном и адекватном лечении ГУС у детей исходом станет выздоровление. В большинстве случаев (до 70%) функция почек восстанавливается [3,11,12,21].

У выживших детей в 100% случаев наблюдаются нарушения функции почек в разной степени выраженности. Отмечается нарушение, как клубочковой, так и канальцевой составляющей функции почек, снижающихся при увеличении времени наблюдения.

При выписке из стационара мочевого синдром в виде протеинурии (различной степени выраженности) наблюдается у всех пациентов [23].

У части больных сохраняется артериальная гипертензия. Диапазон изменений артериального давления весьма широк: от выраженной артериальной гипотензии до кризовых повышений. В большинстве случаев наблюдается умеренная артериальная гипертензия и лишь у 5% она приобретает тяжелый характер [13,17].

Стойкость гипертонии или протеинурии спустя 1 год после гемолитико-уремического синдрома указывает на риск развития хронической почечной недостаточности через 5-7 лет [3, 11].

Наиболее частым отдаленным исходом ГУС в восстановительном периоде является тубуло-интерстициальный нефрит [1]. Происходит постепенное его развитие. Прогрессирование нефропатии в анамнезе ГУС отражают персистирующая протеинурия и артериальная гипертензия.

У 25% пациентов имеет место поражение нервной системы, включая инсульт, судороги и кому [3,13,23]. Вследствие токсической энцефалопатии наблюдается нарушение психомоторного развития. У части детей может отмечаться задержка речевого развития.

У детей перенесших ГУС (до 20% случаев по различным данным) может сохраняться анемический синдром.

Не менее чем у 5% больных имели место тяжелые исходы в виде хронической почечной недостаточности [5,23].

Смертность среди младенцев и детей младшего возраста в индустриально развитых странах, благодаря ранней диагностике и использованию перитонеального и гемодиализа, снизилась. Однако в 3-15% случаях наблюдается летальный исход в остром периоде. На сегодняшний день летальность в мире от имеющегося ГУС составляет от 3 до 5%, на Украине – 15%, России – 10%, а в Республике Беларусь примерно 1% [2,5,10]. Основные причины смерти от синдрома Гассера, описанные зарубежными и нашими исследователями, следующие: сепсис, выраженный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, отек мозга, легких, геморрагический инсульт, сердечно-сосудистая недостаточность [19].

Ближайший и отдаленный прогноз заболевания связан с тяжестью острого периода. Неблагоприятными прогностическими признаками являются:

-раннее появление анурии и ее длительность более 2 недель,

- возраст детей до 5 лет,
- нарушения со стороны ЦНС (судороги, кома, инсульты),
- раннее развитие артериальной гипертензии,
- микротромбы более, чем в 60 % гломерул,
- лейкоцитоз более $20 \times 10^9/\text{л}$,
- гиперкалиемия,
- атипичная форма гемолитико-уремического синдрома,
- предшествующая патология почек.

В настоящее время имеется недостаточно информации о факторах риска, обуславливающих неблагоприятный исход. До сих пор остается актуальной проблема поиска прогностических факторов, которые помогут предсказать ближайший и отдаленный исход этого тяжелого заболевания.

Литература

1. Аксенова М. Е., Харина Е. А., Невструева В. В. и др. Интерстициальный нефрит как исход гемолитико-уремического синдрома // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. № 1. С. 30-33.
2. Бураковский Н.И. Гемолитико-уремический синдром у детей // Инфекционные болезни человека: материалы V съезда инфекционистов. Минск, 2003. С.79-86.
3. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 1) // Нефрология и диализ. 2007. Т.9, №4. С. 370-377.
4. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 2) // Нефрология и диализ. 2007. Т.9, №4. С. 377-386.
5. Борисова Т.П. Гемолитико-уремический синдром у детей // Medicus Amicus. 2006. №6.
6. Воротынцева Н.В. Гемолитико-уремический синдром у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни у детей. 2003. №6. С. 39-42.

7. Зверев Д.В., Теблоева Л.Т. Гемолитико-уремический синдром как ведущая причина острой почечной недостаточности у детей раннего возраста // «Нефрология и диализ. 2000. Т.2, №4. С. 317-321.
8. Краснова Е.И., Лоскутова С.А. Гемолитико-уремический синдром как осложнение острой кишечной инфекции у детей // Лечащий врач. 2010. №10. С. 45-47.
9. Макарова Т.П. и др. Гемолитико-уремический синдром у детей // Практическая медицина. 2006. №19. С. 18-20.
10. Миронов Л.Л., Канус И.И. Гемолитико-уремический синдром: диагностика и клиничко-морфологическая картина // Медицинские новости. 2004. №5 С.32-36.
11. Миронов Л.Л. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности: монография // Минск: БелМАПО, 2006 – 278 с
12. Мойсова Д.Л. Гемолитико-уремический синдром // Инфекционные болезни. 2005. Т.3, №2. С. 55-61.
13. Соколов В.Н. Гемолитико-уремический синдром у детей // Конспект врача. 2008. №13.С
14. Allerberger F., Friedrich A., Grif K. et al. Hemolytic-uremic syndrome associated with enterohemorrhagic Escherichia coli O26:H infection and consumption of unpasteurized cow's milk // International Journal of Infectious Diseases.2003.Vol.7. №1.
15. Banerjee S. Hemolytic Uremic Syndrome // Indian Pediatrics. 2009. VOL.46. P.1075-1084.
16. Biega T. Hemolytic-Uremic Syndrome. – [www/emedicine.com](http://www.emedicine.com) – Last Updated: June 27, 2006.
17. Bhuyan U. N., Bagga A., Srivastava R. N. Acute renal failure and severe hypertension in children with renal thrombotic microangiopathy // Nephron. 1994. Vol. 66. P. 302-306.

18. Dayal R., Agarwal S., Prasad R. et al. A clinico-hematological profile of hemolytic-uremic syndrome // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 1993. Vol. 24, Suppl.1. P. 280-283.
19. Fitzpatrick M. Haemolytic uraemic syndrome and E. coli 0157 // *BMJ*. 1999. Vol. 318. P. 684-685.
20. Garg A.X., Suri R.S., Barrowman N. et al. Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. A Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression // *JAMA*. 2003. V.290. P.1360-1370.
21. James J. Corrigan, Frank G.Boineau. Hemolytic-Uremic Syndrome // *Pediatrics*. 2001. Vol. 22. № 11. P.365-369.
22. Kaplan B.S., Meyers KE, Scbulman SL The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome // *J.Am. Soc. Nephrol*. 1998. Vol.9. P.1126-1133.
23. Siegler R., Oakes R.. Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment and outcome // *Current Opinion in Pediatrics*. 2005. Vol. 17. P.200–204.
24. Neuhaus Th. J., Calonder S., Leumann E. P. Heterogeneity of atypical haemolytic uremic syndromes // *Arch. Dis. Child*. 1997. Vol. 76. P. 518-521.
25. Remuzzi G., Ruggenenti P. The hemolytic uremic syndrome // *Kidney Int*. 1998. Vol. 53, Suppl. 66. P. 54-57.
26. Razzaq Samiya. Hemolytic Uremic Syndrome. // *American Family Physician*. 2006. Vol. 74, № 6. P.991-996.
27. Renaud C., Niaudet P., Gagnadoux M., Broyer M., Habib R.. Haemolytic uremic syndrome: prognostic factors in children over 3 years of age // *Pediatric Nephrology*. 1995. №9. P. 24-29.
28. Srivastava R. N., Moudgil A., Bagga A., Vasudev A. S. Hemolytic uremic syndrome in children in northern India // *Pediatr. Nephrol*. 1991. Vol. 5, № 3. P. 284-288.
29. Srivastava R. N., Bagga A., Moudgil A. Acute renal failure in north Indian children // *Indian J. Med. Res*. 1990. Vol. 92. P. 404-408.
30. Schieppati A., Ruggenenti R., Plata Cornejo R. et al. For the Italian Registry of Haemolytic Uraemic Syndrome: Renal function of hospital admission as a

prognostic factor in adult hemolytic uremic syndrome // J. Am. Soc. Nephrol. 1992. Vol. 2. P. 1640-1644.

31. Terrell D.R., VESELY S.K. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005. №3. P. 1432–1436.

32. Tonshoff B., Sammet A., Sanden I. et al. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children // Nephron. 1994. №68. P.63-70.

33. Valles P., Pesle S. et al. Postdiarrheal shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome similar to septic shock // Medicina. 2005. Vol.65. №5. P.395-401.