

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ

Раздолькина Т.И.¹, Московская Е.Ф.², Вешкина Т.И.¹, Яушева Е.А.¹, Верещагина В.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: trazdolkina@mail.ru;

²ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», Саранск, e-mail: moskovskaya@mail.ru

В статье представлены результаты ретроспективного анализа 23 историй болезни детей с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС) в возрасте от 5 месяцев до 5 лет. Мальчиков было 13, девочек - 10. Установлено, что заболеваемость ГУС у детей Республики Мордовия за период с 2000 г. по 2018 г. варьировала в пределах 0,67 – 5,19 на 100 000 детей до 15 лет. Наиболее часто (91,5%) ГУС диагностировался у детей грудного и раннего возраста. Проромальный период характеризовался наличием диареи (78,3%), рвоты (69,6%), повышением температуры тела (65,2%), болями в животе (30,4%). Гемоколит выявлен у 6 (26,1%) пациентов через 2 - 5 ($3,8 \pm 0,83$) дней от начала диареи. В период разгара ГУС у трети (30,4%) детей отмечалась анурия, более чем в половине случаев (65,2%) наблюдались признаки гипергидратации, в 21,7% случаев - поражение центральной нервной системы. Летальность среди пациентов, находившихся на заместительной почечной терапии, составила 11,1% (n = 1), среди всех пациентов с ГУС – 4,3% (n = 1).

Ключевые слова: дети, гемолитико-уремический синдром, клиника, диагностика.

ANALYSIS OF THE CLINICAL MANIFESTATION OF HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN CHILDREN OF THE REPUBLIC OF MORDOVIA

Razdolkina T.I.¹, Moskovskai E.F.², Veshkina T.I.¹, Iausheva E.A.¹, Vereshchagina V.S.¹

¹FGBOU VO «National Research Mordovia State University named after N.P.Ogarev», Saransk, e-mail: trazdolkina@mail.ru;

²GBUS RM «Republican Children's Clinical Hospital», Saransk, e-mail: moskovskaya@mail.ru

The article presents the results of a retrospective analysis of 23 case histories of children with a hemolytic uremic syndrome (HUS) aged from 5 months to 5 years. There were 10 girls and 13 boys. It was established that the incidence of HUS in children of the Republic of Mordovia for the period from 2000 to 2018 varied from 0.67 to 5.19 per 100,000 children under 15 years of age. The most common (91.5%) HUS was diagnosed in infants and young children. The prodromal period was marked by the presence of diarrhea (78.3%), vomiting (69.6%), increased body temperature (65.2%), and abdominal pains (30.4%). Hemocolit was detected in 6 (26.1%) patients 2 to 5 (3.8 ± 0.83) days after the onset of diarrhea. During the height of HUS, one-third (30.4%) of children had anuria, more than half of the cases (65.2%) showed signs of hyperhydration, in 21.7% of cases - damage to the central nervous system. Mortality among patients who were on renal replacement therapy was 11.1% (n = 1), among all patients with HUS, 4.3% (n = 1).

Keywords: children, hemolytic - uremic syndrome, clinic, diagnostics.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) относится к группе первичных тромботических микроангиопатий (ТМА), характеризуется одновременным развитием микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности.

Тромботическая микроангиопатия морфологически характеризуется повреждением сосудов микроциркуляторного русла, отеком и отслойкой эндотелиальных клеток от базальной мембраны, образованием тромбов, что вызывает окклюзию просвета сосуда и приводит к развитию ишемии различных органов. Клинически ТМА проявляется

тромбоцитопенией потребления, гемолитической анемией, признаками ишемического повреждения органов и тканей, главным образом почек и центральной нервной системы [1].

Наиболее часто (90-95% случаев) наблюдается типичный или постдиарейный ГУС (Д+ ГУС), возникающий после кишечной инфекции, вызванной шигатоксин-продуцирующей *E.coli* O157:H7 (STEC-HUS) [2-4]. В 5-10% всех случаев диагностируется атипичный ГУС (аГУС, комплемент-опосредованная ТМА), причиной которого является генетическая аномалия белков, регулирующих процесс альтернативного пути активации системы комплемента [2; 3; 5; 6].

Показатели заболеваемости STEC-HUS значительно варьируют в разных регионах, составляя 2-5 случаев на 100 000 детского населения до 5 лет [2; 7]. Основным источником STEC-инфекции является крупный рогатый скот. Заражение обычно происходит при употреблении термически недостаточно обработанных молока и говядины, невымытых овощей и фруктов, инфицированной воды. При попадании в организм с пищей или водой шигатоксин-продуцирующие штаммы *E. coli* связываются со специфическими рецепторами на слизистой оболочке толстой кишки, продуцируют экзо- и эндотоксины, размножаются и вызывают повреждение, гибель клеток, что приводит к развитию колита, нередко геморрагического [7]. Ведущая роль в патогенезе при типичном ГУС принадлежит микроангиопатии, возникающей под воздействием шигатоксина, имеющего рецепторы на мембранах эндотелиальных клеток сосудов многих органов, но особенно их много в эндотелии почечных клубочков, мезангиальных клетках у детей первых трёх лет жизни. С возрастом их количество снижается, с этим связывается наиболее частое развитие STEC-HUS у детей до 3 лет. Тромботическая микроангиопатия наблюдается в головном мозге, легких, сердце, кишечнике, печени. Поэтому при гемолитико-уремическом синдроме часто наблюдается полиорганная недостаточность [8]. Летальность от STEC-HUS при своевременной и адекватной терапии составляет 1-5% [7; 9], у 5% детей через 5-7 лет отмечается развитие хронической почечной недостаточности (ХПН), полностью восстанавливают почечную функцию 70-85% пациентов, перенесших STEC-HUS [3; 7; 8].

Эпидемиология атипичного гемолитико-уремического синдрома изучена недостаточно. Согласно литературным данным, распространенность его составляет 1-3 случая на 1 000 000 населения [5; 6]. Летальность при аГУС варьирует в пределах 5-10% случаев, у половины больных наблюдается исход в ХПН [7]. Заболевание чаще манифестирует до 18 лет, но достаточно часто (40% случаев) диагностируется во взрослом возрасте [1; 5]. Клинико-морфологические проявления тромботической микроангиопатии при аГУС являются результатом генетически обусловленной хронической неконтролируемой активации системы комплемента [5; 6]. Преимущественное поражение

почек при аГУС, возможно, связано с повышенной чувствительностью эндотелия капилляров почечных клубочков к повреждению, индуцированному нарушенной регуляцией комплемента. К основным плазменным протеинам, регулирующим альтернативный путь активации комплемента, относятся факторы I (CFI) и H (CFH), мембраносвязанным – тромбомодулин (TNBD) и мембранный кофакторный протеин (MCP). У 30% детей с аГУС наблюдаются мутации гена CFH, в 12% случаев диагностируются сочетанные мутации [1]. Атипичный гемолитико-уремический синдром, обусловленный мутациями CFH и CFI, манифестирует, как правило, в возрасте 6 месяцев и 2 месяцев - соответственно. При мутации MCP заболевание чаще всего проявляется после первого года жизни. Возраст дебюта аГУС у взрослых пациентов от характера мутаций не зависит. Манифестацию аГУС обуславливает взаимодействие генетических аномалий в системе комплемента и факторов внешней среды, что провоцирует дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц. Большинство эпизодов аГУС связаны с инфекцией верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Диарея провоцирует аГУС у 1/3 пациентов, что может затруднять дифференциальную диагностику с STEC-HUS [5]. Понимание роли системы комплемента при аГУС привело к появлению перспективного направления в терапии заболевания – использованию моноклональных антител – ингибиторов системы комплемента [1; 6].

Для дифференциальной диагностики между основными формами первичной ТМА (STEC-HUS, аГУС и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура) рекомендуется определение активности протеазы ADAMTS-13. Снижение её до 5% и менее характерно для тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). У пациентов с аГУС и STEC-HUS активность ADAMTS-13, как правило, превышает 5% и имеет прямую корреляционную связь с тяжестью течения патологического процесса. Атипичный гемолитико-уремический синдром диагностируется у больного, имеющего характерные признаки ТМА, при исключении STEC-ГУС и ТТП. Идентификация мутаций факторов комплемента для верификации диагноза и определения тактики лечения при аГУС не требуется. Но для определения прогноза, особенно у пациентов, которым планируется трансплантация почки, генетическое исследование необходимо [1; 7].

Цель исследования: провести анализ показателей заболеваемости и клинико-лабораторных признаков гемолитико-уремического синдрома у детей Республики Мордовия.

Материалы и методы исследования. Ретроспективно проанализированы истории болезни детей (n = 23), госпитализированных в Детскую республиканскую клиническую больницу по поводу гемолитико-уремического синдрома, за период с 2000 по 2018 г. У всех больных был диагностирован типичный ГУС. Возраст пациентов составил от 5 месяцев до 5

лет, девочек было 10, мальчиков - 13. Оценены клинические проявления заболевания, данные лабораторных (клинический анализ крови; общий анализ мочи; показатели белковых фракций, креатинина, мочевины, билирубина, амилазы, лактатдегидрогеназы в сыворотке крови) и инструментальных (УЗИ почек, печени, поджелудочной железы; ЭКГ; ЭХОКГ) методов обследования. Для оценки скорости клубочковой фильтрации использовали формулу Schwarts [10]. Стадию острого почечного повреждения (ОПП) определяли согласно педиатрической классификации p-RIFLE критериев ОПП [11]. Статистическая обработка включала анализ частоты встречаемости признака и средних величин. Для определения значимости различий использован t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Ретроспективный анализ историй болезни показал, что в большинстве случаев (91,3%) гемолитико-уремический синдром был диагностирован у детей первых 3 лет жизни (в том числе в 26,1% случаев у пациентов до 1 года), несколько чаще у мальчиков (соотношение 1.3:1). Заболеваемость ГУС за анализируемый период варьировала в пределах 0,67–5,19 на 100 000 детского населения до 15 лет (рисунок 1).

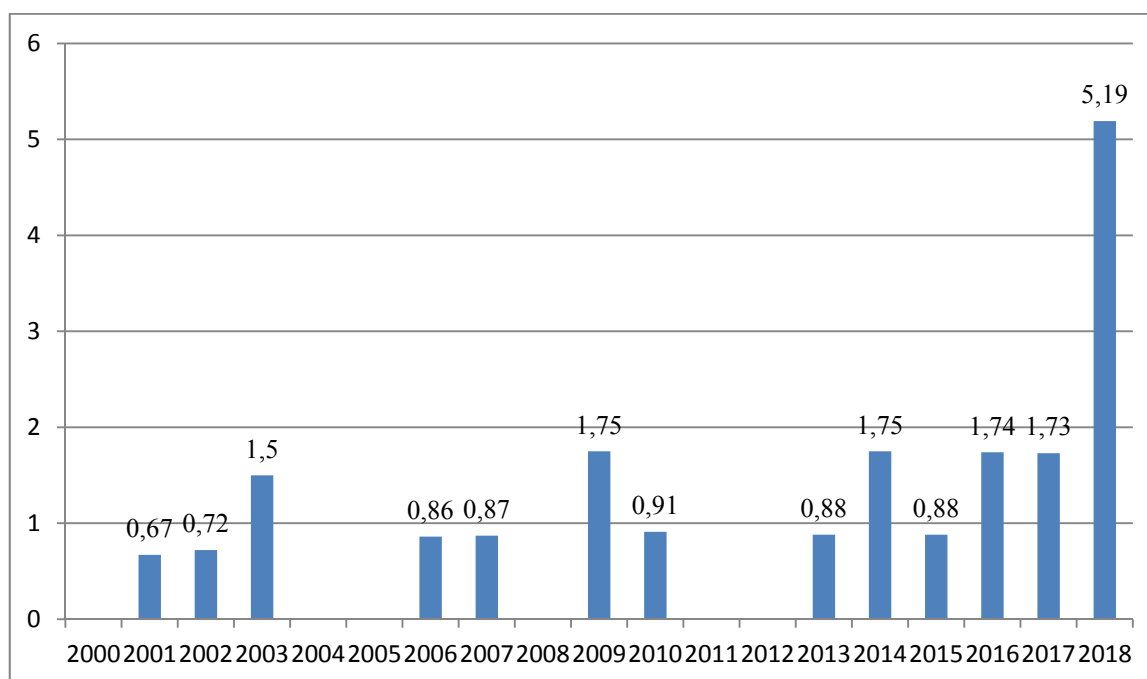


Рис. 1. Заболеваемость ГУС у детей Республики Мордовия

С 2000 по 2010 г. было зарегистрировано 9 случаев ГУС (заболеваемость составила 0,67–1,75 на 100 000 детского населения до 15 лет), тогда как за период с 2011 по 2018 г. – 14 случаев (заболеваемость составила 0,88–5,19 на 100 000 детского населения до 15 лет). Необходимо отметить, что 26,1% (n = 6) случаев заболевания отмечались в 2018 году. Несколько чаще (60,8%; n = 15) ГУС регистрировался в летне-осенний период по сравнению

с зимне-весенним сезоном (39,1%; n = 8) (рисунок 2).

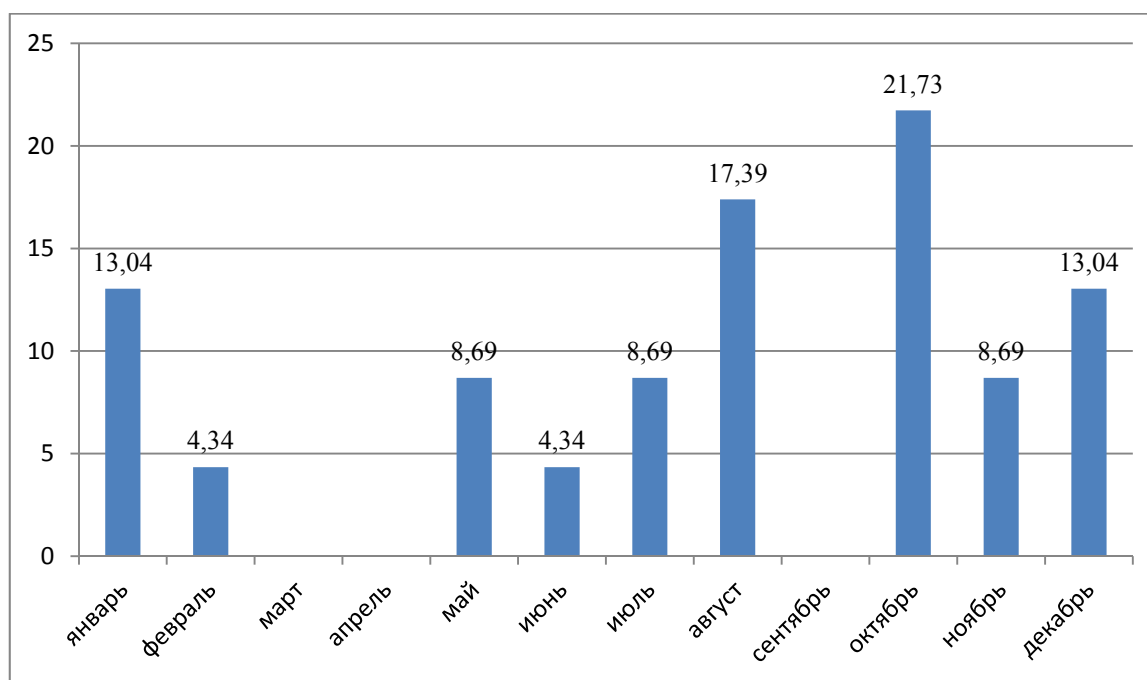


Рис. 2. Частота диагностирования ГУС у детей Республики Мордовия в зависимости от времени года

Продромальная фаза характеризовалась наличием диареи (78,3%), рвоты (69,6%), повышением температуры тела (65,2%), болями в животе (30,4%). Наличие крови в стуле отмечалось только у 6 (26,1%) пациентов в среднем через $3,8 \pm 0,8$ (2-5) дней от появления диареи. Клинико-лабораторные проявления ГУС диагностированы в среднем через $4,7 \pm 1,9$ (2–8) дней от момента возникновения патологических симптомов и через $4,1 \pm 1,8$ (2–5) дней после появления признаков гемоколита. Причем длительность продромального периода у детей первого года жизни была несколько меньше ($3,1 \pm 0,8$; 2–4 дня) по сравнению с больными старше 1 года ($5,4 \pm 1,8$; 2–8 дней). В первые трое суток от начала острой кишечной инфекции развитие ГУС отмечалось у половины детей (50% случаев) первого года жизни и в 29,4% случаев – у пациентов старше 1 года.

У всех детей при госпитализации отмечалась анемия с уровнем гемоглобина у большинства пациентов (69,6%) ниже 80 г/л ($74,1 \pm 17,8$ г/л). Анемия тяжелой степени отмечалась несколько чаще (45,4%) по сравнению со средней (36,3%) и легкой (18,3%) степенью. Необходимо отметить, что повышение содержания непрямого билирубина в крови выявлено у 53,9% больных ($49,5 \pm 15,8$ ммоль/л). Тромбоцитопения отмечалась в 100% случаев, варьировала в пределах $49000\text{--}150000 \times 10^9/\text{л}$ ($80000,3 \pm 25000,8 \times 10^9/\text{л}$). Показатели тромбоцитов несколько ниже были у детей, имеющих при поступлении стадию недостаточности ($70000,2 \pm 19150,1 \times 10^9/\text{л}$), по сравнению с больными, у которых при манифестации ГУС диагностирована стадия повреждения ($79380,4 \pm 21840,1 \times 10^9/\text{л}$) и

стадия риска ($110000,6 \pm 36060,2 \times 10^9/\text{л}$). Лейкоцитоз выявлен у 78,3% пациентов, в том числе у 13,1% - выше $20000 \times 10^9/\text{л}$. Гематурия наблюдалась в 88,9% случаев, в том числе 50% – макрогематурия. Причем у детей с макрогематурией в 88,9% случаев была диагностирована стадия повреждения ОПП. Протеинурия была выявлена у 77,8% пациентов. При этом слабо выраженная протеинурия отмечалась в 22,2% случаев (в том числе 11,1% - у больных в стадии риска, 11,1% - стадии повреждения ОПП), умеренно выраженная – 44,5% случаев (в том числе 11,1% - у детей в стадии риска, 27,8% - стадии повреждения и 5,6% - стадии недостаточности ОПП), выраженная протеинурия (11,1% случаев) наблюдалась только у больных в стадии недостаточности ОПП.

У трети (30,4%) детей при поступлении отмечалась анурия, более чем в половине случаев (65,2%) наблюдались признаки гипергидратации (отеки, артериальная гипертензия). Несколько чаще (43,5%) была диагностирована II стадия ОПП по сравнению с III (39,1%) и I (17,4%) стадиями. Концентрация мочевины в среднем составила $22,66 \pm 6,3$ ммоль/л, креатинина - $279,64 \pm 89,1$ мкмоль/л. В зависимости от стадии ОПП показатели мочевины и креатинина представлены в таблице.

Показатели биохимического анализа крови у детей с ГУС

Показатели биохимического анализа крови	Стадии ОПП		
	I	II	III
Мочевина (ммоль/л)	$12,2 \pm 3,3$	$24,2 \pm 7,4$	$25,7 \pm 6,5$
Креатинин (мкмоль/л)	$114,8 \pm 12,1^*$	$207,6 \pm 67,1$	$360,6 \pm 63,7^*$
Лактатдегидрогеназа (Ед/л)	$1929,8 \pm 448,5$	$3355,5 \pm 980,8$	$3820,1 \pm 961,1$
Альбумин (г/л)	$31,4 \pm 1,9$	$32,1 \pm 3,8$	$29,2 \pm 4,9$

* $p < 0,001$.

У всех больных выявлено повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до $3349,1 \pm 1107,3$ Ед/л. Несколько выше концентрация ЛДГ отмечалась у пациентов с III стадией ОПП по сравнению с I и II стадиями (таблица 1). У большинства пациентов диагностировано снижение альбумина в крови (92,9% случаев) с тенденцией к увеличению степени выраженности в зависимости от стадии ОПП (таблица 1). По данным ультразвукового исследования, у всех детей выявлено увеличение объема почек с уплотнением почечной паренхимы.

Клиника поражения центральной нервной системы в виде генерализованных судорог отмечалась у 5 пациентов (21,7% случаев). При этом 2 из 5 больных были в возрасте до 1 года (5 месяцев, 11 месяцев), 3 – от 1 года до 2 лет. Кроме того, необходимо отметить, что у 4 из 5 детей была диагностирована III стадия ОПП.

Отек поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании был выявлен у 47,8%

больных, в том числе в 26,1% случаев - у детей с III стадией, 13,1% - II стадией, 8,6% - I стадией ОПП. Повышение уровня амилазы в крови выявлено только у пациентов в стадии недостаточности ОПП до $177 \pm 49,6$ Ед/л.

Поражение печени проявлялось гепатомегалией в 82,6% случаев, диффузными изменениями паренхимы печени по данным ультразвукового исследования - 30,4%, повышением уровня трансаминаз в 52,2% случаев. Причем повышение содержания АЛТ, АСТ отмечалось у всех пациентов в стадии недостаточности ОПП, у трети (33,3%) - в стадии повреждения, и не отмечалось отклонения от нормы в стадии риска ОПП.

В 21,7% (n = 6) случаев была диагностирована вторичная кардиопатия, проявляющаяся в том числе обменными нарушениями в миокарде (8,6%; n=2), нарушением функциональной способности миокарда (4,3%; n=1), нарушением внутрижелудочковой проводимости (4,3%; n=1), дилатацией обоих предсердий (4,3%; n=1).

Заместительную почечную терапию (перитонеальный диализ) получали 9 (39,1%) детей, в том числе 2 (8,7%) больных первого года жизни и 7 (30,4%) – в возрасте 1–3 лет. Длительность анурии до 7 дней наблюдалась у 4 детей, от 8 до 12 дней – у 4 пациентов, и у 1 ребенка анурия длилась более 1 месяца, с последующим исходом в хроническую почечную недостаточность. Летальность среди детей, находившихся на заместительной почечной терапии, составила 11,1% (n = 1), среди всех пациентов с ГУС – 4,3% (n = 1).

Заключение. Таким образом, заболеваемость ГУС в Республике Мордовия за период с 2000 по 2018 г. варьировала в пределах 0,67–5,19 на 100 000 детского населения до 15 лет с максимальным подъемом (5,19 на 100 000 детского населения до 15 лет) в 2018 году. В большинстве случаев (91,3%) гемолитико-уремический синдром диагностировался у детей первых 3 лет жизни (в том числе в 26,1% случаев у пациентов до 1 года), несколько чаще у мальчиков (соотношение 1.3:1). Манифестации гемолитико-уремического синдрома предшествовали: диарея (78,3%), рвота (69,6%), повышение температуры тела (65,2%), боли в животе (30,4%), появление крови в стуле (26,1% случаев). В период разгара ГУС у трети (30,4%) детей отмечалась анурия, более чем в половине случаев (65,2%) наблюдались признаки гипергидратации, в 21,7% случаев - поражение центральной нервной системы. Проведение заместительной почечной терапии потребовалось в 39,1% случаев. Летальность среди больных, находившихся на заместительной почечной терапии, составила 11,1%, среди всех пациентов с ГУС – 4,3%.

Список литературы

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-

- уремического синдрома // Нефрология и диализ. 2015. Т. 17. № 3. С.242-264.
2. Делягин В.М., Плясунова С.А. Гемолитико-уремический синдром // Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.). 2015. № 3. С. 23-28.
 3. Краснова Е.И., Гайнец О.В., Лоскутова С.А. Гемолитико-уремический синдром при острых кишечных инфекциях у детей // Детские инфекции. 2011. № 2. С. 63-66.
 4. Гунькова Е.В., Зорин И.В., Вялкова А.А. Клиническая характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области // Лечащий врач. 2018. № 8. С. 48-51.
 5. Макарова Т.П., Эмирова Х.М., Зверев Д.В., Осипова Н.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей // Практическая медицина. 2012. Т. 62. № 7. С. 57-61.
 6. Макарова Т.П., Давлетбаева Г.Р., Поладова Л.В., Осипова Н.В., Мельникова Ю.С. Опыт применения экулизумаба у ребенка с атипичным гемолитико-уремическим синдромом // Нефрология. 2014. Т. 18. № 3. С. 84-88.
 7. Гемолитико-уремический синдром у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. 2015. [Электронный ресурс]. URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_gemur.pdf (дата обращения: 16.03.2019).
 8. Карпухина О.А., Крамарь Л.В., Арова А.А., Невинский А.Б. Гемолитико-уремический синдром как осложнение инфекционных заболеваний у детей: принципы диагностики и лечения // Лекарственный вестник. 2015. Т.9 № 1. С.10-15.
 9. Бойко С.В., Сукало А.В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей // Нефрология и диализ. 2017. Т. 18. № 4. С. 404-415.
 10. Schwartz G.J., Furth S.L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007. vol. 22. no 11. P. 1839-1848.
 11. Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L., Washburn K.K., Jefferson L.S., Goldstein S.L. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.*, 2007. vol. 71. no.10. P. 1028-1035.