

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

О. А. Карпущина, Л. В. Крамарь, А. А. Арова, А. Б. Невинский

Кафедра детских инфекционных болезней ВолгГМУ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является наиболее частой причиной развития острой почечной недостаточности у детей. Данный термин был впервые предложен Gasser в 1955 г., поэтому в литературе иногда встречается второе название – «болезнь Гассера».

Несмотря на то, что синдром был описан более 50 лет назад, интерес к нему непрерывно возрастает. Эпидемический подъем эшерихиоза, вызванного *E.coli O157:H7* в Европе летом 2011 г., и сопровождавшегося высокой смертностью больных, еще раз подтвердил это.

Частота регистрации ГУС в развитых странах значительно варьирует, составляя от 1 до 30 случаев в год. Данный синдром встречается как у детей, так и у взрослых, однако около 90,0 % случаев ГУС регистрируются среди детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет [1, 2].

Причины развития ГУС полиэтиологичны, и в зависимости от пускового механизма выделяют три его разновидности:

1. ГУС как следствие синдрома ДВС на фоне острого инфекционного процесса.

2. ГУС как состояние, осложняющее течение основного неинфекционного заболевания: аутоиммунные болезни соединительной ткани, гломерулонефрит, постоперационные состояния. Данный вариант ГУС обусловлен первичным повреждением эндотелия иммунными комплексами. Встречается у детей дошкольного и школьного возраста. Прогноз зависит от исхода основного заболевания.

3. Семейные формы ГУС с аутосомно-рецессивным или доминантным характером наследования.

В педиатрической практике первый вариант ГУС является самым распространенным и встречается преимущественно у детей

до 5 лет. Именно он доминирует в клинической картине, при этом основное инфекционное заболевание, течение которого он осложняет, иногда даже не представляется возможным установить. При своевременном и адекватном лечении исход, как правило, благоприятный, выход в ХПН крайне редок.

Эти особенности (доминирование клиники ГУС над клинической картиной основного заболевания, прогноз и исходы) позволяют выделить его в отдельную нозологическую форму – гемолитико-уремический синдром как заболевание детей раннего возраста преимущественно инфекционного генеза [4].

Данный вариант синдрома может осложнять течение любого инфекционного заболевания: вирусных инфекций (гриппа); острых кишечных инфекций, особенно обусловленных энтерогеморрагическими штаммами *E.coli*, сальмонеллами, смешанной условно-патогенной флорой. Кроме того, описаны случаи его возникновения после прививок против оспы, дифтерии, полиомиелита.

Ведущим пусковым механизмом заболевания является микроангиопатии, возникающие под воздействием токсина *Stx*. К продукции этого токсина способны многие серовары бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, но наиболее изученным продуцентом является штамм *E.coli O157:H7*, вызывающий эпидемические вспышки. Данный штамм может обитать в кишечнике крупного рогатого скота и домашних животных. Считается, что он может прижизненно проникать в молоко, а затем контаминировать молочные продукты, загрязнять мясо во время забоя животных [3].

Попав в кишечник, эшерии колонизируют клетки эпителия и начинают продуцировать

Stx-токсин, который быстро проникает в сосудистое русло. Эндотелий микроциркуляторного русла кишечника имеет большое количество рецепторов к *Stx*-токсину. Связываясь со специфическими рецепторами и проникая в клетку, он блокирует синтез белка и вызывает деструкцию эндотелиоцитов сосудистого русла.

Рецепторы к *Stx*-токсину также обнаруживаются на поверхности гломерулярного эндотелия, в тканях головного мозга, легких, печени, сердце. «Доставку» *Stx*-токсина во внутренние органы обеспечивают нейтрофилы, на мембранах которых он также фиксируется.

Повреждение эндотелия приводит к активации тромбоцитов и системы свертывания. Нарушения коагуляции характеризуются повышением уровня тромбосана и ростом активности тромбоцитов с последующей их внутрисосудистой агрегацией. В гломерулах почек происходит отложение фибрина, в котором разрушаются и частично фиксируются эритроциты [10].

Хотя главным органом-мишенью ГУС являются почки, их изолированного поражения практически никогда не бывает.

Тромботическая микроангиопатия обнаруживается в кишечнике, головном мозге, легких, печени, сердце. Поэтому заболевание часто проявляется полиорганный недостаточностью с нарушением витальных функций организма.

От синдрома, обусловленного *Stx*-токсином, необходимо отличать иммунокомплексный ГУС. Согласно иммунологической концепции развития данного синдрома, при вирусной и бактериальной инфекциях образуются комплексы антиген-антитело, которые, циркулируя в крови, обуславливают генерализованное поражение эндотелия сосудов. Оседание их на эндотелии капилляров клубочков почек и фиксация на базальной мембране приводят к развитию гломеруло-нефрита. Особенностью этой формы является вовлечение в патологический процесс не только капилляров, но и артерий и артериол, что клинически проявляется выраженной злокачественной гипертензией [7].

Кроме того, многие авторы сравнивают патогенез развития ГУС с усиленным внутрисосудистым свертыванием, протекающим по типу феномена Санарелли–Шварцмана. Подтверждением этой концепции служит обнаруживаемое у больных снижение содержания тромбоцитов и факторов свертывания (т. е. коагулопатии потребления), рассеянный тромбоз сосудов внутренних органов, в особенности почек, положительная реакция на проводимую антикоагулянтную и фибринолитическую терапию [11].

В результате внутрисосудистого свертывания в капиллярах и артериолах различных органов, в частности в гломерулах почек, откладывается фибрин, который препятствует току крови. Эритроциты, проходя через рыхлые фибриновые тромбы, подвергаются фрагментации. При гемолизе эритроцитов высвобождаются тромбопластические вещества, которые, в свою очередь, еще больше усиливают внутрисосудистое свертывание.

Если внутрисосудистая нагрузка фибрином была невелика, то организм освобождается от него благодаря защитной функции противосвертывающей системы. При перегрузке фибрином нарастает некроз коркового вещества почек с клинической картиной острой почечной недостаточности [6].

В клинической картине гемолитико-уремического синдрома принято выделять 3 периода.

Продромальный период – длится 2–14 (в среднем 6) дней. Он проявляется клиникой основного заболевания (при ОКИ основным симптомом можно считать появление диареи с гемоколитом), к которой быстро присоединяются неврологические расстройства разной степени выраженности, недостаточность периферического кровообращения и обменные нарушения. В конце этой стадии возникает олигоурия.

Период разгара – 4–14 дней. Характеризуется тремя ведущими синдромами: гемолитической анемией, тромбоцитопенией с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, острой почечной недостаточностью.

Восстановительный период – 3–4 недели. Обратное развитие клинических симптомов, восстановление диуреза.

Клиническая картина ГУС проявляется ухудшением общего состояния ребенка, нарастанием вялости и бледности кожных покровов, у части больных, приобретающих иктеричный оттенок. Появляются пастозность век, голеней, развивается геморрагический синдром в виде гемоколита, петехиальной сыпи, кровоизлияний в кожу, массивных носовых и желудочных кровотечений.

Неврологические нарушения выявляются у половины детей. Их причиной могут быть как нарастающая уремия, так и рассеянный капиллярный тромбоз сосудов мозга с явлениями отека, при этом они могут приводить к летальному исходу еще до развития тяжелых проявлений ОПН.

Ранними клиническими признаками поражения ЦНС являются изменение отношения ребенка к окружающим, неадекватные эмоциональные реакции, гипервозбудимость, беспокойство, которые через несколько часов, реже дней, сменяются прогрессирующей вялостью и расстройством сознания.

Менингеальные симптомы чаще отсутствуют, однако у некоторых больных отмечается ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. Давление спинномозговой жидкости может быть повышено, содержание белка – несколько увеличено, но отсутствие плеоцитоза и нормальное содержание сахара в ликворе помогают дифференцировать ГУС от менингита [9].

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при ГУС проявляются тахикардией, приглушенностью тонов сердца, систолическим шумом, возможны экстрасистолы. Степень поражения миокарда соответствует выраженности гиперкалиемии – возникают экстрасистолия, артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения. Стойкая артериальная гипертензия прогностически является неблагоприятным признаком и косвенно указывает на тяжелый необратимый некроз коркового вещества почечной паренхимы.

Соответственно тяжести метаболических расстройств и ацидоза возникает одышка. Над легкими выслушивают жесткое дыхание, реже – мелкопузырчатые хрипы. Если начало синдрома протекало на фоне ОРВИ, то обычно диагностируют пневмонию. Передним осложнением гипергидратации является отек легких с рентгенологической картиной затемнения прикорневой зоны в виде силуэта бабочки со свободной от затемнения периферической зоной.

У всех детей отмечается гепатоспленомегалия, часто выражен абдоминальный синдром, иногда приводящий к неоправданной лапаротомии.

На этом фоне появляются признаки уменьшения суточного диуреза, которые иногда просматриваются врачами в силу их маскировки основными симптомами болезни.

Особенностью олигоанурической стадии ОПН при острых кишечных инфекциях является отсутствие отеков, так как у всех детей имеются значительные потери жидкости со стулом и путем перспирации. Данная стадия частично компенсируется деятельностью других органов и систем, в первую очередь желудочно-кишечным трактом. Мочевина, выделяющаяся вместе с кишечным соком в просвет кишечника, усиливает симптомы гастроэнтероколита.

При соответствующей патогенетической терапии олигоанурическая стадия переходит в полиурическую, которая не менее опасна для больного, так как организм ребенка катастрофически теряет воду и электролиты.

Тяжесть и длительность этой фазы зависят от глубины поражения почек и темпа регенерации клеток канальцевого эпителия. Длительность полиурической фазы составляет 3–4 недели.

В диагностике ГУС помогает микроскопическая картина крови, позволяющая выявить фрагментированные эритроциты. Анемия характеризуется внезапным началом, быстрым снижением гемоглобина до 60–80 г/л, иногда до критических цифр (30–40 г/л), с ретикулоцитозом, анизоцитозом.

Кроме этого, отмечается лейкоцитоз. Тромбоцитопения умеренная, иногда бывает

кратковременной или рецидивирующей, может привести к появлению петехий (у 15–18 % пациентов), но обычно протекает без кровотечений. Степень анемии и тромбоцитопении не коррелирует с тяжестью почечной дисфункции. В периферической крови могут быть обнаружены гигантские тромбоциты [5].

Плазма содержит свободный гемоглобин, который можно выявить макроскопически. Прямая и непрямая реакция Кумбса имеет отрицательный результат. В костном мозге наблюдаются эритроидная гиперплазия, увеличение количества мегакариоцитов.

Отмечаются умеренная и транзиторная непрямая гипербилирубинемия, значительное повышение мочевины и креатинина крови. Трансаминазы крови могут быть несколько повышены. Уровни комплемента крови (С3 и С4) и гаптоглобина значительно снижены.

В олигоанурической стадии ОПН также возникают электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкалиемия), резко нарастает ацидоз.

Коагулопатия в олигоанурическую стадию, как правило, отсутствует. Это свидетельствует о том, что при развернутой клинической картине ГУС активное отложение фибрина уже закончилось. Протромбиновое время, частичное активированное тромбопластиновое время и фибриноген крови – в пределах нормы. Может отмечаться снижение уровня антитромбина-III, умеренный фибринолиз с небольшим повышением продуктов деградации фибрина.

В анализе мочи обнаруживается протеинурия (от незначительной до выраженной), эритроцитурия вплоть до макрогематурии, гемоглобинурия, гемосидеринурия. Моча приобретает коричневый ржавый цвет за счет содержащегося в ней свободного гемоглобина. При стоянии в ней обнаруживаются фибриновые комки – сгустки, в виде рыхлых слизистых образований белого или слегка розового цвета. Этот феномен имеет важное диагностическое значение, т. к. указывает на внутрисосудистое свертывание с отложением фибрина на эндотелии капиллярных петель клубочков.

При ультразвуковом исследовании почки увеличены в размерах, эхогенность паренхимы повышается.

В обследовании детей необходимо предусмотреть бактериологическое исследование кала, с обязательным посевом на *E.coli* O157:H7.

Продолжительность ГУС различна и зависит от его тяжести. При среднетяжелом течении диурез не меняется, снижение функции почек умеренное. Тяжелое течение приводит к анурии, требующей диализа, и развитию экстраренальных поражений. Наличие лихорадки и лейкоцитоза – критерий риска развития тяжелого ГУС.

Таким образом, обобщая вышесказанное, основными опорно-диагностическими критериями ГУС на фоне острой кишечной инфекции являются:

- острое начало, симптомы гастроэнтерита или тяжело протекающий колит, часто гемоколит (75 % случаев);
- резкая бледность кожных покровов;
- кожный геморрагический синдром (петехии или пурпура);
- дизурия в виде олиго- либо анурии с лабораторными проявлениями уремии;
- анемия со снижением гемоглобина и гематокрита;
- фрагментоцитоз – обнаружение фрагментированных эритроцитов;
- отрицательная реакция Кумбса;
- тромбоцитопения;
- наличие в крови свободного гемоглобина, повышение билирубина за счет непрямой фракции.

К дополнительным симптомам ГУС можно отнести:

- анорексию;
- раздражительность;
- гипертензию;
- спленомегалия;
- желтуху, темный цвет мочи (гемоглобинурия);
- признаки застоя в системе кровообращения (отек легких, гепатомегалия, тахикардия).

Лечение ГУС зависит от периода заболевания и тяжести поражения почек.

I. Период анурии

Лечение в период анурии направлено на сохранение гематокрита в приемлемых пределах, нормализацию содержания электролитов в сыворотке и поддержание водного баланса, а также на борьбу с артериальной гипертензией и судорогами [12].

Всем больным сразу же проводится катетеризация мочевого пузыря с почасовым учетом отделяемой мочи и назначается высококалорийная диета с ограничением соли.

Патогенетически обоснованной является антикоагулянтная и фибринолитическая терапия. Показано назначение гепарина из расчета 15 ЕД/кг/ч под контролем времени свертывания по Ли-Уайту (каждые 6 часов). Гепарин вводится внутривенно инфузатом непрерывно. При удлинении времени свертывания свыше 20 мин дозу гепарина снижают до 3–5 ЕД/кг/ч. Введение гепарина продолжают в течение 2–3 дней.

Одновременно назначают дипиридамол – курантил из расчета 1 мг/кг/сут. внутривенно в 2 приема.

Осуществляется ежедневный контроль за гематокритом. Если гематокрит снижается менее 20 %, гемоглобин менее 60 г/л – переливают эритроцитарную массу. Переливание тромбоцитарной массы может ухудшить состояние пациента, вызывая дальнейшее повреждение почек, поэтому к нему прибегают лишь в случае значительных кровотечений или хирургического вмешательства.

Около 50 % пациентов с типичным ГУС нуждаются в диализе (перитонеальный или гемодиализ), причем в раннем его начале.

Показания к его назначению: прирост мочевины свыше 6,6 ммоль/л; олигурия, резистентная к мочегонным средствам; выраженные гипергидратация, гиперкалиемия, гипонатриемия, ацидоз.

Некоторые авторы предлагают сочетать плазмаферез с трансфузией свежемороженой плазмы, особенно в случае длительной (более 2 недель) анурии и тяжелых осложнений со стороны ЦНС [8].

Глюкокортикостероидные гормоны не показаны, т. к. они усиливают гиперкоагуляцию и блокируют очистительную функцию ретикулоэндотелиальной системы. Однако при

нарастании отека головного мозга возможно применение дексаметазона из расчета 1 мг/кг/сут. в сочетании с мочегонными (фуросемид).

При тяжелой гипертензии предпочтительна непрерывная инфузия нитропруссид натрия с постоянным АД-мониторингом. При сохранении гипертензии в дальнейшем показан оральный прием гипотензивных средств.

Лечение ГУС антибиотиками остается спорным. Их применение может увеличить риск развития гемолитико-уремического синдрома у детей с диареей, поскольку в этой ситуации увеличивается продукция веротоксина. Согласно мнению редакционного совета JAMA, на сегодняшний день нет весомых доказательств пользы применения антибактериальных препаратов для профилактики или лечения ГУС.

II. Полиурический период

При благоприятном течении исходом острой стадии ГУС является полиурическая стадия ОПН, которая продолжается 1–1,5 месяца. Лечение в эту фазу включает в себя коррекцию потерь воды и электролитов, в первую очередь ионов калия и натрия, назначение которых должно примерно в 2 раза превышать их экскрецию. Также показана антиоксидантная терапия витамином E.

Летальность от ГУС при адекватной помощи составляет 5–15 %, в слаборазвитых странах – достигает 70 %, при рецидивах ГУС – 30 %. Причина летальных исходов – поражение ЦНС, сердечная или полиорганная недостаточность.

Долгосрочные исследования показали, что 70–85 % пациентов, перенесших ГУС, полностью восстанавливают почечную функцию. У 5 % пациентов через 5–7 лет развивается ХПН, еще через 10–15 лет – у 10–25 % больных.

Наличие стойкой гипертензии или протеинурии спустя 1 год после ГУС указывает на риск развития хронической почечной недостаточности (ХПН).

Кроме того, неблагоприятными прогностическими признаками ХПН являются: раннее появление анурии и ее длительность

более 2 недель, прогрессирующее поражение ЦНС, микротромбы более чем в 60 % гломерул, лейкоцитоз более $20 \times 10^9/\text{л}$, атипичная форма ГУС, возраст до 6 месяцев и старше 4 лет.

Дети, перенесшие ГУС, нуждаются в контроле артериального давления, креатинина сыворотки, анализа мочи (уровня протеинурии). Пациентам с постоянной гипертонией

показано назначение гипотензивных препаратов (ингибиторов АПФ).

Лучшими способами профилактики ГУС являются соблюдение правил личной гигиены (частое мытье рук, исключение купания в грязных водоемах), качественная кулинарная обработка пищевых (особенно мясных) продуктов, уменьшение фекального загрязнения мяса во время или после убоя животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байко С. В., Сукало А. В., Бегун А. Н. // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 378.
2. Бейшебаева Н. А., Курсанова М. В., Татыгулова Э. О. // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 373–374.
3. Долгих Т. И., Кафтырева Л. А., Войтович М. А. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 8. – С. 52–53.
4. Краснова Е. И., Гайнц О. В., Лоскутова С. А. // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 63–67.
5. Литяева Л. А., Ковалева О. В. // Детские инфекции. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 68–71.
6. Макарова Т. П., Мрасова В. К., Осипова Н. В. // Практическая медицина. – 2012. – № 7–1 (63). – С. 56.
7. Попа А. В., Лифшиц В. И., Эмирова Х. М. // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 4. – С. 134–140.
8. Резолюция экспертного совета по оптимизации терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома // Клиническая нефрология. – 2014. – № 3. – С. 54–56.
9. Штикалова И. Ю., Панкратенко Т. Е., Эмирова Х. М. // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 328–338.
10. Ito S. // Nihon Jinzo Gakkai Shi. – 2014. – Vol. 56, № 7. – P. 1075–1081.
11. Kato H., Yoshida Y., Nangaku M. // Nihon Jinzo Gakkai Shi. – 2014. – Vol. 56, № 7. – P. 1058–1066.
12. Szarvas N., Szilágyi A., Tasic V. // Ital. J. Pediatr. – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 101.