

УДК 616-005.6-053.2+616.151+616.61-002.1-008.64-07-08-036.1-073.27
DOI: 10.56871/RBR.2022.96.78.012

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Александр Львович Музуров^{1, 2}, Хадижа Маратовна Эмирова^{1, 4}, Татьяна Евгеньевна Панкратенко^{1, 3}, Татьяна Юрьевна Абасеева^{1, 4}, Галина Анатольевна Генералова^{1, 2}, Бобо Домуллаевич Бабаев², Малхаз Викторович Кварацхелия^{1, 4}, Анатолий Валентинович Попа^{1, 5}, Софья Александровна Мстиславская^{1, 4}, Алексей Дмитриевич Майоров¹

¹ Детская городская клиническая больница святого Владимира ДЗМ. 107014, Москва, Рубцовско-Дворцовая ул., д. 1/3

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. 125445, Москва, Смольная ул., д. 38

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. 127473, Москва, Делегатская ул., д. 20/1

⁵ Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Контактная информация: Александр Львович Музуров — к.м.н., заведующий центром гравитационной хирургии крови и гемодиализа.
E-mail: al_muz@mail.ru

Поступила: 25.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Статья посвящена важной проблеме детской реаниматологии и нефрологии — типичному гемолитико-уремическому синдрому (тГУС). Проведено ретроспективное исследование 267 больных с тГУС за последние 5 лет. Проведена оценка клинико-лабораторных данных больных и результатов лечения. Летальность составила 2,27%. Выявлено, что заместительная почечная терапия потребовалась 74,5% пациентам, основным методом заместительной почечной терапии (55,3%) был перитонеальный диализ. Анурия в дебюте заболевания являлась неблагоприятным фактором, ассоциированным с повышенным риском полиорганного поражения, вовлечения центральной нервной системы, летального исхода, а также длительной заместительной почечной терапии и неполного восстановления функций почек. С анурией ассоциирован более высокий уровень маркеров воспаления, гемолиза, тромбообразования и более низкий уровень компонента комплемента C3, а также большая длительность тромбоцитопении, что позволяет рассматривать эти показатели как предикторы тяжести тГУС. Развитие острого повреждения почек с анурией у больных с тГУС по большинству показателей значительно ухудшает прогноз пациентов и является фактором неблагоприятного прогноза у больных с тГУС.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром; острое повреждение почек; заместительная почечная терапия; перитонеальный диализ; гемодиализ; дети.

THE COURSE AND OUTCOMES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME

© Aleksandr L. Muzurov^{1, 2}, Khadizha M. Emirova^{1, 4}, Tatiana E. Pankratenko^{1, 3}, Tatiana Yu. Abaseeva^{1, 4}, Galina A. Generalova^{1, 2}, Bobo D. Babaev², Malkhaz V. Kvaratskheliya^{1, 4}, Anatoly V. Popa^{1, 5}, Sofya A. Mstislavskaya^{1, 4}, Alexey D. Mayorov¹

¹ Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir DZM. 107014, Moscow, Rubtsovsko-Dvortsovaya st., 1/3

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. 125445, Moscow, Smolnaya st., 38

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky. 129110, Moscow, st. Shchepkina, house 61/2

⁴ Lomonosov Moscow State University of Medicine and Dentistry A.I. Evdokimova. 127473, Moscow, Delegatskaya st., 20/1

⁵ Russian Research Medical University N.I. Pirogov. 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1

Contact information: Aleksandr L. Muzurov — Candidate of Medical Sciences, Head of the Center for Gravitational Blood Surgery and Hemodialysis.
E-mail: al_muz@mail.ru

Received: 25.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. The article is devoted to an important problem of pediatric resuscitation and nephrology — a typical hemolytic uremic syndrome (tHUS). A retrospective study of 267 patients with tHUS over the past 5 years was carried out. The evaluation of clinical and laboratory data of patients and treatment results was carried out. Mortality was 2.27%. It was revealed that renal replacement therapy was required in 74.5% of patients, the main method of renal replacement therapy (55.3%) was peritoneal dialysis. Anuria at the onset of the disease was an unfavorable factor associated with an increased risk of multiple organ damage, CNS damage, death, as well as prolonged renal replacement therapy and incomplete recovery of kidney function. Anuria is associated with a higher level of markers of inflammation, hemolysis, thrombosis) and a lower level of the C3 component of complement, as well as a longer duration of thrombocytopenia, which allows us to consider these indicators as predictors of the severity of tHUS. The development of acute kidney injury with anuria in patients with tHUS, according to most indicators, significantly worsens the prognosis of patients and is a factor in an unfavorable prognosis in patients with tHUS.

Key words: hemolytic uremic syndrome; acute kidney injury; renal replacement therapy; peritoneal dialysis; hemodialysis; children.

ВВЕДЕНИЕ

Типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС) — острое заболевание, вызываемое шига-токсин-продуцирующими бактериями и характеризующееся развитием тромботической микроангиопатии [4]. Типичный гемолитико-уремический синдром является основной причиной острого повреждения почек у детей дошкольного возраста [17]. Для типичного гемолитико-уремического синдрома характерен неблагоприятный прогноз при несвоевременной диагностике и лечении. Основой лечения является симптоматическая терапия с акцентом на заместительную почечную терапию [1, 6–8].

ЦЕЛЬ

Цель исследования — оценка течения и исходов типичного гемолитико-уремического синдрома у детей в зависимости от исходных клинико-лабораторных показателей и применяемой заместительной почечной терапии.

ЗАДАЧИ

Изучение клинико-лабораторных данных больных с тГУС; анализ результатов лечения пациентов с тГУС; изучение потребности в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) и использовании различных методов ЗПТ, а также оценка влияния степени снижения выделения мочи на течение заболевания и исходы пациентов с тГУС.

МАТЕРИАЛЫ

Проведено ретроспективное исследование 267 историй болезни больных, которые находились на стационарном лечении в Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа (Центр) ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Влади-

мира ДЗМ» в период с января 2017 по декабрь 2021 года. Критериями включения пациентов были диагностированный тГУС и возраст от 0 до 18 лет. Диагноз тГУС у больных был установлен на основании типичной клинической картины: продромы в виде инфекционного энтероколита, острого начала с появлением тромбоцитопении, неиммунной гемолитической анемии и острого повреждения почек разной степени выраженности.

При поступлении в Центр оценивалась клиническая картина заболевания (уровень сознания, неврологические симптомы, цвет кожи, наличие геморрагического синдрома, выраженность отека, показатели сердечно-легочной деятельности, выраженность кишечного синдрома, объем диуреза). Лабораторные показатели (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) определялись в лаборатории ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ» с использованием автоматических анализаторов, а также микроскопии мазков крови и мочевого осадка врачом-лаборантом. Регулярный мониторинг клинических и лабораторных данных проводился до выписки пациента из стационара.

Дети получали симптоматическую терапию, определявшуюся состоянием пациента (коррекцию водно-электролитных расстройств, ацидоза, анемии, при необходимости — диуретическую, антигипертензивную, противосудорожную терапию, респираторную и кардиотоническую поддержку).

Заместительная почечная терапия назначалась по следующим показаниям:

- анурия в течение суток и более;
- олигурия, не отвечающая на диуретическую терапию;
- гипергидратация;
- декомпенсированный метаболический ацидоз;
- гиперкалиемия;
- гиперазотемия.

Интермиттирующий гемодиализ (ИГД) проводили на аппаратах Fresenius 5008 длительностью 3–5 часов, продолжительную заместительную почечную терапию (ПЗПТ) — на

аппаратах MultiFiltrate (Fresenius) и Prismaflex (Baxter) длительно более 8 часов и перитонеальный диализ (ПД) — в ручном режиме круглосуточно с использованием перитонеальных растворов Baxter и Fresenius.

Всем детям на момент поступления проводилась антибактериальная терапия с использованием антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспоринов III поколения, защищенных пенициллинов). Длительность антибактериальной терапии и необходимость замены антибиотиков определялась индивиду-

ально в зависимости от динамики клинических симптомов инфекционного процесса и воспалительных маркеров в анализах крови.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel. Поскольку количественные данные имели нормальное или полунормальное

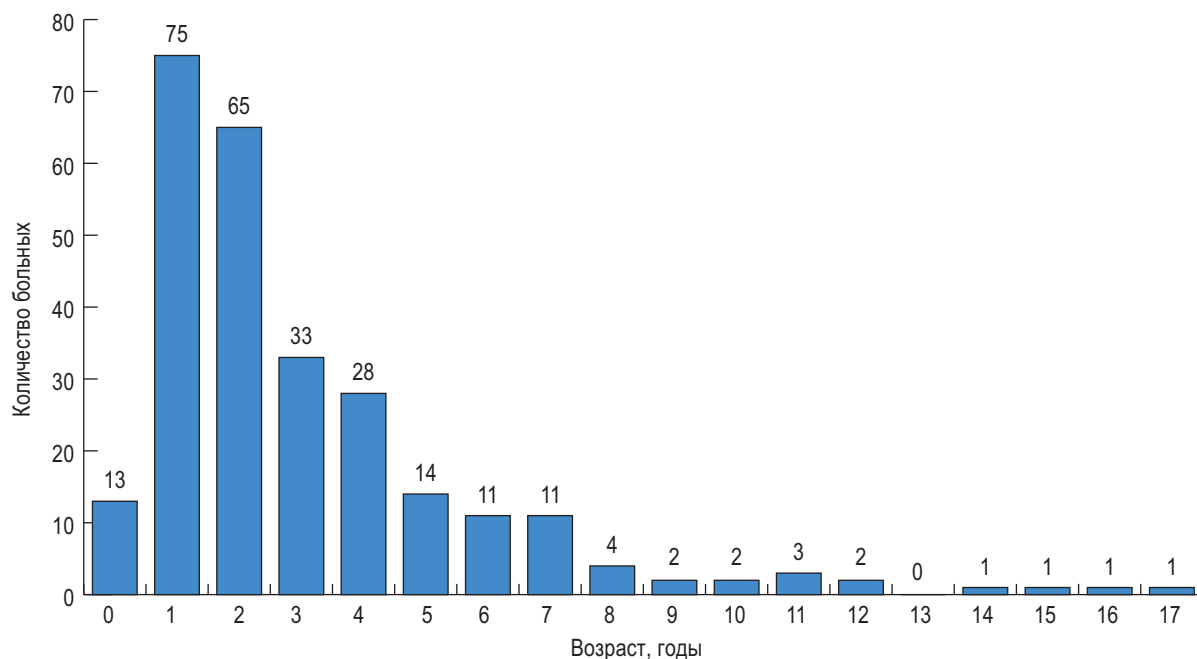


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от возраста

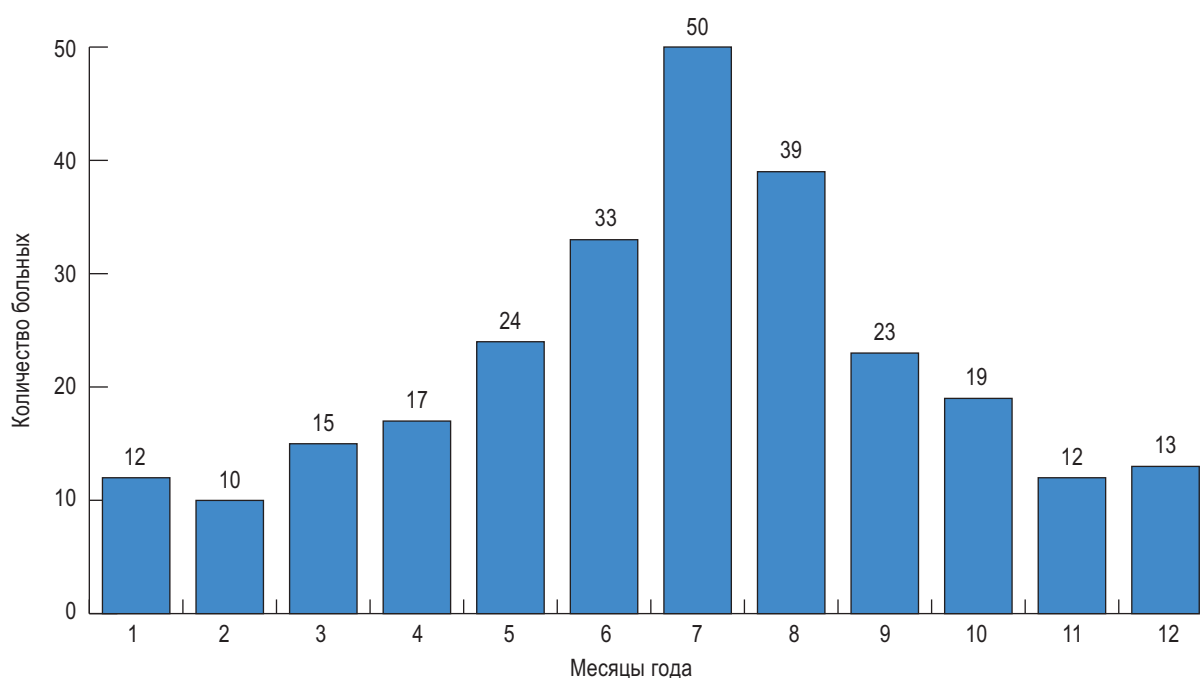


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от месяца госпитализации

распределение, использовались параметрические методы. Определялись среднее значение и стандартное отклонение показателей ($M \pm \sigma$). Различия между группами оценивались с расчетом t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия в процентном соотношении признаков оценивались с использованием критерия χ^2 Пирсона. Различия считались значимыми при критерии достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст детей составил от 4 месяцев до 17,1 года, в среднем $3,5 \pm 2,0$ года.

На рисунке 1 представлено распределение больных в зависимости от возраста. 153 пациента (57,3%) были в возрасте до 3 лет, а 214 пациентов (80,2%) — в возрасте до 5 лет. Половых различий не выявлено: мальчиков было 129 (48,3%), девочек — 138 (51,7%).

Госпитализация пациентов осуществлялась круглогодично, однако выявлена сезонность поступления в стационар пациентов с тГУС (рис. 2). Большинство пациентов (63,3%)

поступали в период с мая по сентябрь, при этом в летний период (июнь-август) поступило 45,7% пациентов.

У всех больных в продроме заболевания были проявления инфекционного энтероколита. При анализе продромального периода выявлено, что первые симптомы тГУС (бледность, отеки, изменения цвета мочи и уменьшение объема мочи либо характерные лабораторные данные — анемия, тромбоцитопения, гиперазотемия) появлялись в среднем на $5,5 \pm 1,6$ сутки (min — 1 сутки, max — 13 сутки) от начала кишечного синдрома. У 61,1% пациентов в продроме тГУС кишечный синдром имел характер гемоколита. Кроме того, у 12 пациентов (4,5%) в связи с выраженным абдоминальным болевым синдромом и подозрением на острую хирургическую патологию были проведены хирургические вмешательства на брюшной полости (лапараскопия, лапаротомия), при которых выявлялись изменения кишечника, характерные для энтероколита, экссудат в брюшной полости.

Всем больным до перевода в Центр проводилась интенсивная терапия с использованием инфузионной терапии, диуретиков.

Таблица 1

Лабораторные данные пациентов при госпитализации в Центр

Показатель	Единица измерения	Результаты	Min	Max	Референсные значения
Общий белок	г/л	$51,8 \pm 5,2$	36,1	72,0	64–82
Альбумин	г/л	$26,4 \pm 3,7$	17,1	39,0	34–50
К	ммоль/л	$4,6 \pm 0,8$	2,7	7,3	3,5–5,1
Na	ммоль/л	$133,1 \pm 5,3$	114,0	159,0	136–145
Мочевина	ммоль/л	$32,8 \pm 11,0$	4,7	72,0	2,5–8,3
Креатинин	мкмоль/л	$372,6 \pm 155,7$	49,9	971,0	20–70
Мочевая кислота	мкмоль/л	727 ± 228	166	1394	155–428
pH		$7,340 \pm 0,055$	7,084	7,529	7,32–7,42
BE	ммоль/л	$10,3 \pm 3,5$	3,1	–21,1	–3 – +3
Гемоглобин	г/л	$80,4 \pm 13,6$	34,0	125,0	115–135
Лейкоциты	$10^9/\text{л}$	$16,3 \pm 6,1$	4,6	49,3	4,5–13,5
Тромбоциты	$10^9/\text{л}$	$60,1 \pm 20,9$	11,0	145,0	180–553
Лактатдегидрогеназа	Ед/л	2740 ± 869	628	9362	81–234
Амилаза	Ед/л	110 ± 76	8,0	836,0	25–115
Липаза	Ед/л	712 ± 550	13	5368	73–393
Общий билирубин	мкмоль/л	$23,4 \pm 10,3$	4,1	113,6	3–17
АСТ	Ед/л	178 ± 88	29	513	15–37
АЛТ	Ед/л	116 ± 71	14	373	14–63
С3	мг/л	$84,7 \pm 14,1$	44,0	123,0	90–207
С4	мг/л	$14,5 \pm 5,0$	4,5	50,0	17–52
D-димер	нг/мл	3729 ± 2355	269	15180	0–250
C-реактивный белок	мг/л	$32,6 \pm 32,3$	0	259	2–9

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

При поступлении в Центр в клинической картине отмечались слабость, вялость, гиподинамия, бледность кожных покровов, отеки. Острое повреждение почек (ОПП) различной степени диагностировано у всех больных. У большинства пациентов также имелись экстраренальные проявления. У 91 пациента (34,1%) отмечались симптомы поражения центральной нервной системы (нарушение сознания, судороги, галлюцинации, нарушение речи и т.д.). Почти у всех детей сохранялись проявления энтероколита (боли в животе, учащенный разжиженный стул со слизью и кровью), которые разрешились в течение 2–7 суток с момента госпитализации. У большинства больных отмечалась артериальная гипертензия различной интенсивности, в основном обусловленная гипергидратацией.

У 47 детей (17,6%) проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в связи с неврологическими нарушениями (кома, судорожный синдром, требующий медикаментозной седации) или дыхательной недостаточностью.

У всех больных при поступлении выявлены характерные выраженные изменения лабораторных показателей (табл. 1).

Гиперазотемия различной степени выраженности выявлена у всех больных, у 58,7% пациентов уровень мочевины крови определялся более 30 ммоль/л, у 41,5% уровень креатинина был более 400 мкмоль/л. У 96,0% больных выявлена гипопротеинемия (общий белок (ОБ) менее 64 г/л), а у 38,5% — ОБ был менее 50 г/л. Гипоальбуминемия (менее 34 г/л) выявлена у 95,4% пациентов, в 5,3% уровень альбумина был менее 20%. У большинства больных отмечались дисэлектролитные расстройства. Несмотря на наличие ОПП у всех больных, гиперкалиемия (К более 5,1 ммоль/л) встречалась только у 26,5% пациентов, и лишь у 9,9% больных уровень калия в сыворотке крови был более 6,0 ммоль/л. Более частым нарушением электролитного состояния крови была диснатриемия: гипернатриемия встречалась только у 1,9%, в то время как гипонатриемия выявлена у 62,8% больных, а у 12,2% больных уровень натрия был менее 125 ммоль/л.

У большинства больных выявлены нарушения кислотно-щелочного состояния (КЩС): дефицит оснований — у 91,7% пациентов, декомпенсированный метаболический ацидоз ($pH < 7,35$) — у 54,2% пациентов.

У всех больных выявлена анемия. Только у 3,1% пациентов уровень гемоглобина при поступлении был выше 115 г/л. Тромбоцитопения разной степени была выявлена у всех пациентов, а у 39,5% уровень тромбоцитов в крови был менее 50×10^9 /л. У всех больных отмечался высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как проявление гемолиза. Маркером тромботического процесса был выявленный у всех больных высокий уровень D-димера, при этом у 55,4% пациентов отмечалось его десятикратное повышение.

У 26,9% пациентов отмечалось значимое увеличение уровней амилазы и у 56,8% — липазы, что свидетельствовало о поражении поджелудочной железы. Повышение АЛТ у 60,2% и АСТ у 98,2% пациентов свидетельствовало о во-

влеченности сердца и печени, что подтверждалось данными ультразвукового исследования.

Проведение заместительной почечной терапии потребовалось 199 детям, что составило 74,5% от всех пациентов с тГУС. Длительность периода заместительной почечной терапии составила $13,8 \pm 9,9$ суток (min — 1 сутки, max — 65 суток).

У большинства пациентов необходимость в ЗПТ была обусловлена несколькими проявлениями ОПП в различных сочетаниях (анурией, олигурией в сочетании с выраженной гипергидратацией, высокой азотемией, электролитными расстройствами и нарушениями КЩС).

Большинству пациентов ЗПТ была начата в первые сутки после поступления в наш Центр.

Основными методами стартовой заместительной почечной терапии были перитонеальный диализ (ПД) — у 105 пациентов (52,8%) и продолжительные методы заместительной почечной терапии (ПЗПТ) — у 92 пациентов (46,2%), интермиттирующий гемодиализ (ИГД) был применен лишь у 2 пациентов (1%) (рис. 3).

У 146 пациентов (73,4%) за все время лечения использовался единственный метод заместительной почечной терапии. У 53 пациентов (26,6%) проведена смена модальности заместительной почечной терапии (либо планово, либо

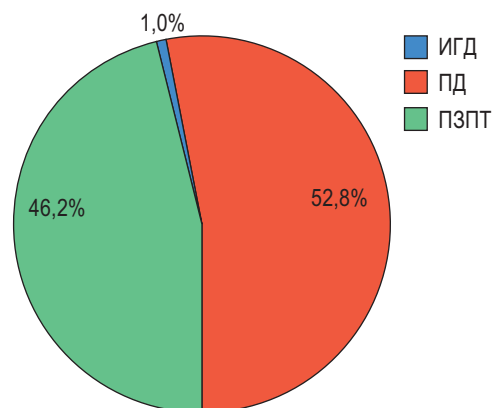


Рис. 3. Стартовые методы заместительной почечной терапии

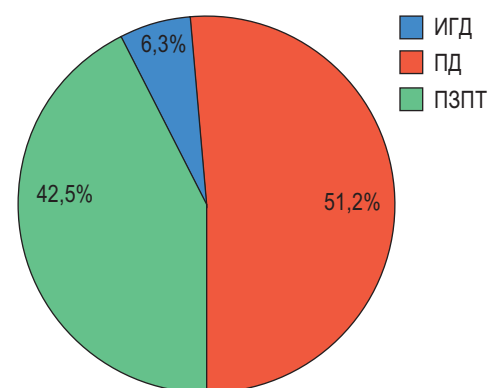


Рис. 4. Суммарное использование методов заместительной почечной терапии

в результате развития осложнений). Таким образом, суммарно перитонеальный диализ оставался основным методом ЗПТ и использовался у 51,2% пациентов, несколько уменьшилась доля ПЗПТ — 42,5%, но увеличилось коли-

чество больных, у которых был использован ИГД — 6,3% (рис. 4).

Подробная динамика использования различных модальностей ЗПТ представлена на рис. 5.

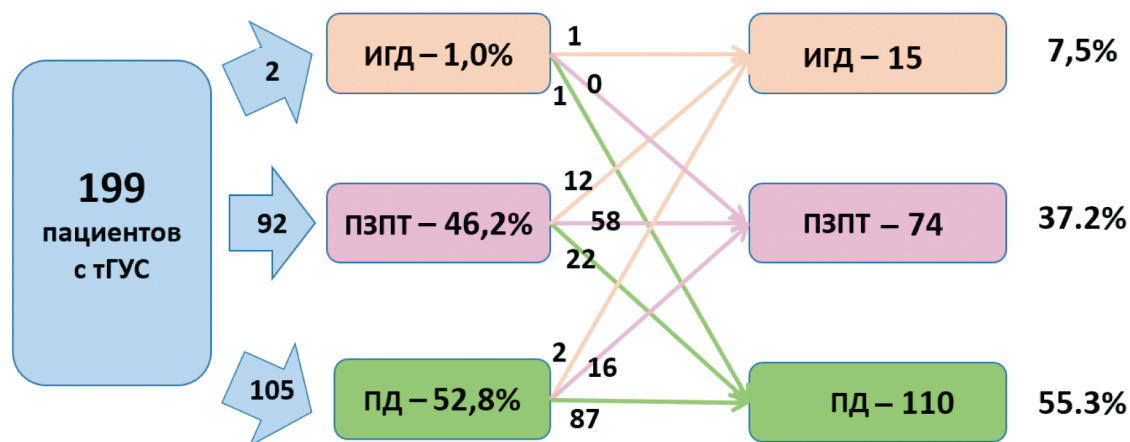


Рис. 5. Подробная динамика использования методов заместительной почечной терапии

Таблица 2

Лабораторные данные пациентов двух групп при госпитализации в Центр

Показатель	Единица измерения	Больные с неанурической ОПП (n=90)	Больные с анурической ОПП (n=177)	p
Возраст	—	3,4±3,0 (7 месяцев — 17,0 лет)	3,6±2,8 (4 месяца — 15,5 лет)	—
Общий белок	г/л	54,5±4,6 (41,7–72)	50,4±5,2 (36–68,0)	0,000
Альбумин	г/л	28,9±3,4 (20,0–39,0)	25,1±3,4 (16,6–34,4)	0,000
K	ммоль/л	4,2±0,5 (3,1–6,3)	4,8±0,9 (2,1–7,3)	0,000
Na	ммоль/л	136±3,0 (121–144)	132±5,6 (114–159)	0,000
Мочевина	ммоль/л	28,1±12,6 (4,7–72,0)	34,9±9,1 (10,8–71,0)	0,007
Креатинин	мкмоль/л	240,6±134,3 (49,9–867)	434,9±125,7 (128–971)	0,000
Мочевая кислота	мкмоль/л	641±215 (166–1149)	759±227 (258–1394)	0,04
pH		7,391±0,048 (7,260–7,529)	7,315±0,047 (7,084–7,497)	0,000
BE	ммоль/л	–6,6±3,2 (–13,1–0,0)	–12,1±2,7 (–21,1 – +3,1)	0,000
Гемоглобин	г/л	74±11 (44–112)	84,1±13,9 (34–125)	0,0001
Лейкоциты	10 ⁹ /л	12,5±4,0 (4,6–28,0)	18,3±6,7 (6,7–49,3)	0,000
Тромбоциты	10 ⁹ /л	59±21 (11–137)	61±21 (21–145)	0,774
Амилаза	Ед/л	85±49 (14,0–491)	124,4±91 (8,0–836)	0,035
Липаза	Ед/л	414±274 (42–1257)	859±684 (13–5368)	0,004
Общий билирубин	мкмоль/л	27,0±8,8 (11,4–66)	21,5±10,2 (4,1–113,6)	0,025
АСТ	Ед/л	105±45 (29–320)	215±93 (40–513)	0,000
АЛТ	Ед/л	56±23 (17–274)	144±73 (14–373)	0,000
C3	г/л	91±15 (49–123)	82±13 (44–122)	0,018
C4	г/л	15,8±5,9 (5,3–36)	13,7±4,6 (4,1–50)	0,160
ЛДГ	Ед/л	2245±765 (628–9362)	2998±832 (1065–8489)	0,001
D-димер	нг/мл	2796±2116 (135–9434)	4095±2365 (517–15180)	0,04

В связи с тяжелой анемией 95,3% пациентов проводились трансфузии эритроцитов (от 1 до 7, в среднем $2,4 \pm 1,1$).

На фоне терапии у всех пациентов прекратился гемолиз, полностью восстановился уровень тромбоцитов, вырос уровень гемоглобина. При анализе исходов восстановления функции почек выявлено, что у 4 пациентов (1,5%) функция почек не восстановилась, и эти дети потребовали проведения хронической ЗПТ (ИГД-1, ПД-3). У остальных пациентов восстановился диурез, нормализовался уровень электролитов и бикарбоната, снизилась азотемия, что позволило прекратить ЗПТ. Однако у 12,5% пациентов при выписке уровень креатинина составил более 100 мкмоль/л, а у 5,1% пациентов даже более 200 мкмоль/л, что свидетельствовало о неполном восстановлении фильтрационной функции почек.

Умерло 6 пациентов (2,27%). Причинами неблагоприятного исхода у пациентов с тГУС было развитие полиорганной дисфункции с преобладанием тяжелых неврологических нарушений, сердечно-сосудистой недостаточности, геморрагических осложнений.

Для оценки влияния степени почечного повреждения на течение и результаты лечения пациентов с тГУС было сформировано 2 группы: первая группа — пациенты с неанурической ОПП, вторая группа — пациенты с анурией. В первую группу вошли 90 пациентов (33,7%), во вторую — 177 пациентов (66,3%) (табл. 2). В группе больных с анурией ее длительность составила от 1 до 47 суток, в среднем $10,4 \pm 7,6$ суток. Отличий по возрасту в группах не выявлено.

Выявлены достоверные различия между группами в лабораторных показателях при поступлении, отражающих степень повреждения почек и других органов. Так, в группе больных с анурией была достоверно выше азотемия и уровень калия, отмечались более выраженные гипонатриемия и ацидоз. Следует отметить, что в группе пациентов с анурией был выше уровень амилазы и липазы, что свидетельствует

о более выраженном вовлечении поджелудочной железы, а также уровень АСТ и АЛТ, что отражало вовлечение в патологический процесс печени и сердца.

Показатели активности тромботической микроангиопатии в целом были выше в группе больных с анурией. Группы не различались по уровню тромбоцитов, однако у больных с анурией был несколько выше уровень ЛДГ (показатель гемолиза). Интересно, что уровень гемоглобина у них был также достоверно выше, чем у пациентов с неанурической ОПП. У больных с анурией был достоверно выше уровень D-димера (маркера тромботического процесса).

Следует отметить, что у пациентов с анурией по сравнению с группой неанурической ОПП был достоверно выше лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка и ниже — уровень С3 компонента комплемента.

При анализе исходов и результатов лечения пациентов этих двух групп выявлено, что у больных с анурией чаще наблюдались тяжелые неврологические нарушения (генерализованные судороги, кома, галлюцинации, апаллический синдром), была выше потребность в ИВЛ (табл. 3).

Кроме того, у этих больных была больше потребность в трансфузиях эритроцитов и дольше сохранялась тромбоцитопения. У этих пациентов также достоверно чаще требовалось применение ЗПТ, а длительность периода ЗПТ была больше. У больных с анурией на момент выписки были достоверно выше уровни мочевины и креатинина, т.е. фильтрационная функция почек была ниже, чем у больных с неанурической ОПП, у которых на момент выписки азотемия практически нормализовалась. В 2,3% случаев функция почек у пациентов с исходной анурией не восстановилась, и им потребовалось продолжение ЗПТ.

Больные с анурией находились в стационаре достоверно дольше. Летальные случаи отмечены только в этой группе пациентов с тГУС (6 больных из 177 — 3,4%).

Таблица 3

Результаты течения заболевания и исходы лечения пациентов двух групп

Показатель	Больные с неанурической ОПП (n=90)	Больные с анурической ОПП (n=177)	p
ИВЛ	3 (3,3%)	44 (24,9%)	0,000
Неврология	10 (11,1%)	81 (45,8%)	0,000
Срок восстановления тромбоцитов	$7,6 \pm 2,1$ суток (min — 3, max — 14)	$9,9 \pm 3,4$ суток (min — 1, max — 27)	0,0002
Трансфузии эритроцитов	$1,9 \pm 1,2$ трансфузий (min — 0, max — 6)	$2,7 \pm 1,4$ трансфузий (min — 0, max — 7)	0,0001
Потребность в ЗПТ	22 (24,4%)	177 (100%)	<0,05
Длительность ЗПТ	$5,4 \pm 3,3$ суток (min — 1, max — 11)	$15,0 \pm 10,0$ суток (min — 1, max — 65)	0,000
Длительность госпитализации	$13,3 \pm 4,1$ суток (min — 4, max — 24)	$29,2 \pm 15,4$ суток (min — 9, max — 124)	0,000
Мочевина при выписке	$5,7 \pm 1,9$ ммоль/л (min — 1,5, max — 10,2)	$8,0 \pm 3,5$ ммоль/л (min — 2,0, max — 18,5)	0,000
Креатинин при выписке	$47,4 \pm 11,4$ мкмоль/л (min — 23, max — 76,2)	$86,8 \pm 61,0$ мкмоль/л (min — 21, max — 335)	0,000
Потеря функции почек	0 (0%)	4 (2,3%)	0,14
Умерло	0 (0%)	6 (3,4%)	0,08

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Типичный ГУС до настоящего времени является важной и сложной проблемой детской реаниматологии и нефрологии и, несмотря на достигнутые успехи и развитие заместительной почечной терапии, остается жизнеугрожающим заболеванием. Тяжесть состояния у пациентов с тГУС обусловлена не только ОПП, метаболическими и электролитными расстройствами, но и текущим инфекционным процессом, глубокой анемией, экстраренальными проявлениями, прежде всего поражением центральной нервной системы. Кроме того, в ряде публикаций показано, что тяжелое поражение почек у больных с тГУС ассоциировано как с большим риском экстраренальных проявлений и летального исхода, так и с неблагоприятными последствиями — неполным восстановлением функций почек и развитием хронической болезни почек (ХБП) [10, 13, 16, 20].

У всех наших пациентов выявлены характерные клинические и лабораторные симптомы тГУС: энтероколит, гемоколит в продроме заболевания; олигурия или анурия, отеки, азотемия как проявление ОПП; анемия с высоким уровнем ЛДГ как проявление гемолиза; тромбоцитопения потребления, высокий уровень D-димера как маркеры микротромбообразования. Более высокий уровень ЛДГ и D-димера у пациентов с анурией может отражать большую активность тромбообразования и гемолиза в этой группе пациентов. В то же время уровень гемоглобина в этой подгруппе был выше, что может свидетельствовать об относительной гемоконцентрации вследствие дегидратации в этой группе больных.

Полученные нами данные подтверждают результаты исследования [9], в котором выявлено, что гемоконцентрация является фактором, ухудшающим прогноз у больных с тГУС.

Более тяжелые экстраренальные органые поражения в группе больных с анурией подтверждаются как более частыми неврологическими симптомами, так и более высокими лабораторными маркерами поражения поджелудочной железы (амилазой, липазой), сердца и печени (АСТ, АЛТ).

В группе больных с анурией по сравнению с больными без анурии был выше лейкоцитоз, С-реактивный белок и ниже уровень С3 компонента комплемента, что указывает на более выраженный воспалительный синдром и потребление комплемента вследствие его активации. Эти факторы усугубляют эндотелиальное повреждение при тГУС, а значит, способствуют развитию тромботической микроангиопатии (ТМА) и более тяжелому поражению органов-мишеней. Ранее было показано, что высокий уровень маркеров воспаления ассоциирован с более тяжелым течением тГУС (с длительной анурией, неврологическими осложнениями, летальными исходами) [3]. Настоящие результаты подтверждают эти наблюдения и подчеркивают роль маркеров воспаления как факторов неблагоприятного течения тГУС.

У больных с анурией отмечен более длительный период восстановления уровня тромбоцитов, что косвенно свиде-

тельствует о большей длительности активной тромботической микроангиопатии. Таким образом, длительную тромбоцитопению можно расценивать как неблагоприятный прогностический фактор тяжести почечного повреждения.

Все больные с анурией и почти четверть пациентов с неанурической ОПП нуждались в проведении ЗПТ. Именно применение ЗПТ обуславливает успехи в лечении больных с тГУС в последние десятилетия [20]. Возможно использование различных методов ЗПТ. В настоящее время данные о принципиальных преимуществах какого-либо метода ЗПТ при лечении ОПП в педиатрической практике отсутствуют [2, 9, 19]. При выборе метода ЗПТ необходимо учитывать преимущества и недостатки каждого метода, особенности пациента, цели диализной терапии у конкретного ребенка, наличие противопоказаний, а также возможности медицинской организации и опыт врача [2]. По нашим данным, перитонеальный диализ и продолжительные методы заместительной почечной терапии являются ведущими модальностями ЗПТ, и наличие в арсенале врача этих методов позволяет проводить ЗПТ практически любому пациенту с тГУС.

У подавляющего большинства детей, нуждавшихся в ЗПТ, восстановился диурез, снизилась азотемия, нормализовался электролитный состав крови и КЩС, что позволило ЗПТ прекратить. Однако анурия в дебюте заболевания оказалась ассоциирована с более длительным периодом ЗПТ и с неполным восстановлением функций почек к моменту выписки пациентов, о чем свидетельствует повышенный уровень азотемии в этой группе. Соответственно, эти больные входят в группу риска по формированию ХБП в исходе тГУС, что, по данным публикаций, происходит у 25–30% пациентов и проявляется протеинурией, артериальной гипертензией, повышенной азотемией в различные сроки после перенесенного ОПП [10, 15, 18].

У 2,3% детей с исходной анурией сохранилась потребность в хронической ЗПТ, т.е. у них терминальная стадия почечной недостаточности сформировалась в остром периоде заболевания. Причиной неблагоприятного почечного исхода в данных случаях, вероятнее всего, явился кортикальный некроз — характерное для тГУС тяжелое поражение паренхимы почек [10].

У детей без анурии длительность ЗПТ была значительно ниже, к моменту выписки функция почек восстановилась практически полностью. Риск развития ХБП в этой группе пациентов минимальный. Среди наших пациентов летальность составила 2,27%, что соответствует зарубежным данным (1–5% в развитых странах) [5, 11, 12, 14]. Следует отметить, что все летальные исходы отмечены в группе детей с анурией, где они составили 3,4%. Таким образом, анурию можно расценивать как фактор риска летального исхода при тГУС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Типичный гемолитико-уремический синдром у детей остается тяжелым, жизнеугрожающим заболеванием, требующим

интенсивной терапии, включая заместительную почечную терапию. Анурия в дебюте заболевания является неблагоприятным фактором, ассоциированным с повышенным риском полиорганного поражения, вовлечения центральной нервной системы, летального исхода, а также длительной заместительной почечной терапии и неполного восстановления функции почек. С анурией ассоциирован более высокий уровень маркеров воспаления (лейкоцитоз, С-реактивный белок), гемолиза (ЛДГ), тромбообразования (D-димера) и более низкий уровень компонента комплемента C3, а также большая длительность тромбоцитопении, что позволяет рассматривать эти показатели как предикторы тяжести ТГУС.

Кроме того, мы получили убедительные данные, что развитие острого повреждения почек с анурией у больных с ТГУС по большинству показателей (летальность, выраженность неврологических нарушений, восстановление функции почек, а также перспектива формирования хронической болезни почек, длительность госпитализации и, соответственно, увеличение финансовых затрат на лечение) значительно ухудшает прогноз пациентов и является фактором неблагоприятного прогноза у больных с ТГУС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия критических состояний у детей. СПб.: Н-Л; 2014.
2. Лобзин Ю.В., Музуров А.Л., Середняков К.В. и др. Сорбционные и диализные технологии экстракорпоральной гемокоррекции в терапии критических состояний у детей. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 5: 56–65. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202005156>.
3. Панкратенко Т.Е., Москалец О.В. Маркеры системного воспаления как предикторы тяжести типичного гемолитико-уремического синдрома у детей. *Нефрология и диализ*. 2020; 22(1): 84–92. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1-84-92.
4. Ardissino G. et al. Bloody Diarrhea and Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* Hemolytic Uremic Syndrome in Children: Data from the ItalKid-HUS Network. *Ital Kid-HUS Network. J Pediatr*. 2021; 237: 34–40.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.048. Epub 2021 Jun 29.
5. Ardissino G. et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(4): 465–73. DOI: 10.1007/s00431-015-2642-1. Epub 2015 Oct 24.
6. Bianchi L., Gaiani F., Vincenzi F. et al. Hemolytic uremic syndrome: differential diagnosis with the onset of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomed*. 2018; 89(9-S): 153–7. DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7911. PMID: 30561409.
7. Bitzan M., Schaefer F., Reymond D. Treatment of typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(6): 594–610. DOI: 10.1055/s-0030-1262881. Epub 2010 Sep 23. PMID: 20865636.
8. Bruyand M., Mariani-Kurkdjian P., Gouali M. et al. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Med Mal Infect*. 2018; 48(3): 167–74. DOI: 10.1016/j.med-mal.2017.09.012.
9. de Galasso L., Picca S., Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(5): 753–65. DOI: 10.1007/s00467-019-04213-x. Epub 2019 Mar 18.
10. Jenkins C., Byrne L., Vishram B. et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* haemolytic uremic syndrome (STEC-HUS): diagnosis, surveillance and public-health management in England. *J Med Microbiol*. 2020. PMID: 32552986.
11. Jenssen G.R., Vold L., Hovland E. et al. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: a nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 285. DOI: 10.1186/s12879-016-1627-7.
12. Loirat C. Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects. *Arch Pediatr*. 2001; 8(Suppl 4): 776s–784s. DOI: 10.1016/s0929-693x(01)80196-2. Review.
13. Loos S., Oh J., van de Loo L. et al. Hemoconcentration and predictors in Shiga toxin-producing *E. coli*-hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS). *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(11): 3777–83. DOI: 10.1007/s00467-021-05108-6. Epub 2021 May 27.
14. Majowicz, Scallan E., Jones-Bitton A. et al. Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: a systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog Dis*. 2014; 11(6): 447–55. DOI: 10.1089/fpd.2013.1704.
15. Monet-Didailler C., Godron-Dubrasquet A., Madden I. et al. Long-term outcome of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome is poorly related to markers of kidney injury at 1-year follow-up in a population-based cohort. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(4): 657–62. DOI: 10.1007/s00467-018-4131-z. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30368614.
16. Meni Battaglia L., Balestracci A. A novel prognostic index in hemolytic uremic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37(2): 463–4. DOI: 10.1007/s00467-021-05355-7. Epub 2021 Nov 18.
17. Patrick R Walsh, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uremic syndrome. *Arch Dis Child*. 2018; 103(3): 285–91. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311377. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28899876. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311377.
18. Rosales A., Hofer J., Zimmerhackl L.B. et al. German-Austrian HUS Study Group. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(10): 1413–21. DOI: 10.1093/cid/cis196.
19. Raina R., Chauvin A.M., Bunchman T. et al. Treatment of AKI in developing and developed countries: An international survey of pediatric dialysis modalities. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0178233. Published online 2017 May 30. DOI: 10.1371/journal.pone.0178233. PMID: PMC5448754.
20. Ylinen E., Salmenlinna S., Halkilahti J. et al. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(9): 1749–59. DOI: 10.1007/s00467-020-04560-0. Epub 2020 Apr 22.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishov K.V. Intensivnaya terapiya kriticheskikh sostoyaniy u detey [Intensive care of critical conditions in children]. Sankt-Peterburg: N-L Publ.; 2014. (in Russian).
2. Lobzin Yu.V., Muzurov A.L., Serednyakov K.V. i dr. Sorbtionnyye i dializnyye tekhnologii ekstrakorporal'noy gemokorreksii v terapii kriticheskikh sostoyaniy u detey [Sorption and dialysis technologies of extracorporeal hemocorrection in the treatment of critical conditions in children]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2020; 5: 56–65 <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202005156>. (in Russian).
3. Pankratenko T.Ye., Moskalets O.V. Markery sistemnogo vospaleniya kak prediktory tyazhesti tipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma u detey [Markers of systemic inflammation as predictors of the severity of typical hemolytic uremic syndrome in children]. *Nefrologiya i dializ*. 2020; 22(1): 84–92. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1-84-92. (in Russian).
4. Ardissino G. et al. Bloody Diarrhea and Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* Hemolytic Uremic Syndrome in Children: Data from the Ital Kid-HUS Network. *ItalKid-HUS Network. J Pediatr*. 2021; 237: 34–40.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.048. Epub 2021 Jun 29.
5. Ardissino G. et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(4): 465–73. DOI: 10.1007/s00431-015-2642-1. Epub 2015 Oct 24.
6. Bianchi L., Gaiani F., Vincenzi F. et al. Hemolytic uremic syndrome: differential diagnosis with the onset of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomed*. 2018; 89(9-S): 153–7. DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7911. PMID: 30561409.
7. Bitzan M., Schaefer F., Reymond D. Treatment of typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(6): 594–610. DOI: 10.1055/s-0030-1262881. Epub 2010 Sep 23. PMID: 20865636.
8. Bruyand M., Mariani-Kurkdjian P., Gouali M. et al. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Med Mal Infect*. 2018; 48(3): 167–74. DOI: 10.1016/j.medmal.2017.09.012.
9. de Galasso L., Picca S., Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(5): 753–65. DOI: 10.1007/s00467-019-04213-x. Epub 2019 Mar 18.
10. Jenkins C., Byrne L., Vishram B. et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* haemolytic uraemic syndrome (STEC-HUS): diagnosis, surveillance and public-health management in England. *J Med Microbiol*. 2020. PMID: 32552986.
11. Jenssen G.R., Vold L., Hovland E. et al. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: a nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 285. DOI: 10.1186/s12879-016-1627-7.
12. Loirat C. Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects. *Arch Pediatr*. 2001; 8(Suppl 4): 776s–784s. DOI: 10.1016/s0929-693x(01)80196-2. Review.
13. Loos S., Oh J., van de Loo L. et al. Hemoconcentration and predictors in Shiga toxin-producing *E. coli*-hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS). *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(11): 3777–83. DOI: 10.1007/s00467-021-05108-6. Epub 2021 May 27.
14. Majowicz, Scallan E., Jones-Bitton A. et al. Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: a systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog Dis*. 2014; 11(6): 447–55. DOI: 10.1089/fpd.2013.1704.
15. Monet-Didailler C., Godron-Dubrasquet A., Madden I. et al. Long-term outcome of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome is poorly related to markers of kidney injury at 1-year follow-up in a population-based cohort. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(4): 657–62. DOI: 10.1007/s00467-018-4131-z. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30368614.
16. Meni Battaglia L., Balestracci A. A novel prognostic index in hemolytic uremic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37(2): 463–4. DOI: 10.1007/s00467-021-05355-7. Epub 2021 Nov 18.
17. Patrick R Walsh, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 2018; 103(3): 285–91. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311377. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28899876. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311377.
18. Rosales A., Hofer J., Zimmerhackl L.B. et al. German-Austrian HUS Study Group. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(10): 1413–21. DOI: 10.1093/cid/cis196.
19. Raina R., Chauvin A.M., Bunchman T. et al. Treatment of AKI in developing and developed countries: An international survey of pediatric dialysis modalities. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0178233. Published online 2017 May 30. DOI: 10.1371/journal.pone.0178233 PMID: PMC5448754.
20. Ylinen E., Salmenlinna S., Halkilahti J. et al. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(9): 1749–59. DOI: 10.1007/s00467-020-04560-0. Epub 2020 Apr 22.