



УДК 616.61 — 008.64

В.П. Молочный

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

(Лекция)

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Гемолитико-уремический синдром (ГУС, болезнь Гассера) является одним из немногих приобретенных заболеваний, встречающихся только в детской возрастной группе [1, 3, 4, 6]. Вероятно, данный синдром охватывает целый спектр заболеваний, варьируя от классической саморазрешающейся формы у детей грудного возраста до более грозной и часто фатальной тромбоцитопенической тромбоцитарической пурпуры (болезнь Мошкович), наблюдаемой у детей старшего возраста и взрослых. Он описан сравнительно недавно — в 1953 г.

Для этих заболеваний характерна общая триада: острая почечная недостаточность с олигурией, гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Однако заболевания, протекающие под знаменем болезни Гассера, могут сопровождаться различной степенью артериальной гипертензии, поражения ЦНС, кишечника и печени [8].

ГУС является наиболее частой причиной острой почечной недостаточности у детей [4]. Число случаев ГУС у детей в возрастной группе до 5 лет составляет в последние годы 1,6-5,8 на 100 тыс. детского населения [9]. В то же время при инфицировании детей *E. coli* O157:H7 ГУС развивается у каждого десятого больного ребенка [10]. В США ежегодно регистрируется около 20 тыс. случаев кровавой диареи, вызванной этим микробом преимущественно у детей. Следовательно, ГУС в этой группе больных наблюдался примерно в 2 тыс. случаев. В самых современных клиниках США при ГУС, развившемся на фоне эшерихиоза O157:H7, летальность у детей колеблется от 1 до 4% [7].

Основной причиной смерти до сих пор является позднее выявление этого синдрома. По данным канадской Ассоциации детских инфекционных болезней, диагноз ГУС обычно устанавлива-

ется между 8 и 12 днями от начала заболевания, тогда как поражение почек и олигурия развивается, как правило, уже к 5-7 дню.

Этиология и патогенез

В зависимости от причины развития можно выделить 3 основные разновидности ГУС, встречающиеся у детей:

- развивающийся на фоне острой кишечной инфекции (классический вариант);
- развивающийся на фоне иммунокомплексных процессов (активация комплемента);
- как наследственное заболевание у лиц с дефектом синтеза простаглицина эндотелиальными клетками.

Повреждение эндотелиальных клеток играет в патогенезе почечных поражений, гемолиза и тромбоцитопении центральную роль. Повреждение эндотелия может ограничиваться капиллярными мембранами, но не исключено и вовлечение артерий. Такое разграничение может помочь в более детальном классифицировании и прогнозировании, а также объяснении природы большой группы симптомов.

Механизм повреждения эндотелия в настоящее время является объектом споров и научных исследований. Идентифицировано, по меньшей мере, 5 агентов, способных оказывать повреждающее действие на эндотелиальные клетки при болезни Гассера: эндотоксин, нейраминидаза, эстрогенсодержащие контрацептивы, истинный цитотоксин (веротоксин), продуцируемый некоторыми штаммами кишечной палочки O157 и шигеллами I типа (Григорьева-Шига). Веротоксин является шигаподобным токсином 2 типа, который может выделяться многими энтеробактериями (шигеллами Зонне и Флекснера, протейями, сальмонеллами, клебсиеллами и др.), по-

этому вероятность развития ГУС сохраняется у детей при многих ОКИ.

Во время эпидемий гемолитико-уремического синдрома у детей было выделено несколько видов вирусов. Чаще всего встречались энтеровирусы Коксаки, ЕСНО и аденовирусы, но без четкой связи с заболеванием.

Более убедительной является причинная связь ГУС с инфекциями, вызванными шигеллой, сальмонеллой, цитотоксической (патогенной) кишечной палочкой или пневмококком. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на веротоксин-продуцирующей *E. Coli* (O157:H7). Цитотоксины *E.coli* O157:H7 являются одними из самых ядовитых среди всех бактериальных токсинов. Они включены в семейство токсинов Шига и представляют два варианта: шигаподобный токсин I (или веротоксин 1) и Шига-подобный токсин II (или веротоксин 2). Эти токсины инактивируют рибосомы клеток хозяина, нарушают синтез белка, в результате чего клетка гибнет. Большинство штаммов *E.coli* O157:H7 выделяют оба этих токсина, ряд штаммов продуцируют только один.

Цитотоксины действуют как локально, так и генерализованно [1]. Рецепторы шигаподобных токсинов (глоботриозилцерамид, Gb₃) присутствуют в эндотелиальных клетках, но больше всего их встречается у детей раннего возраста в клетках капилляров почечных клубочков. С возрастом их количество резко снижается, с этим связывается особенность развития классического ГУС у детей до 3 лет.

Повреждение эндотелиальных клеток затрагивает и приводит в действие целый ряд вторичных процессов: локальную адгезию и агрегацию тромбоцитов с развитием внутрисосудистого свертывания крови. Практически во всех случаях ГУС у детей наблюдается отложение фибрина в сосудах почечных клубочков, что приводит к сужению или облитерации просвета капилляров, снижению скорости клубочковой фильтрации и уменьшению перфузии почечных канальцев с их вторичной дисфункцией или некрозом.

У большинства больных в циркулирующей крови регистрируется появление продуктов распада фибрина и тромбоцитопения. Наличие циркулирую-

щих мономеров фибрина (указывает на продолжающееся внутрисосудистое свертывание) в разгаре клиники ОПН определяется редко; предполагается, что у большинства больных к моменту обращения за медицинской помощью внутрисосудистое свертывание прекращается. Тромбоцитопения обусловлена возросшим потреблением тромбоцитов и сокращением периода их жизни. Более того, на высоте ГУС циркулирующие в крови тромбоциты функционально неполноценны: в них меньше серотонина, аденозиндифосфата, β-тромбоглобулина, снижена способность к агрегации, что предполагает их истощение.

Другим удивительным фактом является очевидное снижение продукции простаглицина (PGI₂) эндотелиальными клетками у некоторых больных с болезнью Гассера и членов их семей. Простаглицин является эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов. Это предполагает, что у некоторых людей имеется генетический дефект, который может привести к ГУС, если этиологический фактор вызовет повреждение сосудов. Такой механизм мог быть причиной заболевания в наблюдавшихся семейных случаях.

Анемия у детей с ГУС обусловлена микроангиопатией, приводящей к повреждению эритроцитов во время их продвижения по измененной капиллярной сети, особенно в капиллярах почечных клубочков. Подтверждением тому служит уменьшение продолжительности жизни перелитых эритроцитов. Главной причиной повреждения эритроцитов является механическая травма, чему в ряде случаев способствует измененный антиоксидантный статус эритроцитов.

Наконец, как показывают проведенные за последнее десятилетие исследования, при болезни Гассера в процесс вовлекаются и другие органы, особенно печень и мозг, а также сердце и легкие, возможно, вследствие микроангиопатии, обсуждавшейся выше. Судороги, ступор или кома нередко сопровождают ГУС, и их нельзя объяснить только гипертензией, вызванной почечной недостаточностью, или нарушением электролитного баланса. Тем не менее, патологические изменения в мозге детей, умерших от болезни Гассера,



Схема патогенеза основных проявлений гемолитико-уремического синдрома

были неспецифическими: отек, некроз клеток; микротромбы (предположительно, вследствие повреждения сосудов) обнаруживались лишь в единичных случаях.

Патогенез ГУС у детей, по мнению Л.Н. Мазанковой [2], включает ряд взаимосвязанных элементов эритроцитарного, тромбоцитарного, гуморального и почечного происхождения (рисунок).

У детей старшего возраста гемолитический криз с развитием ОПН и тромбоцитопении может быть обусловлен резкой активацией системы комплемента на фоне образования иммунных комплексов. Система комплемента обычно активируется по альтернативному пути при непосредственном воздействии на нее микробных или вирусных токсинов, чаще липополисахаридов грамотрицательных микробов. Механизм гиперактивации комплемента у ряда детей, особенно старшего возраста, пока не совсем ясен.

Гемолиз, как известно, приводит к освобождению из эритроцитов тромбопластических веществ, которые, в свою очередь, усиливают ДВС-синдром, замыкая порочный круг патогенеза. От масштаба распространенности внутрисосудистого свертывания крови зависит степень поражения почек. Развивается пятнистый некроз коркового вещества почек, достигающий иногда степени двустороннего кортикального некроза почек с клиникой острой почечной недостаточности (ОПН). Быстро прогрессируют анурия, распространенные отеки, азотемия, токсическая энцефалопатия, отек легких, реже артериальная гипертензия.

Диагностические исследования, клиника

Продром заболевания обычно продолжается 3-5 дней и чаще всего проявляется диареей и рвотой. Кровавый стул отмечается не всегда, но довольно часто. Реже развитию ГУС предшествует инфекция верхних или нижних дыхательных путей, чаще вирусной этиологии.

Затем, прежде чем синдром начнет проявляться, может последовать короткий период относительно хорошего состояния. Наблюдаемые симптомы варьируют в зависимости от тяжести заболевания и вовлечения в процесс различных органов. Часто при первом обращении к врачу, связанном с жалобами на бледность или вялость ребенка, обнаруживаются анемия и уремия. Гемолитико-уремический синдром может также проявляться абдоминальными симптомами, симулирующими острый живот или язвенный колит (кровавая диарея и болезненность брюшной стенки при надавливании).

У больных с ГУС быстро возникает гемолитическая анемия при снижении гематокрита до 10-15%. Реакция Кумбса, как правило, отрицательная, осмотическая резистентность и ферменты эритроцитов находятся в пределах нормы.

Симптомы заболевания широко варьируют как при внепочечных, так и при почечных проявлениях. Различия в тяжести заболевания связаны, скорее, с экстраренальными проявлениями, нежели с выраженностью и продолжительностью почеч-

ной недостаточности. У не тяжело больных наблюдаются дизурия и гипертензия. У самых тяжелых больных могут также отмечаться упорные судороги, кома, легочная недостаточность или признаки миокардита, сердечной недостаточности.

Дифференциальный диагноз болезни Гассера включает септицемию и неотложные абдоминальные хирургические состояния с сопутствующей преренальной олигурией или острым тубулярным некрозом (заворот кишок с инфарктом, непроходимость кишечника, перфорация кишечника, дивертикул подвздошной кишки, слизистая колика), однако в мазках крови при болезни Гассера обычно определяется гемолиз, а абдоминальные признаки, как правило, обнаруживают доброкачественный характер.

Почечная недостаточность на фоне васкулита (например, люпус-нефрит) редко выявляется в детском возрасте, и обычно при этом не бывает тромбоцитопении.

Лабораторная оценка

Важными для точной постановки диагноза и назначения адекватного лечения являются уровень тромбоцитов и лейкоцитов в мазке, коагуляционный профиль, содержание электролитов, показатели функции печени, измерение уровня азота, мочевины и креатинина в крови, а также культуральные исследования крови и кала.

В общем анализе крови у детей наблюдается лейкоцитоз, нейтрофилез. Показатели СОЭ обычно в пределах нормы. Количество тромбоцитов в крови снижается умеренно: по нашим данным, оно составляет в среднем около 100×10^9 /л. Анемия может быть значительной, чаще нормохромной. Содержание гемоглобина всегда становится ниже 100 г/л, эритроцитов — менее $2,5 \times 10^{12}$ /л. Важное диагностическое значение имеет обнаружение в мазке крови фрагментированных эритроцитов.

Уровень мочевины в крови обычно выше нормы и составляет в среднем 30-40 ммоль/л, креатинина — 0,3-0,5 ммоль/л.

Изменения в моче не имеют специфичности, но на высоте олигоанурии плотность мочи снижена и не превышает 1010 г/л, выявляется умеренная лейкоцитурия, микроэритроцитурия и цилиндрурия. В ряде случаев (обычно у детей старше 2 лет), когда поражение почек еще имеет обратимый характер и не проявилось олигоанурией, удается наблюдать гемоглобинурию.

Особое внимание следует уделять выявлению патогенных штаммов кишечной палочки, в частности, 0157:H7, которому приписывается ведущая роль в патогенезе болезни Гассера. Разрабатываются более быстрые и специфические методы, наиболее перспективным из которых является идентификация шигаподобных токсинов в кале. К сожалению, в обычных бактериологических лабораториях выделить возбудителя кишечных инфекций у детей с ГУС удается в единичных случаях.

Жизнеугрожаемые явления в виде помрачения сознания, судорог, нарушения дыхания, сердечной деятельности возникают всегда в поздней ста-

дии заболевания на фоне и в результате тяжелой интоксикации и гипергидратации, обусловленной нередко поздним установлением диагноза и излишним усердием в проведении инфузионной терапии у детей без диуреза.

В дифференциальном плане при значительных нарушениях психики, появлении судорог или патологических неврологических знаков можно произвести компьютерную томографию черепа и поясничную пункцию для исключения кровотечения или менингита. Надо, впрочем, сказать, что менингеальный симптомокомплекс у детей с ГУС бывает очень редко.

Рутинная биопсия почки не показана, она проводится лишь в атипичных случаях и при необходимости инструментального исследования.

Лечение

В настоящее время при болезни Гассера осуществляется поддерживающее лечение, направленное на сохранение гематокрита в приемлемых пределах, нормализацию содержания электролитов в сыворотке и поддержание водного баланса, а также на борьбу с гипертензией и судорогами. Раннее проведение диализа или перитонеального диализа для коррекции биохимических показателей сыворотки и восстановления объема крови снижает смертность тяжелобольных детей с 77 до менее чем 10% (в лучших клиниках — до 1-4%).

Считается, что неблагоприятный прогноз исхода заболевания увеличивается при анурии свыше 7 сут, олигурии больше 14 сут, гипертензии и лихорадке [1].

Рутинный непрерывный мониторинг в отделении интенсивной терапии включает контроль ЭКГ, пульса, АД. Для мониторинга внутрисосудистого объема (ЦВД) и для серийного получения проб крови на анализы устанавливается центральный венозный катетер. У больных с лабильной (транзиторной) гипертензией целесообразно использование внутриартериального катетера. Катетер для выведения мочи позволяет проводить точное количественное определение диуреза и клиренса креатинина. В случае подтвержденной анурии этот катетер удаляют ввиду риска инфицирования.

Осуществляется также динамический лабораторный и параклинический контроль за КОС, ВЭО (уровень калия и натрия может быть как высоким, так и низким), гематокритом, параметрами дыхания, пульса и АД для коррекции возможной гипертензии, а также визуальный непрерывный контроль за ребенком для регистрации судорог, если они возникают. Биохимический мониторинг предполагает ежедневное измерение показателей мочевины, креатинина, общего белка, кальция, глюкозы, холестерина.

Количество жидкостей, не содержащих натрия или калия, ограничивают объемом, необходимым для возмещения неощутимых потерь воды (300 мл/м² в день или 15-20 мл/кг для детей раннего возраста), плюс компенсация ее потерь воды с мочой и фекалиями. Гиперкалиемию, если она не является неотложным состоянием, можно лечить с помощью

катионообменных смол; глюкоза, инсулин и хлорид кальция используются при неотложной терапии гиперкалиемии, превышающей 7 ммоль/л.

При незначительно выраженной или умеренной гипертензии лечение начинают с диализа для уменьшения внутрисосудистого объема; если симптомы сохраняются, назначают сосудорасширяющие средства (капотен, клофелин). Для предупреждения тахикардии и повышения эффективности лечения можно добавить β-адреноблокаторы (анаприлин). Тяжелая гипертензия лучше всего лечится с помощью непрерывной инфузии нитропруссиды натрия при постоянном АД-мониторинге с использованием внутриартериального катетера. При сохранении гипертензии после окончания острой фазы болезни можно перевести больного на пероральный прием гипотензивных средств.

Осуществляется ежедневный контроль за гематокритом и числом тромбоцитов. Если гематокритное число меньше 20%, больному переливают эритроцитарную массу. Необходимо иметь под рукой запас крови на случай внезапного снижения гематокритного числа в результате гемолиза или кровотечения. Переливание тромбоцитов производится, если их уровень становится ниже $20,0 \times 10^9$ /л или при наличии клинических признаков кровотечения.

Сообщалось о применении антикоагулянтной терапии гепарином или противотромбоцитарными средствами, а также фибринолитической терапии стрептокиназой, однако число проспективных контролируемых исследований их эффективности пока невелико. Антикоагулянтная терапия не дает немедленного антитромботического эффекта, но способна оказывать продолжительное благоприятное влияние на гипертензию и протеинурию в тяжелых случаях при комбинированном назначении гепарина и стрептокиназы. Однако антикоагулянтная терапия сопряжена со значительным риском геморрагических осложнений; у большинства детей выздоровление наступает без ее применения.

Немногочисленные литературные данные не позволяют дать окончательную оценку эффективности плазмафереза при лечении болезни Гассера. Описана эффективность этой процедуры у больных с ГУС, развившимся в связи с дефицитом простациклина, а также при иммунокомплексной природе гемолиза. Предполагается, что при удалении плазмы больного удаляются ингибиторы синтеза простациклина, а при ее введении добавляется активатор синтеза простациклина.

По данным Y. Komatsu et al [10], P. Remuzzi [12], обменное переливание плазмы (плазмаферез), переливание СЗП, введение гепарина (и, возможно, урокиназы), особенно эффективно при ГУС или болезни Мошковиц, выявляемых у взрослых больных, при тяжелом течении ГУС у детей старшего возраста, при отсутствии диареи (атипичный ГУС), в квазиострых случаях, при рецидивировании ГУС, его врожденном (наследственном) генезе, поражении ЦНС. По их мнению, при классическом варианте ГУС, протекающем на фоне кровавого поноса, эти мероприятия не нужны.

Наиболее разумным они считают наблюдение за естественным ходом заболевания и коррекцию общего состояния с помощью диализа, парентерального введения жидкостей и нормализации АД.

Перитонеальный диализ является методом выбора у детей с массой тела до 15 кг, однако в острой ситуации ГУС жидкость удаляется из брюшной полости с трудом из-за нарушений функции брюшины.

Прогноз

На основании существующих клинико-патологических корреляций можно выделить подгруппы форм гемолитико-уремического синдрома, что помогает врачу в выборе лечения и прогнозировании исхода. Классическая форма болезни Гассера, наблюдаемая у маленьких пациентов, проявляется преимущественно поражением почечных клубочков и имеет хороший прогноз (таблица).

У детей старшей возрастной группы и у взрослых отмечаются большая выраженность артериальной ангиопатии, более тяжелая гипертензия и вовлечение многих органов. В среднем у них выше летальность и частота отдаленных последствий. Помимо возрастного фактора неблагоприятными прогностическими признаками являются отсутствие такого предвестника, как диарея, а также рецидивирование болезни и определение ее наследственной формы. Иными словами, прогноз хуже в тех случаях, когда наблюдаемые проявления болезни расходятся с ее классическим описанием. На противоположном конце спектра форм гемолитико-уремического синдрома находится болезнь Мошкович (тромбоцитопеническая тромбоцитическая пурпура) — часто фатальное заболевание с более тяжелым неврологическим вовлечением и менее выраженным заболеванием почек.

Долгосрочный прогноз при болезни Гассера, по видимому, хороший. Критическим при острой стадии заболевания является 2-недельный срок. Необходимость проведения диализа в течение менее 2 нед. предполагает последующую нормализацию функции почек. Необходимость продолжения

перитонеального диализа дольше этого срока указывает на возможное сохранение частичной дисфункции почек, хотя необратимость почечной недостаточности может быть констатирована лишь через несколько месяцев.

По мнению R.L. Seigler et al. [13], у всех больных с длительностью анурии свыше 8 сут и олигурии свыше 15 сут в последующем развились хронические заболевания почек, а у 51% — ХПН. W.L.M. Robson et al. [11] считают, что главной причиной смерти детей с ГУС является поражение ЦНС (47%). Кроме того, летальный исход может быть связан с осложнениями в виде пневмонии, сепсиса и первичной остановки сердца, обусловленной электролитными нарушениями [9].

Предлагается алгоритм диагностики и лечения ГУС у детей [10].

Ранняя диагностика ГУС:

- диагностика гемолитической анемии,
- диагностика тромбоцитопении (менее $100 \times 10^9/\text{л}$),
- диагностика ОПН (гематурия, продолжительная олигурия или анурия, мочевины более 30 ммоль/л, креатинин более 0,8 ммоль/л).

Лечение:

- бактерицидные антибиотики (цефалоспорины 3 поколения),
- коррекция ВЭО, дегидратации, гипернатриемии (контроль кардиоторакального индекса),
- лечение анемии (при гематокрите менее 25%, тромбоцитопении менее $30 \times 10^9/\text{л}$): переливание эритроцитарной массы или лучше отмытых эритроцитов,
- коррекция и контроль АД,
- лечение центральной (геморрагической) лихорадки,
- диализ по показаниям (при резком повышении креатинина более чем до 0,7 ммоль/л, анурии, застойной сердечной недостаточности, высоком АД, калиемии свыше 6,5 ммоль/л, рН менее 7,2, уровне бикарбонатов менее 10 ммоль/л) должен начинаться на ранних стадиях ОПН; восстановление функции почек на диализе наблюдается в срок 10-14 дней,
- СЗП и ОЗП применяются при неинфекционном, врожденном и рецидивирующем ГУС, а также при тяжелом поражении ЦНС.

Собственные наблюдения ГУС у детей

Под нашим наблюдением в 1995-2001 гг. находилось 14 детей в возрасте от 3 мес. до 4 лет с клиническими проявлениями ГУС и ОПН. В возрасте от 3 до 12 мес. было 5 детей, от 1 до 2 лет — 6, от 2 до 3 лет — 2, от 3 до 4 лет — 1.

На фоне кишечной инфекции с наличием нечастой рвоты, гемоколита и умеренной интоксикацией ГУС развился у 13 детей. На 4-6 день от начала заболевания с уже сформировавшейся орга-

Прогноз ГУС при разных формах заболевания*

| Форма болезни | Возраст | Этиология | Прогноз |
|---------------------------|------------------|--------------------------------------|----------------------|
| Классическая | ранний | E. coli (веротоксин) | относительно хороший |
| Постинфекционная | любой | эндотоксины, нейраминидаза | относительно хороший |
| Наследственная | любой | нарушение метаболизма простаглицлина | плохой** |
| Аутоиммунная | молодые взрослые | активация комплемента | плохой |
| Связанная с беременностью | молодые взрослые | неизвестна | плохой |
| Прочие | любой | связана с коллагенозом | изменчивый |

Примечание. * — прогноз зависит от возможности лечения детей с помощью диализа и плазмафереза: если эти методы эфферентной терапии не используются, прогноз резко ухудшается для всех пациентов; ** — возможно развитие хронической почечной недостаточности.

нической ОПН, наличием среднего диуреза $22 \pm 1,8$ мл/сут и отчетливыми признаками гипергидратации поступили в ОРИТ 10 детей. Период разгара болезни характеризовался тремя ведущими синдромами: гемолитической анемией, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови с тромбоцитопенией, ОПН. Отмечались бледность кожных покровов с легкой желтушностью, геморрагический синдром в виде необильной пурпуры и кровотечений из мест инъекций, желудка и кишечника (диапедезное кровотечение). При поступлении в стационар у 5 детей выявлялись судороги, нарушение сознания до сопора или комы, обусловленные отеком мозга, вследствие чего им пришлось проводить искусственную вентиляцию легких. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись тахикардией, приглушенностью тонов сердца. Артериальное давление в связи с гипергидратацией повышалось у 3 больных до 140/100 мм рт.ст., у остальных было в пределах нормальных величин или ниже нормы.

У всех больных наблюдалась микрогематурия и различная степень протеинурии. В анализах крови отмечались выраженная анемия, анизоцитоз и полихроматофилия. Гемолитический характер анемии подтверждался наличием свободного гемоглобина в плазме крови, фрагментированных эритроцитов в мазке крови. На фоне выраженного лейкоцитоза наблюдался сдвиг формулы влево иногда до промиелоцитов.

Одним из важных признаков ГУС являлась тромбоцитопения, степень выраженности которой совпадала с остротой гемолитической анемии и достигала в среднем $102,9 \pm 10,0 \times 10^9$ /л. Гиперкоагуляция сопровождалась уменьшением времени свертывания венозной крови, времени рекальцификации плазмы, нормальным или несколько увеличенным уровнем факторов протромбинового комплекса. Биохимические изменения включали в себя повышение концентрации мочевины, креатинина, что указывало на ренальную дисфункцию. Гиперкалиемии мы не наблюдали, возможно, это связано с сопутствующими гастроинтестинальными потерями данного электролита.

Средняя продолжительность ОПН у них составила $5,0 \pm 0,6$ сут, длительность пребывания детей в ОРИТ — $7,5 \pm 1,2$ сут. Два ребенка из этой группы погибли от осложнений уремии (пневмония, отек мозга и легких).

Терапию детям с ГУС назначали в зависимости от периода заболевания и тяжести поражения почек. Лечение включало следующие направления:

1. *Коррекция водно-электролитных расстройств.* Во время проведения диализа объем вводимой жидкости ограничивался 1/2-2/3 физиологической потребности. В целях коррекции катаболизма больным вводились гипертонические (20-40%) растворы глюкозы. Лишний объем жидкости убирался с помощью ультрадиализа.

2. *Сосудорасширяющие препараты.* В связи с тем, что основные проявления заболевания обусловлены расстройствами периферического кровотока, обязательно применялись микроциркулянт

(эуфиллин, трентал) и допамин в дозе 1-2 мкг/кг в минуту длительно.

3. *Антикоагулянтная терапия.* Мы поддерживали постоянный уровень гепаринизации непрерывной инфузией гепарина. Всем детям гепаринизация проводилась из расчета от 100 до 300 ЕД/кг массы в сутки в зависимости от состояния коагуляции крови. Эффект антикоагулянтной терапии оценивался по времени свертывания крови по Ли-Уайту (10-20 мин). В двух случаях мы наблюдали кровотечение из мест пункции (венесекции).

Во время сеанса гемодиализа вся доза гепарина (50-100 ЕД/кг) распределялась следующим образом: 1/3 вводилась внутривенно струйно сразу после подключения аппарата к больному, остальная — в течение всей процедуры равномерно шприцевым дозатором. Такая тактика позволила уменьшить риск кровотечений и отказаться от введения протаминсульфата для купирования гипокоагуляции. Очередное введение гепарина назначалось не ранее чем через 6 ч после сеанса гемодиализа.

По мере улучшения состояния больного толерантность к гепарину менялась. Отмена гепарина проводилась с постепенным уменьшением дозы.

4. *Трансфузионная терапия.* В связи с анемией и ДВС-синдромом больным переливалась эритромаасса, свежезамороженная плазма, 5% раствор альбумина в дозах до 10-20 мл/кг в сутки, что позволяло прерывать диссеминированное внутрисосудистое свертывание и гемолиз.

5. *Антибактериальная терапия.* Так как ГУС протекал на фоне инфекционного заболевания, больным назначали антибиотики, не обладающие нефро- и гепатотоксическими свойствами, чаще цефалоспорины 3 поколения. На фоне ежедневного диализа назначались их среднетерапевтические дозы.

6. *Гемодиализ (ГД).* Девять наблюдавшихся больных нуждались в применении гемодиализа. Один ребенок был доставлен в больницу поздно, в агональном состоянии, ему проводились только реанимационные мероприятия.

Всем больным гемодиализ проводился вено-венозным способом. Наш опыт показывает, что для обеспечения эффективного (порядка 50-100 мл/мин) кровотока по внешнему контуру для катетеризации вен в экстренных случаях можно использовать катетеры диаметром 1,0-1,4 мм и не делать шунт. Для катетеризации подключичных и бедренных вен мы применяли двухпросветные подключичные катетеры фирмы "Fresenius" диаметром 1,4 мм или комбинацию из подключичных дополнительно перфорированных катетеров диаметром 1,0 мм и бедренных катетеров фирмы "Fresenius". Гемодиализ осуществляли на аппарате "Baxter-550" или "Altin-1100" с использованием специальных программ для детей. В зависимости от массы тела и возраста ребенка выбирались диализаторы модификаций СА-50, СА-70 с объемом экстракорпорального контура от 50 до 100 мл.

В качестве примера успешного лечения ГУС с ОПН у ребенка раннего возраста приводим эпикриз истории болезни.

История болезни №1351. Больная Таня М., 1 года, поступила в ОРИТ 26.04.95 г. с жалобами на жидкий стул, рвоту, повышение температуры до 39°C, отсутствие мочи, судороги.

Заболевание началось остро 16.04.95 г., когда у ребенка появился кашель. 19.04.95 г. ребенок был госпитализирован в детскую краевую больницу, где лечился по поводу обструктивного бронхита. 21.04.95 г. у ребенка появился жидкий стул до 6 раз в сутки. 24.04.95 г. состояние ухудшилось, наблюдались повышение температуры тела до 39,5°C, клонические судороги, было отмечено отсутствие диуреза, в связи с чем 25.04.95 г. ребенок был переведен в ОРИТ инфекционной больницы.

Общий анализ крови: гемоглобин — 71 г/л, эритроциты — $2,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 90×10^9 /л.

Общий анализ мочи: белок 0,73 г/л, лейкоциты, эритроциты — единичные. Катетером за сутки выведено 3 мл мочи.

Биохимия крови: общий белок — 56,4%, мочевины — 19,4 ммоль/л, креатинин — 0,15 ммоль/л. Проводилась антибактериальная, инфузионная терапия и плазмаферез (2 сеанса).

При поступлении состояние ребенка тяжелое. Ребенок в сознании. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком, на лице петехиальная сыпь. Слизистые оболочки бледные, сухие. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот несколько вздут, мягкий, доступен пальпации во всех отделах, сигмовидная кишка спазмирована. Печень на 3 см ниже края реберной дуги. Стул скудный с большим количеством слизи, зелени. Мочи нет.

Установлен диагноз "Гастронтерит невыясненной этиологии, остро го течения, тяжелая форма. Гемолитико-уремический синдром, острая почечная недостаточность, стадия анурии".

УЗИ почек от 26.04.95 г. Почки в типичном месте, увеличены в размерах, правая 6,2×3,8 см, левая 6,4×3,6 см. Паренхима утолщена с двух сторон до 1,3 см, повышенной эхогенности. ЧЛС сдавлена. Скорость кровотока снижена.

Общий анализ крови при поступлении в стационар: гемоглобин — 46 г/л, эритроциты — $1,3 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель — 0,88, ретикулоциты — 14 промилле, тромбоциты — $40,3 \times 10^9$ /л, СОЭ — 10 мм/ч, лейкоциты — $11,0 \times 10^9$ /л.

Биохимия крови: мочевины — 27,6 ммоль/л, креатинин — 0,39 ммоль/л, общий белок — 51 г/л, свободный гемоглобин — 170 мкмоль/л, калий — 5,15 ммоль/л, натрий — 138,3 ммоль/л, хлор — 114 ммоль/л.

Общий анализ мочи: белок — 1,33-0,66 г/л, эритроциты — 150-200 в поле зрения, свежие, лейкоциты — 40-50 в поле зрения.

Проводилось лечение: катетеризация центральной вены, катетеризация бедренной вены, гемодиализ (4 сеанса), плазмаферез в объеме 1,0 ОЦП (1 сеанс), инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы), вводились альбумин, донорская плазма, эритромаасса (4 сеанса), антибактериальная терапия цефметазоном (50 мг/кг в сутки), биопрепараты, витамины В и С, эуфиллин, трентал, гепарин.

Анурия сохранялась 10 дней. Анализы нормализовались на 35 сутки. Ребенок выписан из стационара на 50 сутки.

В ряде случаев интенсивная терапия, направленная на уменьшение гемолиза, ДВС-синдрома, вторичной блокады почек, позволяет предупредить развитие ОПН и необходимость проведения гемодиализа. Под нашим наблюдением находилось 3 детей, у которых в момент поступления в

ОРИТ сохранялся диурез на фоне гемолиза, гемоглобинурии, наличия фрагментированных эритроцитов. Все они поступили до 3 дня от начала болезни. Заболевание характеризовалось у них умеренно выраженным энтероколитическим синдромом без признаков первичного токсикоза. В терапии этих больных основное значение имели инфузионная терапия по типу форсированного диуреза и объемное замещение плазмы, которое повторялось ежедневно или через день курсом от 2 до 4 сеансов в среднем объеме до 1,0 ОЦП. Средняя продолжительность пребывания детей этой группы составила $4,0 \pm 0,7$ сут. Умерших детей в этой группе не было.

Следовательно, своевременное выявление симптомов, подозрительных на ГУС, и направление пациентов в специализированный стационар, где имеются эфферентные методы терапии детей раннего возраста, позволяет существенно улучшить прогноз заболевания, результаты и уменьшить стоимость лечения детей.

В то же время мы наблюдали случай ГУС у ребенка без признаков ОКИ. Болезнь развилась на фоне острой респираторной вирусной инфекции, которая осложнилась иммунным повреждением эритроцитов и сосудов, вероятно, вследствие лекарственного воздействия. Приводим описание истории болезни.

История болезни №924. Больная Анна К., 3 лет 4 мес., поступила в детскую краевую больницу 1.03.97 г. с жалобами на бледность, вялость, слабость, кашель в течение 2 нед. Получала лечение амбулаторно по поводу ОРВИ симптоматическими средствами. 27.02.97 г. на фоне повышения температуры до 39°C мать применила для снижения лихорадки парацетамол, калпол в высоких дозах.

1.03.97 г. после введения суппозитория "цефекон" развился судорожный приступ, купированный врачом "Скорой помощи" реланиумом внутримышечно.

Девочка от первой беременности, рождена с помощью кесарева сечения с массой тела 3000 г. В роддоме отмечалось обильное носовое кровотечение, проводилась гемотрансфузия эритроцитарной массой В (III), резус-фактор (+). БЦЖ в роддоме. Состояла на диспансерном учете по поводу анемии, получала витаминотерапию до 2 лет. Часто переносила ОРВИ. Аллергологический анамнез неотягощен. Родители, старший брат 11 лет — здоровы.

При поступлении в ОРИТ состояние тяжелое за счет интоксикации, анемии, умеренного геморрагического синдрома. Вялая, негативно реагирует на осмотр. Выраженная бледность кожных покровов, слизистых. Геморрагическая сыпь в виде петехий на конечностях, экхимозов на лице. Грубые расстройства микроциркуляции в виде "мраморности" кожи конечностей. В легких дыхание везикулярное, ЧД 24 в минуту. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца громкие, ритмичные, на верхушке выслушивается систолический шум. Тахикардия 120 уд/мин. АД 95/60 мм рт.ст. Живот мягкий, вздут. Печень, селезенка увеличены до 4-4,5 см. Моча светлая. Стул был 28 февраля, оформленный, обычного цвета.

В общем анализе крови: гемоглобин — 65 г/л, эритроциты — $1,5 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель — 1,3, лейкоциты $31,7 \times 10^9$ /л. СОЭ — 70 мм/ч.

В миелограмме были выявлены все ряды гемопоэза. Эритропоэз и миелоидный ряд без особенностей. Мегакан-

риоциты до 7-8 в препарате со сниженной активностью. Единичные в редких полях зрения свободные тромбоциты. Скопленных пластинок не выявлено. При попытке определения резус-фактора, группы крови — наагглютинация.

При УЗИ выявлены диффузные изменения паренхимы почек, УЗ-признаки ОПН.

В биохимическом анализе крови: мочевина — 18,5 ммоль/л, креатинин — 0,23 ммоль/л. В моче резко положительная реакция на свободный гемоглобин. Тромбоцитов в периферической крови нет. Установлен диагноз "Гемолитико-уремический синдром".

Начата детоксикационная инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, перелито 800 мл, получено 150 мл мочи черного цвета после стимуляции лазиксом (3 мг/кг).

После катетеризации левой подключичной вены наблюдалось длительное кровотечение из пункционной ранки. Назначена инфузионная терапия, допамин в дозе 2,5 мг/кг в минуту, этамзилат, преднизолон в дозе 100 мг за 6 ч, курантил. С учетом сохраняющейся лихорадки — кефзол 50 мг/кг в сутки за два введения.

За первые 12 ч перелито 1200 мл, получено 890 мл "черной" мочи при повторной стимуляции лазиксом (1 мг/кг). С целью коррекции анемии произведена трансфузия 2 доз отмытых эритроцитов O(I) группы. С гемостатической целью перелита СЗП АВ (IV), внутривенно — гепарин 2000 ЕД за 12 ч до достижения умеренной гипокоагуляции.

По лабораторным данным выявлена гиперкалиемия (7,2 ммоль/л), гипернатриемия (151 ммоль/л), протромбин — 56%, фибриноген — 3,9 г/л, наличие продуктов деградации фибриногена.

У ребенка отмечалась 5-кратная рвота "кофейной гущей", однократно — приступ клонико-тонических судорог. В течение последующих сутокросло угнетение сознания до глубокого сопора, уровень мочевины повысился до 22 ммоль/л, креатинина — до 0,29 ммоль/л.

В течение 6 сут девочка получала инфузионную терапию с ошелачиванием плазмы раствором Хартмана, 4% раствором бикарбоната натрия, вводились лазикс, дезагреганты, микроциркулянт, гепарин в дозе до 300 ЕД/кг в сутки. Проведено 4 сеанса плазмафереза в объеме около 60% ОЦП каждый с замещением 5% раствором альбумина, СЗП, солевыми растворами. Всего больная получила 4 дозы отмытых эритроцитов O(I) группы.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки 3.03.97 г. диагностирована очаговая правосторонняя пневмония.

4.03.97 г. кровоточивость из места пункции подключичной вены прекратилась и признаки гемолиза в моче исчезли. Диурез увеличился до полиурии. Нарастание сердечной недостаточности потребовало проведения насыщения дигоксином в дозе 0,03 мг/кг за сутки с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу.

На фоне проведенной терапии состояние девочки улучшилось. С 4.03.97 г. сознание ясное, прекратилась рво-

та, появился аппетит, она стала активнее. 7.03.97 г. нормализовалась температура тела. 9.03.97 переведена для дальнейшего лечения в соматическое отделение с клиническим диагнозом "Гемолитико-уремический синдром, развившийся на фоне ОРВИ, правосторонней пневмонии и длительного применения жаропонижающих препаратов в больших дозах".

Таким образом, проблема этиологии, патогенеза, ранней диагностики и лечения ГУС у детей раннего возраста все еще далека от решения. Вместе с тем, имеющиеся научные данные и практический опыт позволяют не только своевременно устанавливать данный диагноз у детей, но и оказывать эффективную помощь, в том числе и в г. Хабаровске.

Л и т е р а т у р а

1. Моррей Дж.П. (ред.) Интенсивная терапия в педиатрии. М., 1995. Т.2. С.47-50.
2. Мазанкова Л.Н. // Мат-лы VI конгр. педиатров "Неотложные состояния у детей". М., 2000.
3. Маркова И.В., Неженцев А.В., Папаян А.В. Лечение заболеваний почек у детей. СПб.: СОТИС, 1996. 399 с.
4. Международный семинар по нефрологии / Об-во нефрологов России; Моск. мед. академия им. И.М. Сеченова; Межд. об-во нефрологов; Евр. ассоц. диализа и трансплантации; Евр. об-во педиатрич. нефрологии; Всемирная служба помощи почечным больным. М., 1995. С.92-99.
5. Молочный В.П., Руденко М.Ю., Ганич Э.С. и др. // Дальневост. мед. журн. 1997. №1 (Приложение). С.79-84.
6. Наумова В.И., Папаян А.В. Почечная недостаточность у детей. М.: Медицина, 1991. 286 с.
7. Положение согласительной конференции "Escherichia coli O157:H7 — кризис национального здравоохранения" // Gastroenterology. 1995. Vol.108.
8. Папаян А.В. Синдром Гассера (гемолитико-уремический синдром) у детей // Вопр. охр. материнства и детства. 1986. №2. С.13-15.
9. Abdel Aziz Y., Elsouki M., Khalid M. et al. // Ann. Saudi. Med. 1995. Vol.15. P.113-116.
10. Komatsu Y., MacParland (Takeda) Y. Chiba Prefecture Children's Hospital Urology Department, 1996.
11. Robson W.L.M., Alexander K.C., Kaplan B.S. // Pediatrics. 1993. No.1. P.16-33.
12. Remuzzi T. // Kidney Int. 1995. Vol.47. P.2-19.
13. Seigler R.L., Pavia A.T., Christofferson R.D., Milligan M.K. // Pediatrics. 1994. Vol.1. P.35-40.

