

Гемолітико-уремічний синдром у дітей

Д.В. САМАРІН, д. мед. н., доцент

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.А. Шупика, Київ/

Резюме

Гемолитико-уремический синдром у детей (лекция)

Д.В. Самарин

В лекции изложены этиология, патогенез гемолитико-уремического синдрома. Рассмотрены подходы к диагностике и лечению этого состояния у детей.

Ключевые слова: Гемолитико-уремический синдром, дети, диагностика, лечение

Summary

Hemolytic Uremic Syndrome in Children

The lecture described the etiology and pathogenesis of hemolytic-uremic syndrome. The approaches to the diagnosis and treatment of this condition in children stated.

Key words: Hemolytic uremic syndrome, children, diagnosis, treatment

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС) – патологічний синдром, для якого характерна тріада: поєднання гострої мікроангіопатичної гемолітичної анемії, тромбоцитопенії, гострої ниркової недостатності. Вперше ГУС був описаний Gasser у 1956 році, тому ще однією назвою цього стану є синдром Гассера. Встановлено, що ГУС найчастіше реєструється у дітей віком від 6 місяців до 5 років.

Залежно від особливостей патогенезу виділяють дві основні форми ГУС: стан, що виникає після перенесеної гострої діареї, та ГУС, що розвинувся без попереднього епізоду діарейного захворювання.

Причинами розвитку ГУС, не пов'язаного з діареєю, можуть бути як генетичні фактори, такі як дефіцит фактора H комплементу, дефіцит антитромбіну III, порушення синтезу простагландинів, порушення обміну кобаламіну та інші, так і інфекції – пневмококова, анаеробна, ентеровірусна, грипозна, герпетична, ВІЛ; також він може з'являтися на фоні застосування деяких лікарських препаратів (циклоспорину А, такролімусу, мітоміцину С).

Однак найбільш часто ГУС розвивається на фоні або невдовзі після перенесеного діарейного захворювання. Причиною ГУС, що виник після епізоду діарейного захворювання, є вплив так званого Шига-токсину, який отримав свою назву завдяки тому, що вперше його було визначено у *Shigella dysenteriae*. Іншою назвою Шига-токсину є веротоксин, яка з'явилася у зв'язку з тим, що він здатен згубно впливати на культуру клітин Vero.

Враховуючи, що в економічно розвинених країнах випадки захворювань, спричинених *Shigella dysenteriae*, зустрічаються вкрай рідко, як джерело Шига-токсину найбільше значення мають так звані ентерогеморагічні штами кишкової палички *Escherichia coli* (ЕГЕК). Вважається, що ЕГЕК набули здатності до продукції Шига-токсину в результаті горизонтального переносу генів від *Shigella dysenteriae* за умови співіснування. В ході еволюціонування відбулися зміни в будові гена, що кодує Шига-токсин, тому відмінність між токсином, що утворюють шигели та ешеріхії, становить всього одна амінокислота, відповідно і цей токсин може називатися Шига-подібним токсином.

Патогенез ГУС полягає в тому, що під дією Шига-токсину, який продукують штами шигел серогрупи А та ЕГЕК, відбувається ураження ендотелію судин. Безпосереднім механізмом руйнівної дії є ураження токсином рибосом, що призводить до порушення синтезу білка і подальшої загибелі клітин.

Розвиток ГУС супроводжується активацією системного запалення з розвитком синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), фактора некрозу пухлин-альфа, який вивільняється при ССЗВ і у поєднанні з Шига-токсином здатен індукувати апоптотичну загибель клітин ендотелію. Максимальна вираженість ураження ендотелію судин відбувається в клубочках нефронів. Також показано, що за аналогічним механізмом відбувається ураження клітин ниркових каналців.

Ураження ендотелію судин призводить до активації системи зсідання крові й розвитку тромбозів судин мікроциркуляторного русла. При розвитку тромбозів відбувається поглинання тромбоцитів, яке зумовлює розвиток тромбоцитопенії.

Ураження клубочків та каналців нирок призводить до розвитку гострої ниркової недостатності (ГНН). Анемія при розвитку ГУС виникає внаслідок руйнування еритроцитів при проходженні кризь змінені внаслідок відкладення фібрину капіляри, також фрагментація еритроцитів відбувається під дією цитокінів, які виділяються нейтрофілами.

Клінічні прояви ГУС виникають в середньому через 7 днів після початку гострої кишкової інфекції (ГКІ), але можуть розгортатися на фоні розвитку захворювання. Прояви ГУС у деяких випадках можуть розвиватися з другого дня перебігу ГКІ, а також виникати після нормалізації характеру випорожнень. У типових випадках діарея має перебіг у вигляді гемоколіту, але це не обов'язково. У хворого виникають ознаки ГНН – олігоанурія, набряки. Характерною є виражена блідість слизової оболонки та шкіри. У тяжких випадках можлива поява петехій, можуть з'явитися судоми. При лабораторному обстеженні виявляється класична тріада: тромбоцитопенія, гемолітична анемія та гостра ниркова недостатність, що проявляється підвищенням вмісту в крові креатиніну, сечовини, гіперкаліємії. Тяжкість стану та прогноз у дітей, хворих на ГУС, визначається перебігом ГНН.

Діагностика ГУС базується на типових клінічних проявах та лабораторних змінах (розвиток ГНН, гемолітичної анемії, тромбоцитопенії) у дитини, що нещодавно перенесла або переносить ГКІ.

Водночас, визначення безпосереднього збудника захворювання є непростим завданням, це пов'язано з тим, що за своїми мофологічними, культуральними ознаками ешеріхії, що спричиняють геморагічний ентероколіт та ГУС, подібні до непатогенних штамів *E. coli*, які є представниками нормальної мікрофлори орга-

нізму людини. Тому для ідентифікації патогенних штамів використовують визначення О- та Н-антигенів за допомогою специфічних антисироваток. Встановлено, що найчастіше ГУС спричинюють ЕГЕК, що мають серотип О157 Н7. Так, гемолітико-уремічний синдром виникає з частотою близько 10% після перенесеної інфекції, спричиненої цим збудником. Проте було встановлено, що не лише ЕГЕК О157 Н7 є причиною розвитку цього стану, але серотипи ешеріхій причетні до розвитку ГУС. Встановлено, зокрема, що іншими причинами ГУС можуть бути представники так званої «великої шістки» О26, О45, О103, О111, О121, О145.

У 2011 році в Німеччині виник спалах діарейного захворювання, що поширилося на всю Європу, на фоні якого приблизно в 1% пацієнтів спостерігався ГУС. Від хворих було виділено новий серотип *E. coli* О104 Н4, здатний спричинити розвиток ГУС. Вперше даний збудник ГУС було виділено в Кореї з випорожнень 29-річної жінки. Однак тоді все закінчилося єдиним спорадичним випадком. Звертають на себе увагу деякі особливості цього спалаху, зокрема захворювання вражає переважно дорослих пацієнтів, також особливості стосуються збудника. Серед летальних випадків переважають люди похилого віку, які мали хронічні супутні захворювання.

Виявилось, що збудник спалаху ЕГЕК О104 Н4 має 93% генетичної інформації, яка ідентична ентероадгезивній *E. coli* 55989, що дозволяє продукувати токсини безпосередньо на поверхні ентероцитів кишківника і, відповідно, зумовлює розвиток більш тяжких форм геморагічного ентероколіту, ніж традиційні штами ЕГЕК. Також встановлено, що цей штам збудника містить ген бета-лактази розширеного спектра дії. Відповідно, він є стійким до пеніцилінів, цефалоспоринів. Також припускається можливість резистентності до аміноглікозидів та макролідів.

На сьогоднішній день не існує лікування, що може зупинити розвиток ГУС. Є спроби використання у дорослих пацієнтів з ГУС екулізумабу – препарату, що містить антитіла, які зв'язують С5 компонент комплементу, однак результатів замало, щоб робити висновки. Тому основою лікування хворого є підтримання життєво важливих функцій організму, зокрема, нормального балансу рідини та електролітів, контроль азотемії, забезпечення необхідними нутрієнтами. У випадках тяжкої ГНН необхідно проведення гемодіалізу. Враховуючи наявність у хворого з ГУС ГНН, проведення інфузійної терапії може призводити до гіпергідратації, електролітних порушень (гіпернатріємії, гіперкаліємії), тому має бути вкрай обережним. Гостра ниркова недостатність трансформується у хронічну приблизно у 10% дітей, що перенесли ГУС, який виник після перенесеної ГІ, та у 30% дітей, у яких ГУС не пов'язаний із діареєю. Доцільність використання антибіотиків має визначитися клінічною ситуацією. Зокрема, вони показані при гемоколіті, ознаках дисемінації інфекції або у хворих із порушенням імунітету. Дослідження *in vitro* вказують, що концентрації деяких препаратів, зокрема ципрофлоксацину, триметоприм/сульфаметоксазолу, нижчі за мінімальну пригнічуючу концентрацію, можуть стимулювати утворення Шига-токсину. Водночас препарати, що впливають на клітинну стінку або процеси трансляції генетичної інформації, таких властивостей не мають. Азитроміцин виявився препаратом, що може пригнічувати утворення Шига-токсину, навіть не знищуючи самі бактерії.

Таким чином, гемолітико-уремічний синдром залишається серйозним захворюванням, яке може зустрічатися як у вигляді спорадичних випадків, так і спричиняти спалахи. Лікарі мають бути готовими діагностувати цю патологію та надавати кваліфіковану допомогу пацієнтам.

Для ілюстрації типового перебігу ГУС наводимо власне спостереження

Медицина карта стаціонарного хворого №7828.

Дитина Т., дівчинка, 14.06.2010 року народження, госпіталізована до дитячого інфекційного відділення КМДКЛ №1 02.06.2011 р. о 19.00 з діагнозом ГІ, гемоколіт. При надходженні батьки скаржилися на підвищення температури тіла до 37,6°C, дворазові випорожнення рідкого характеру, одноразову блювоту. З анамнезу відомо, що дитина хворіє другий день. Захворювання розпочалося гостро, коли 01.06.2011 р. з'явилася одноразове рідке випорожнення. Наступного дня підвищилася температура тіла, батьки викликали швидку допомогу, дитина була госпіталізована. Відомо дитина отримувала лінекс, ніфуроксазид. Відомо, що дитина народилася від першої вагітності, перших пологів, з масою тіла при народженні 3750 г, перебувала на грудному вигодовуванні до 2 місяців. Росла і розвивалася нормально, на диспансерному обліку не перебувала. При надходженні стан дитини – середньої тяжкості. Температура тіла 37,5°C, ЧСС 132 уд./хв, ЧД 30 дих./хв. При об'єктивному обстеженні з боку органів і систем відхилень не виявлено. Вранці наступного дня 03.06.2011 р. температура тіла продовжувала утримуватися високою – 37,9°C. При об'єктивному огляді істотних змін виявлено не було. При проведенні УЗД органів черевної порожнини привернуло увагу ущільнення ехоструктури нирок, паренхіма яких виявилася більш щільною, ніж паренхіма печінки. Було призначено регідратаційну терапію, розпочато парентеральне застосування цефтріаксону. Аналіз крові на ранок 03.06.2011 р.: Нb – 107 г/л, лейкоцити – 12,4x10⁹/л; ШОЕ x19 мм/год; еритроцити – 3,6x10¹²/л; п – 8%; с – 74%; е – 3%; л – 15%. В динаміці спостереження протягом наступних годин з'явилася олігурія, о 22 годині з'явилися набряки на обличчі. У зв'язку з цим було проведено термінове визначення біохімічних показників: сечовина – 25,4 ммоль/л; креатинін – 0,198 ммоль/л. У повторному аналізі крові: Нb – 82 г/л, лейкоцити – 13,2x10⁹/л; ШОЕ – 3 мм/год; еритроцити – 3,5x10¹²/л; п – 6%; с – 47%; е – 1%; м – 1%; л – 45%; тромбоцити – 129x10⁹/л; час згортання крові – від 2 хв 50 с до 6 хв. Після використання діуретиків (внутрішньовенного введення фуросеміду) отримано 50 мл мутної сечі темного кольору. На підставі чого було встановлено діагноз гострої ниркової недостатності, гемолітико-уремічного синдрому. Для подальшого лікування дитину було переведено до відділення токсикології УДСЛ «Охматдит».

Література

1. Fiorino E.K., Raffaelli R.M., Adam H.M. Hemolytic-Uremic Syndrome // *Pediatr. Rev.* – 2006. – Vol. 27. – P. 398–399.
2. Bae W.K., Lee Y.K., Cho M.S. et al. A Case of Hemolytic Uremic Syndrome Caused by *Escherichia coli* O104:H4 // *Yonsei Med. J.* – 2006. – Vol. 47, №3. – P. 437–439.
3. Banatvala N., Griffin P.M., Greene K.D. et al. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings // *Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 183. – P. 1063–1070.
4. Corrigan J.J., Boineau F.G. Hemolytic-Uremic Syndrome // *Pediatrics in Review.* – 2001. – Vol. 22, №11. – P. 365–369.
5. Gasser C., Gautier E., Steck A. Haemolotisch-uraemisch syndrome: bilaterale nierendennekrosen bei akuten erworbenen haemolytischen anaemien // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1955. – Vol. 85. – P. 174–192.
6. Gianviti A., Tozzi A.E., De Petris L. et al. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – Vol. 18 (12). – P. 1229–1235.
7. Martin D.L., MacDonald K.L., White K.E. et al. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323 (17). – P. 1161–1167.
8. McGannon C.M., Fuller C.A., Weiss A.A. Different classes of antibiotics differentially influence Shiga toxin production // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54 (9). – P. 3790–3798.
9. Nelsons textbook of pediatrics // Ed. by R. Kliegman. – 2007. – 3147 p.
10. Repetto H.A. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52. – P. 1708–1719.
11. Zach Mallove. Lawyer Battles FSIS on Non-O157 E. coli // *Food Safety News.* – Retrieved 2 June 2011.