

УДК 616.988:612.466.23-053.2(470.57)

ИСХОДЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**Еникеева З.М., Агзамова Р.Ф.***ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа; ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, e-mail: agzamovarezida@mail.ru*

Проведен анализ исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острым повреждением почек различной степени тяжести, у 220 детей в возрасте 3–17 лет, госпитализированных в нефрологическое отделение. Степень тяжести острого повреждения почек оценена согласно практическим клиническим рекомендациям KDIGO в соответствии с критериями RIFLE и AKIN. Показана взаимосвязь длительности различных периодов течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом и исходов болезни с тяжестью острого повреждения почек. Благоприятный исход с выздоровлением в течение одного-двух лет отмечен у 56,8% реконвалесцентов с легкой и части детей со среднетяжелой степенью острого повреждения почек. Развитие тубулоинтерстициального нефрита у 43,2% и хронической почечной недостаточности у 2,1% детей, перенесших ГЛПС, свидетельствует о неблагоприятном исходе болезни при остром повреждении почек тяжелой и среднетяжелой степени

Ключевые слова: дети, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острое повреждение почек, исходы**OUTCOMES OF ACUTE RENAL INJURY IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME****Enikeeva Z.M., Agzamova R.F.***GBOU VPO «Bashkir state medical university Roszdrava», Ufa; GBUZ «Republican children's clinical hospital», Ufa, e-mail: agzamovarezida@mail.ru*

The analysis of the 220 cases of outcomes of hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute renal injury of varying degree of severity in children from 3 to 17 years, hospitalized in the nephrology department. The degree of severity of acute renal injury evaluated according to the practical clinical recommendations of KDIGO, in accordance with the criteria of RIFLE and AKIN. The correlation length of the various periods of a course of hemorrhagic fever with renal syndrome and disease's outcomes with the severity of acute renal injury is shown. Favorable outcome with recovery within one-two years was noted in 56,8% cases of convalescents with light and some cases with medium degree of acute renal injury in children. Development of tubulointerstitial nephritis in 43,2% cases and chronic renal failure in 2,1% cases in children, who had HFRS, indicates unfavorable outcome of the disease in acute renal injury severe and medium degree.

Keywords: children, hemorrhagic fever with renal syndrome, acute renal injury, outcomes

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) представляет собой зооантропонозную вирусную инфекцию, распространенную на территории Республики Башкортостан. До настоящего времени ГЛПС остается серьезной проблемой в связи с ее распространенностью и развитием опасных осложнений (инфекционный токсический шок, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, острое повреждение почек), от которых во многом зависит исход болезни. Ведущий синдром госпитального периода ГЛПС у взрослых больных – острая почечная недостаточность – рассматривается как фактор риска формирования хронических заболеваний почек [6]. По мнению А.В. Смирнова и соавт. [3], системой критериев диагностики и оценки выраженности острого повреждения почек являются AKIN-критерии – это модификация классификационной схемы RIFLE, которые хорошо зарекомендовали себя на практике для прогнозирования развития острого повреждения почек (ОПП) и его исходов у пациентов, находящихся в критических состояниях. Л.Т. Пименов и соавт. [5] уста-

новили формирование хронической болезни почек более чем у 10% взрослых больных, перенесших ГЛПС. Однако исходы ГЛПС, осложненной острым повреждением почек, у детей изучены недостаточно.

Цель исследования – оценка исхода острого повреждения почек у детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, госпитализированных в нефрологическое отделение.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 220 детей в возрасте 3–17 лет с острым повреждением почек (ОПП) на фоне ГЛПС, госпитализированных в нефрологическое отделение Республиканской детской клинической больницы. Среди детей с ГЛПС преобладали мальчики – 177 (80,45%). Методы исследования включали клиничко-лабораторные, инструментальные исследования, оценку функционального состояния почек. Верификация диагноза проводилась на основании эпидемиологического анамнеза, периодичности течения болезни, сопровождающегося поражением почек, и серологического подтверждения реакцией МФА при нарастании титра специфических анти-тител в 4 и более раз в парных сыворотках. Иммуноглобулины А, М, G в сыворотке крови определялись методом простой радиальной иммунодиффузии по

Манчини, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – в титре с полиэтиленгликолем на ФЭК. Степень нарушения функции почек оценивалась по показателям мочевины, креатинина, электролитов в сыворотке крови, щелочного резерва крови. Состояние гемостазиограммы исследовалось на коагулометре ЭМКО-2. Острое повреждение почек (ОПП) у детей с ГЛПС оценивалось согласно практическим клиническим рекомендациям KDIGO в соответствии с критериями RIFLE и AKIN [3, 7]. Для I стадии ОПП было характерно повышение креатинина сыворотки крови в 1,5–1,9 раза выше исходного (или больше нормальных показателей на 26,5 мкмоль/л), объем выделяемой мочи в течение 6–12 часов – менее 0,5 мл/кг/ч. II стадия ОПП характеризовалась повышением креатинина сыворотки крови в 2–2,5 раза выше исходного, объем выделяемой мочи в течение 12 часов менее 0,5 мл/кг/ч, III стадия – повышение креатинина сыворотки крови в 3 раза выше исходного (или выше 353,0 мкмоль/л), объем выделяемой мочи в течение 24 часов – менее 0,3 мл/кг/ч или анурия в течение более 12 часов. Результаты исследования были обработаны с применением стандартных пакетов программы STATISTICA version 6,0 (США).

Результаты исследования и их обсуждение

По степени тяжести проявлений ОПП больные с ГЛПС были разделены на 3 группы: с легкой 54 (24,5%), среднетяжелой 88 (40%), тяжелой степенью 78 (35,5%). Критерием оценки степени тяжести течения ГЛПС у детей являлись степень выраженности интоксикации, поражения почек, развитие острого поражения почек и других осложнений. Нарушение функционального состояния почек наблюдалось у всех больных ГЛПС. При легкой степени острого повреждения почек лихорадочный период продолжался в течение 3,1 ± 0,5 суток, геморрагический синдром отмечался у 5 (9,26%) в виде петехиальных высыпаний и единичных экхимозов. Олигурия наблюдалась у всех детей (диурез в пределах 320,0 ± 20,0 мл), сохранялась в течение 12–36 часов, уровень мочевины составлял 14,8 ± 0,45 ммоль/л, креатинина – 121,3 ± 2,23 мкмоль/л. При средне-тяжелой степени ОПП длительность лихорадочного периода (4,5 ± 0,4 суток) была более продолжительной, чем у детей с легкой степенью ($P < 0,05$). Период апиреksии у детей со среднетяжелым течением ГЛПС сопровождался нарастанием головной боли, болями в животе и поясничной области, петехиальными высыпаниями на верхней трети грудной клетки, единичными экхимозами на коже, гиперемией щек, у 5 (5,68%) детей наблюдались кровоизлияния в склеру глаз. Олигурия сохранялась в течение 2–3 суток, суточный объем мочи в период олигурии составлял 250,0 ± 15,0 мл. Средние показатели мочевины (24,7 ± 0,67 ммоль/л)

и креатинина (356,3 ± 5,28 мкмоль/л) у больных со среднетяжелым ОПП статистически достоверно превышали их средние показатели у больных с легкой степенью и у здоровых детей ($P < 0,001$). У детей с тяжелой степенью ОПП средняя длительность лихорадочного периода составляла 7,8 ± 0,7 суток, у отдельных больных продолжалась до 9–10 суток, температура доходила до 40,8 °С. В период снижения температуры отмечались нарастание симптомов интоксикации, головных и мышечных болей, болей в животе, многократная рвота. У 4 (5,13%) из 78 детей с тяжелой степенью ОПП наблюдалось развитие инфекционно-токсического шока, у 1 (1,28%) – подкапсульный разрыв почки. Геморрагический синдром проявлялся наряду с кожными геморрагиями (петехии, экхимозы), обильными кровоизлияниями в склеру глаз у 21 (26,9%), носовыми кровотечениями – у 23 (29,5%) детей, гематомой в верхней трети бедра – у 4 (5,1%) детей. Острое повреждение почек тяжелой степени проявлялось олигоанурией, которая сохранялась в течение 3–5 суток, быстрым нарастанием показателей мочевины (с почасовым приростом 0,5–1,5 ммоль/л), креатинина ((с почасовым приростом 5–10 мкмоль/л). Средние показатели мочевины достигали 45,8 ± 2,64 ммоль/л и креатинина (875,2 ± 7,29 мкмоль/л). У большинства детей с ГЛПС и острым повреждением почек тяжелой степени отмечалось снижение уровня калия сыворотки крови (2,58 ± 0,27 ммоль/л) и склонность к гипонатриемии (128,3 ± 3,21 ммоль/л). Имелась тесная обратная корреляция между уровнем калия и натрия сыворотки крови с частотой рвоты ($r_n = -0,57$ и $r_n = -0,46$, соответственно).

Из 220 умерли 3 ребенка с ГЛПС, осложненной острым повреждением почек тяжелой степени в олигоанурическом периоде болезни. Летальность составила 1,36%. Возраст больных 5, 9, 13 лет, один умер в первый день поступления в стационар, двое – на 2–5 день. Причины летальности: инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, отек головного мозга, дислокационный синдром, полиорганная недостаточность.

При тяжелой степени ОПП у детей с ГЛПС наблюдались статистически достоверно высокие показатели длительности полиурического периода ($P < 0,001$) и суточного диуреза ($P < 0,001$) по сравнению с их показателями у детей со среднетяжелой и легкой степенью ОПП. Длительность полиурического периода составила при легкой степени ОПП 13 ± 1,5, при средне-

тяжелой – $17 \pm 2,5$, при тяжелой степени – 21 ± 2 дня. Максимальное количество мочи в период полиурии достигало при легкой степени ОПП – $3,75 \pm 0,25$ л, средне-тяжелой – $4,25 \pm 0,15$ л, тяжелой степени – $6,75 \pm 0,25$ л. У отдельных больных с тяжелым ОПП суточный диурез составлял $8,5 \pm 0,5$ л. В дебюте периода полиурии (2–4 день) сохранялись статистически достоверно повышенные показатели мочевины и креатинина (табл. 1). Наиболее высокие показатели мочевины и креатинина отмечались у больных с тяжелой степенью ОПП. Нормализация показателей мочевины наступила при легкой степени ОПП – на 3–6 день, при среднетяжелой степени – на 7–8 день, при тяжелой – на 9–10 день от начала полиурии. Одной из особенностей ГЛПС у детей являлось сохранение ускоренного СОЭ в течение длительного пери-

ода. У детей с легкой степенью ОПП СОЭ нормализовалось через 2–3 недели от начала полиурии, при среднетяжелой степени – через 1–2 месяца, при тяжелой степени – через 3–4 месяца. У 16,6% больных с тяжелой степенью ОПП нормализация СОЭ наступила лишь через 6 месяцев. В течение 8–10 дней от начала полиурии сохранялись повышенные показатели иммуноглобулинов и ЦИК по сравнению с их показателями у детей контрольной группы. Наиболее высокие показатели иммуноглобулинов и ЦИК отмечались у детей с тяжелой степенью ОПП (таблица). На фоне полиурии наблюдалась нормализация мочевого осадка у большинства детей. Однако у 22,4% детей со среднетяжелой и у 52,3% с тяжелой ОПП выявлялась микропротеинурия ($0,066\text{--}0,99$ г/л), гематурия ($25\text{--}50$ μ /л), повышенная экскреция солей.

Отдельные показатели ($M \pm m$) у детей с ГЛПС в дебюте полиурического периода

Показатели	Степень тяжести ОПП			Здоровые дети $n = 70$
	Легкая $n = 20$	Среднетяжелая $n = 40$	Тяжелая $n = 35$	
Мочевина (ммоль/л)	$7,8 \pm 1,04^*$	$12,5 \pm 1,14^{***}$	$18,8 \pm 1,12^{***}$	$5,41 \pm 0,34$
Креатинин (мкмоль/л)	$84,3 \pm 1,63$	$124,5 \pm 1,7^{***}$	$205,6 \pm 2,15^{***}$	$78,5 \pm 5,38$
Иммуноглобулины А, г/л	$1,38 \pm 0,12^*$	$1,73 \pm 0,08^{**}$	$2,41 \pm 0,14^{***}$	$0,98 \pm 0,05$
Иммуноглобулины М, г/л	$0,92 \pm 0,07^*$	$1,48 \pm 0,11^{**}$	$2,96 \pm 0,18^{***}$	$0,76 \pm 0,15$
Иммуноглобулины G, г/л	$13,4 \pm 0,1^{**}$	$14,5 \pm 0,14^{***}$	$17,8 \pm 0,16^{***}$	$11,6 \pm 0,03$
ЦИК, у.е.	$55,3 \pm 2,3^{**}$	$75 \pm 2,8^{***}$	$96 \pm 3,7^{***}$	$45,5 \pm 1,0$
СОЭ (мм/ч)	$22 \pm 1,5$	$31 \pm 0,5$	$45 \pm 2,5$	$9,8 \pm 1,2$
Суточный диурез (л)	$3,75 \pm 0,25$	$4,25 \pm 0,15$	$6,75 \pm 0,25$	$1,35 \pm 0,15$

Примечание. Сравнение показателей у больных ГЛПС с показателями у здоровых детей: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$.

Снижение концентрационной функции почек в период полиурии наблюдалось у всех детей с ГЛПС. Колебания удельного веса мочи составляли 1000–1006. Восстановление концентрационной функции почек и клубочковой фильтрации отмечалось у детей с легкой степенью ОПП через 1–2 месяца, со среднетяжелой степенью ОПП – через 3–5 мес., при тяжелой степени ОПП – через 6–9 мес. У 3,3% детей с тяжелой степенью ОПП восстановление концентрационной функции почек наблюдалось через 12 мес. от дебюта болезни. При контрольном ультразвуковом исследовании через 3 мес. у всех реконвалесцентов ГЛПС восстановились размеры почек и толщины паренхимы, у 35,5% детей, перенесших ОПП тяжелой степени, сохранялась небольшая гиперэхогенность паренхимы почек.

Катамнестическое наблюдение в течение 1–2 года позволило констатировать выздоровление у 125 (56,8%) детей с ГЛПС, из

них составили все дети, перенесшие ОПП легкой и часть детей среднетяжелой степени. У остальных 95 (43,2%) детей-реконвалесцентов тяжелой и среднетяжелой степени ОПП сохранялись остаточные изменения со стороны почек, проявлявшиеся мочевым синдромом, нарушением функционального состояния почек, астено-вегетативным синдромом. Изменения в анализах мочи в течение длительного времени (в период 3–5-летнего наблюдения) выявлялись у части детей ГЛПС, перенесших острое повреждение почек среднетяжелой и у всех детей – тяжелой степени. Мочевой синдром в виде минимальной протеинурии в сочетании с оксалурией наблюдался у 53 (55,8%), изолированная микрогематурия – у 42 (44,2%) из 95 детей. Непостоянное повышение АД отмечалось у 7 (7,4%) астеновегетативный синдром – у 13 (13,7%) детей. Результаты отдаленного катамнеза (3–5 лет) 95 детей, перенесших ГЛПС, позволили выявить сни-

жение концентрационной функции почек у 5,26%, развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) у 2 (2,1%), из них через 4 года (у 1) и через 6 лет (у 1) после перенесенной ГЛПС, осложненной ОПП тяжелой степени. При УЗИ у большинства детей структура и размеры почек сохранялись в пределах нормы, лишь у 1 (1,05%) ребенка с хронической почечной недостаточностью после перенесенной ГЛПС было выявлено уменьшение размеров почек, неровность контуров, у 2 – нарушение кортико-медуллярной дифференциации.

Заключение

У госпитализированных в нефрологическое отделение детей с ГЛПС, острое повреждение почек тяжелой степени наблюдается в 35,5%, среднетяжелой степени – в 40%, легкой – в 24,5% случаев. При тяжелой степени ОПП в олигоанурическом периоде возможен летальный исход, который наблюдался у 1,36% детей. Причиной летальности у больных ГЛПС являются инфекционно-токсический шок, диссеминированное свертывание крови, отек головного мозга, дислокационный синдром, полиорганная недостаточность. Подобные данные получены Д.А. Валишиным с соавт. [2], которые считают основной причиной летального исхода взрослых больных ГЛПС в начальную и олигоанурическую стадию болезни инфекционно-токсический шок и геморрагический синдром.

Продолжительность полиурического и восстановительного периодов увеличивается параллельно степени острого повреждения почек. Длительность течения различных периодов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный) зависит от тяжести острого повреждения почек. Результаты длительного катамнеза показывают, что у детей, перенесших тяжелое поражение почек, могут развиваться осложнения в виде артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности, являющегося следствием некроза канальцев и геморрагического нефрозо-нефрита в остром периоде с последующим склерозированием тубулоинтерстициальной ткани почек, подтверждением сказанного являются наши результаты секционного материала умерших больных от ГЛПС. Сохранение мочевого синдрома почти у половины реконвалесцентов ГЛПС свидетельствует о развитии тубулоинтерстициального нефрита и дисметаболической нефропатии. В отличие от результатов исследований Р.М. Фазлыевой и соавт. [4] отдаленных последствий тяже-

лых форм ГЛПС у взрослых, которые наблюдали хронический пиелонефрит у 17%, артериальную гипертензию – у 18,6%, мы не выявили развития хронического пиелонефрита среди детей-реконвалесцентов ГЛПС. Острое повреждение почек тяжелой степени является плохим прогностическим признаком, исходом которого может быть развитие хронического заболевания почек. Одним из неблагоприятных факторов исхода ОПП является развитие хронической почечной недостаточности в связи со склерозированием тубулоинтерстициальной ткани почек. Дети, перенесшие ГЛПС, осложненную острым повреждением почек, требуют длительного диспансерного наблюдения не только педиатром, но и нефрологом с проведением реабилитационных мероприятий, комплексным исследованием состояния почек и оценкой функционального состояния почек.

Выводы

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом осложняется острым повреждением почек тяжелой степени у 35,5%, среднетяжелой степени – у 40%, легкой степени – у 24,5% детей.

2. Длительность различных периодов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный) зависит от тяжести острого повреждения почек.

3. Наиболее частым исходом острого повреждения почек тяжелой и среднетяжелой степени у детей с ГЛПС является тубулоинтерстициальный нефрит с возможным развитием хронической почечной недостаточности и артериальной гипертензии.

4. Дети, перенесшие ГЛПС, осложненную острым повреждением почек тяжелой и среднетяжелой степени, требуют длительного диспансерного наблюдения и проведения реабилитационных мероприятий с целью предупреждения осложнений.

Список литературы

1. Земченко А.Ю. «K/DOKI» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендации «K/DOKI» по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек) / А.Ю. Земченко, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2004. – № 6. – С. 204–220.
2. Клинико-патогенетические и патоморфологические параллели при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева, А.П. Мамон, А.М. Кутдусова // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сб. научных трудов. – Уфа, 2010. – С. 84–89.
3. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюнов, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 3–15.

4. Отдаленные последствия у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева, Л.А. Ибрагимова [и др.] // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения, и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики лечения и профилактики: материалы Всеросс. научно-практической конф. – Уфа, 2008. – С. 58–64.

5. Пименов Л.Т. Возможности формирования хронической болезни почек в исходе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Л.Т. Пименов, М.В. Дударев, М.Ю. Васильев // Клиническая нефрология. – 2009. – № 2. – С. 63–65.

6. Шутов А.А. Хроническая почечная недостаточность у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: миф или реальность? / А.А. Шутов, Л.В. Кузнецов // Нефрология и диализ. – 2004. – № 3. – С. 262–265.

7. Waikar S.S. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury / S.S. Waikar, K.D. Liu, G.M. Cherton // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 844–861.

References

1. Zemchenko, A.U. «K/DOKI» obrashaetsja k istokam hronicheskoj pochechnoj nedostatochnosti (O novom razdele Rekomendacii «K/DOKI» po diagnostike, klassifikacii i ocenke tjagesti hronicheskix zabolevanij pochek) A.U. Zemchenko, N.A. Tomilina // Nefrologija i dializ, 2004. no. 6. pp. 204–220.

2. Valishin, D.A. Kliniko-patogeneticheskie i patomorfologicheskie paralleli pri gemorragicheskoj lihoradke s pochechnim sindromom / D.A. Valishin, R.T. Murzabaeva, A.P. Mamon, A.M. Kutdusova // Aktualnie voprosi infekcionnoj patologii, Sb. nauchnih trudov. Ufa 2010 pp. 84–89.

3. Smirnov A.V. Ostroe povregdenie pochek – novoe ponjatje v nefrologii / A.V. Smirnov, I.G. Kaunov, V.A. Dobronravov, A.G. Kucher // Klinicheskaja nefrologija, 2009. no. 1. pp. 3–15.

4. Fazlieva R.M. Otdalennje posledstvija u rekonvalescencov gemorragicheskoj lihoradki s pochechnim sindromom / R.M. Fazlieva, G.H. Mirsaeva, L.A. Ibragimova, D.H. Hunafina, A.R. Avzaletdinova, V.H. Mustafina // Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnim sindromom: istorija izuchenija, i sovremennoe sostojanie jepidemiologii, patogeneza, diagnostiki lechenija i profilaktiki. Mat. Vseross. Nauchno-prakticheskij konf. Ufa. 2008. pp. 58–64.

5. Pimenov L.T. Vozmognosti formirovanija hronicheskoj bolezni pochek v ishode gemorragicheskoj lihoradki s pochechnim sindromom / L.T. Pimenov, M.V. Dudarev, M.U. Vasiljev // Klinicheskaja nefrologija, 2009. no. 2. pp. 63–65.

6. Shutov A.A. Hronicheskaja pochechnaja nedostatochnost u perenessih gemorragicheskiju lihoradku s pochechnim sindromom: mif ili realnost? A.A. Shutov, L.V. Kuznecov // Nefrologija i dializ, 2004. no. 3 pp. 262–265.

7. Waikar S.S. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury / S.S. Waikar, K.D. Liu, G.M. Cherton // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 31. no. 3. pp. 844–861.

Рецензенты:

Валишин Д.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ГБОУ ВПО БГМУ Росздрава, г. Уфа;

Ахметова Р.А., д.м.н., профессор кафедры детских болезней, ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Росздрава, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 18.12.2012.