

*На правах рукописи*

**АГЗАМОВА РЕЗИДА ФАНАВИЕВНА**

**ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ  
С ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

14.01.08 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении  
высшего профессионального образования  
«Башкирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук,  
профессор

Еникеева Зария Мусиновна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии  
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
последипломного образования» Минздрава РФ

Коровина Нина Алексеевна

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой детских болезней  
лечебного факультета ГБОУ ВПО  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава РФ

Паунова Светлана Стояновна

**Ведущая организация:**

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

Защита диссертации состоится «22» апреля 2014 г. в 14.00 час. на заседании диссер-  
тационного совета Д 001.023.01 при Федеральном государственном бюджетном учре-  
ждении «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук по  
адресу: 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного  
бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» Российской академии  
медицинских наук по адресу: 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

И.В. Винярская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное заболевание зоонозной природы, распространенное в различных регионах земного шара. Республика Башкортостан относится к одному из наиболее активных эндемических очагов инфекции, занимая в России первое место по заболеваемости ГЛПС (Загидуллин И.М. и соавт., 2010). Ежегодно в Башкирии заболевают до 2500 человек, среди которых 36 % составляют дети (Авзалетдинова А.Р., 2006).

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в настоящее время остается актуальной проблемой не только из-за ее широкой распространенности, но так же в связи с развитием осложнений, влияющих на исход болезни и не редко угрожающих жизни больного. Ведущий синдром госпитального периода ГЛПС у взрослых больных – острая почечная недостаточность – рассматривается как фактор риска формирования хронической болезни почек (Шутов А.А., 2004; Фазлыева Р.М., 2008, Кузнецова Л.В., 2012).

Пименов Л.Т. и соавт. (2009) установили формирование хронической болезни почек у 10% взрослых больных, перенесших ГЛПС.

Течение ГЛПС отличается возникновением значительных эпидемических вспышек, тяжестью клинических проявлений, характеризуется системным поражением мелких сосудов, геморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек в виде интерстициального нефрита с острой почечной недостаточностью (Ткаченко Е.А., 2006).

По мнению Г.М. Галлиевой и З.М. Еникеевой (2009), острая почечная недостаточность является одним из тяжелых осложнений ГЛПС у детей. По предложению международной группы экспертов АКIN, в настоящее время название «острая почечная недостаточность» заменено термином «острое повреждение почек – ОПП», предложена классификация, позволяющая установить стадий-

ность ОПП в зависимости от степени повреждения функции почек – так называемая RIFLE-классификация, по первым буквам английских названий стадий (Mehta RL, et al, 2007, Hoste EA, et al, 2006, Смирнов А.В. и соавт., 2009). Классификация хорошо зарекомендовала себя для прогнозирования развития ОПП и его исходов у пациентов, находящихся в критических состояниях (Смирнов А. В. и соавт., 2009, Barrantes F., 2008, Bagshaw A. W., 2008). Модификация классификации для детей предложена в 2007 году – pRIFLE (Akcan- Arican A, et al, 2007). Особенности повреждения почек у детей с ГЛПС в соответствии с критериями AKIN не изучались, не выяснен характер повреждения других органов и систем при остром повреждении почек. Сохраняются трудности дифференциальной диагностики ОПП при геморрагической лихорадке с почечным синдромом и при остром постинфекционном гломерулонефрите. Кроме того, не установлены факторы риска неблагоприятного исхода ГЛПС, в том числе с развитием хронической болезни почек (ХБП). Также недостаточно разработаны мероприятия по реабилитации детей, перенесших ГЛПС, профилактике прогрессирования патологии почек.

**Цель исследования** – оценить выраженность клинико-лабораторных проявлений острого повреждения почек у детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработать критерии прогнозирования исходов болезни.

#### **Задачи исследования**

1. Провести анализ структуры ГЛПС, осложненной острым повреждением почек у детей, госпитализированных в нефрологическое отделение за 11-летний период.
2. Оценить выраженность клинико-лабораторных показателей у детей с ГЛПС в зависимости от периода и стадии острого повреждения почек в соответствии с классификацией AKIN.
3. Изучить исходы острого повреждения почек у детей с ГЛПС по данным катамнестического наблюдения, обосновать методы реабилитации детей-реконвалесцентов.

4. Разработать критерии прогнозирования прогрессирования патологии почек у детей, перенесших ГЛПС, осложненную острым повреждением почек.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в России у детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом для оценки острого повреждения почек применены критерии AKIN. Установлены особенности острого повреждения почек у детей с ГЛПС, отличающиеся от острого повреждения почек при постинфекционном гломерулонефрите (острый нефритический синдром) более быстрым нарастанием уровня креатинина сыворотки крови, сопровождающимся общеинтоксикационным синдромом, экстраренальными нарушениями, более длительным периодом полиурии с нарушением концентрационной функции почек. Доказана связь выраженности клинико-лабораторных проявлений ГЛПС со стадией ОПП. Обнаружено влияние степени тяжести ОПП на исход ГЛПС. Определены летальность, ее причины и частота формирования хронической болезни почек у детей с ГЛПС. Впервые при анализе большого клинического материала установлены причины неблагоприятного исхода острого повреждения почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у детей в олигоанурическом периоде и развития хронической болезни почек в отдаленном периоде после перенесенного заболевания.

### **Практическая значимость работы**

Разработан комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий для детей, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, осложненную острым повреждением почек. Разработан алгоритм для ранней диагностики риска прогрессирования патологии почек у детей, перенесших ГЛПС, осложненную острым повреждением почек. Установлено число детей, ежегодно госпитализируемых по поводу ГЛПС в специализированное нефрологическое отделение, что в определенной мере отражает заболеваемость геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Республике Башкортостан, в том числе в разных районах. Эти сведения могут быть использованы как при пла-

нировании диализных мест, так и являются основанием для санитарно-эпидемиологических мероприятий.

### **Апробация и внедрение результатов исследования**

Критерии AKIN в модификации классификационной схемы RIFLE для оценки степени острого повреждения почек при ГЛПС у детей внедрены в нефрологическом и урологическом отделениях Республиканской детской клинической больницы (РДКБ) г. Уфы Республики Башкортостан. Результаты проведенного исследования, методы реабилитации и диспансеризации детей, перенесших острое повреждение почек при ГЛПС, используются в повседневной практике РДКБ. Теоретические положения и практические рекомендации, изложенные в диссертации, применяются в процессе обучения студентов на кафедре госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты исследования и основные положения работы доложены на научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии» (Оренбург, 2010), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвященной 100-летию муниципального учреждения инфекционной клинической больницы №4 городского округа г. Уфы Республики Башкортостан (Уфа, 2010), на XI Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Уфа, 2012) и на IX Российской конференции с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2012).

### **Личный вклад автора**

Автор принимал личное участие в формировании цели и задач исследования, выборе методов его выполнения, организации и проведении клинического обследования, анализе данных лабораторного и инструментального исследования, катamnестического наблюдения, статистической обработке, анализе материалов, обобщении полученных результатов, подготовке публикаций.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в которых отражены основные положения, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК.

## **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 195 наименований литературы, из них 123 отечественных, 72 иностранных. Работа иллюстрирована 10 рисунками и 32 таблицами.

## **Пациенты и методы исследования**

Настоящая работа выполнена на базе Республиканской детской клинической больницы (главный врач: кандидат медицинских наук, доцент Р.З. Ахметшин) г. Уфы Республики Башкортостан.

### ***Дизайн исследования.***

Исследование проведено в 3 этапа (рис.1).

На I этапе (n= 220) выполнено ретроспективное исследование, основной задачей которого было изучить структуру ГЛПС у детей, выраженность и частоту почечного синдрома и острого почечного повреждения, а также поражение других органов. Прослежено ежегодное количество детей, госпитализированных в специализированное нефрологическое отделение по поводу ГЛПС, за 11 лет. Изучено влияние времени года, места жительства на этот показатель, а так же его связь с полом и возрастом ребенка.

На II этапе (n= 175) проведено сравнительное проспективное исследование для изучения клинико-лабораторных проявлений ГЛПС у детей, оценки связи частоты и выраженности отдельных симптомов ГЛПС с тяжестью повреждения функций почек. Пациенты распределялись следующим образом: основная группа - 95 больных с ГЛПС, осложненной ОПП разной степени тяжести, I группа сравнения - 30 детей с острым постинфекционным гломеруло-нефритом с ОПП (из них 26 с I стадией ОПП, 4 со II стадией ОПП), с целью

выявления особенностей острого повреждения почек при ГЛПС в сопоставлении с острым повреждением почек другого происхождения. Степень выраженности повреждения почек при указанных болезнях определяли в сравнении с нормальными уровнями изучаемых показателей, каковыми считали значения, полученные во II группе сравнения из 50 условно здоровых детей.

На III этапе изучили исход ГЛПС, осложненной ОПП, через 1-3 года, установили факторы риска неблагоприятного исхода ГЛПС, разработали алгоритм прогнозирования исхода ГЛПС с ОПП.

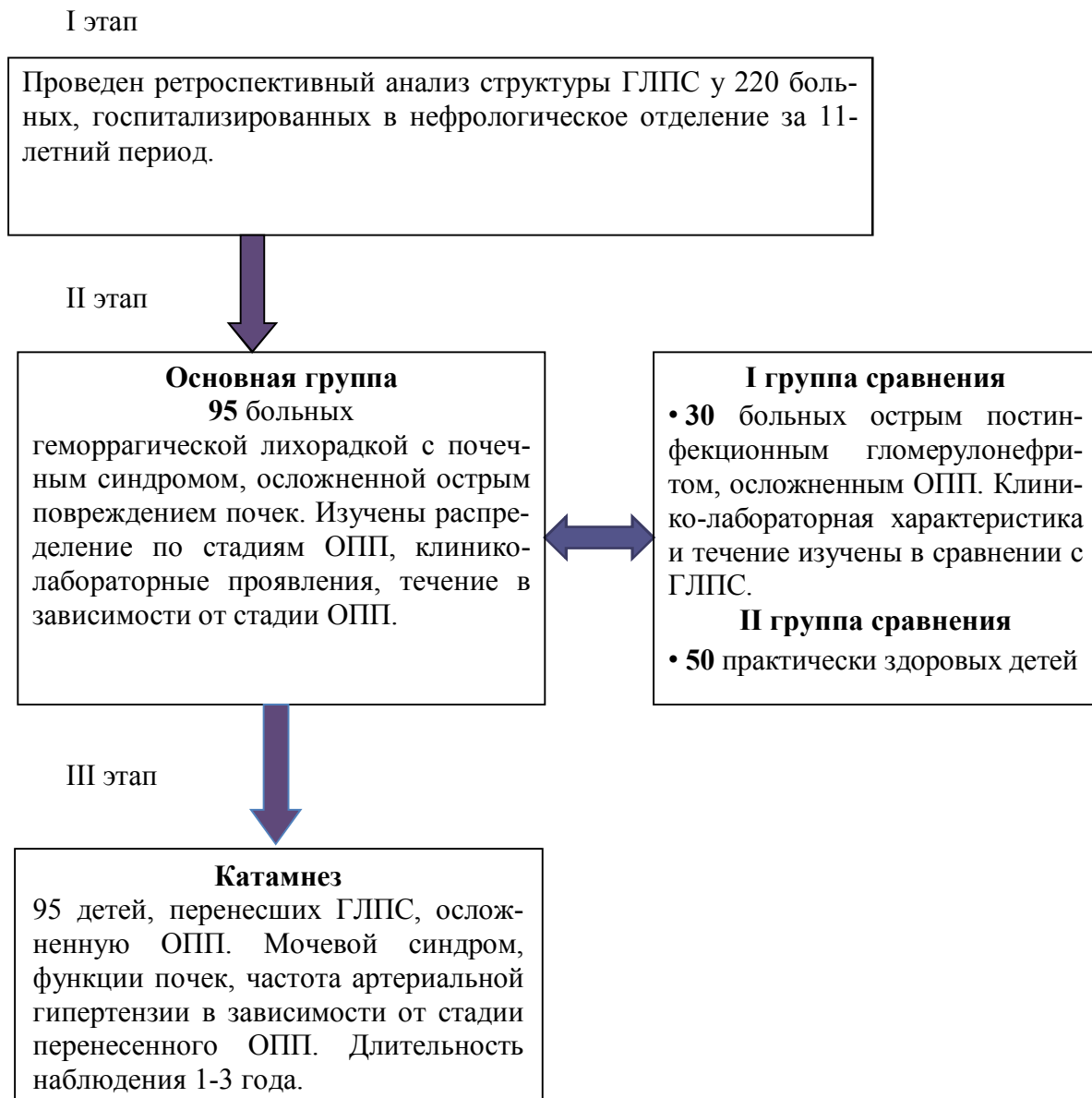


Рис.1. Дизайн исследования



В настоящем исследовании нами была использована отечественная классификация ГЛПС (Пиотрович А.К., Сиротин З.В., 1988). Для характеристики внезапной утраты функции почек у больных ГЛПС, в отличие от указанной классификации, мы применили термин «острое повреждение почек» (ОПП), который пришел в последние годы на смену ранее употреблявшегося термина «острая почечная недостаточность» (ОПН).

Острое повреждение почек у детей с ГЛПС оценивалось согласно практическим клиническим рекомендациям KDIGO, в соответствии с критериями RIFLE и AKIN [Смирнов Е. А. с соавт., 2009, Hoste E.A. et al, 2006]. 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/час. 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/час, 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/час или анурия в течение более 12 часов.

Были проведены клинико-лабораторные, инструментальные исследования, оценка функционального состояния почек. Диагноз геморрагической лихорадки с почечным синдромом был верифицирован на основании эпидемиологического анамнеза, периодичности течения болезни, сопровождающейся поражением почек, и лабораторного подтверждения методом флюоресцирующих антител (МФА) при нарастании титра специфических антител к хантавирусам в 4 и более раз в парных сыворотках, взятых с интервалом 10 дней. Серологическая верификация диагноза ГЛПС проводилась в вирусологической лаборатории в Центре гигиены и эпидемиологии Республики Башкортостан. Для анализа мочи применялся анализатор «Мидитрон» с тест - полосками (Корея). Определялось отношение белка к креатинину мочи. Клинический анализ

крови проводился на гематологических анализаторах МЕК-6410К (Япония), Sysmex КХ-21 (Япония). Биохимические анализы крови: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, холестерин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), калий, натрий, кальций исследовались на анализаторах «COBAS MIRA PLUS» (Швейцария), «Olympus» серии AU (Германия), «STA Compact» (Швейцария). Клубочковую фильтрацию рассчитывали по формуле Schwartz (NKF, 2002).

Концентрационную функцию почек оценивали по показателям относительной плотности мочи в пробе Зимницкого.

Состояние гемостаза исследовалось на коагулометре ЭМКО-2.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек осуществлялось на аппарате «Siemens» (Германия), электрокардиографическое исследование (ЭКГ) - на аппаратах FCP-4101 (Япония), MAC-600 (США), мониторинг ЭКГ и АД, эхокардиография на аппарате «Philips» (Нидерланды). По показаниям проводились рентгенография органов грудной клетки. Для фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) применялся аппарат «Olympus» (Япония), для электроэнцефалографии – нейродиагностическая модульная система «Nicolet» (США), для реоэнцефалографии - компьютерный реограф «Рео-Спектр-3/Р» (Россия), для ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга – аппарат «Nicolet Vascular» (США). Пункционная биопсия почки проводилась под контролем УЗИ с использованием аппарата «Sonoline Si-400» (фирмы «Siemens», Германия) с последующим гистологическим и иммуногистохимическим (применялись антисыворотки к иммуноглобулинам А, М, G) исследованием биоптата почки.

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы "Statistica 6.0". Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении показателей применялись методы параметрической статистики. Для показателей, не име-

ющих нормального распределения, вычислялась медиана. Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна-Уитни, а относительных показателей по  $\chi^2$ -критерию Пирсона или точному критерию Фишера. Корреляционный анализ произведен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

### **Результаты исследования**

Результаты ретроспективного анализа заболеваемости ГЛПС у 220 детей, госпитализированных в нефрологическое отделение, за 11-летний период, свидетельствуют, что заболевание протекает циклично с периодами: лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный. У 36,8% из 220 детей течение ГЛПС осложнилось острым повреждением почек III стадии, у 42,2% – II стадии, у 21% – I стадии по AKIN. Заболеваемость ГЛПС среди мальчиков встречалась статистически достоверно чаще ( $p < 0,001$ ), по сравнению с девочками, что, видимо, связано с активной жизнью мальчиков (чаще бывали в лесу, на рыбалке, участие в сельхозработах). Наиболее часто болели дети в возрасте 7-14 лет (72,3%). Заболеваемость среди детей сельской местности (58,7%) несколько превышала ( $p < 0,05$ ) показатели среди детей городской местности. Максимальная заболеваемость ГЛПС приходилась на летне-осеннее время с июня по ноябрь месяцы, составляя 81,1%. Контакт с возбудителем болезни чаще всего происходил при выезде на природу.

За 11-летний период от ГЛПС, осложненной острым повреждением почек, из 220 больных умерли 4, летальность составила 1,82%. Дети были в возрасте 9-14 лет. Летальный исход наступил на 1-2 сутки от момента поступления. Все дети поступали в крайне тяжелом состоянии в олигоанурическом периоде ГЛПС, в сопорозном ( $n=2$ ) или в коматозном состоянии ( $n=2$ ). Причиной летальности явились инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, отек головного мозга, дислокационный синдром, полиорганная недостаточность. Подобные данные получены Д.А. Валишиным с соавт.(2006), которые считают основной причиной летального исхода у взрослых больных ГЛПС в начальном

и олигоанурическом периоде болезни инфекционно-токсический шок и геморрагический синдром.

Проведенное проспективное обследование 95 детей и подростков с ГЛПС, осложненной ОПП, показало, что заболевание у большинства детей начинается бурно с фебрильной лихорадки, при III стадии по AKIN – выше 39°C. Длительность лихорадочного периода колебалась от 3 до 8 дней. Ухудшение состояния ребенка совпадало с периодом снижения температуры, проявлялось вялостью, многократной рвотой, абдоминальным болевым синдромом, снижением функции почек.

У больных ГЛПС, в отличие от острого постинфекционного гломерулонефрита, статистически достоверно реже встречались отеки (у 9 больных из 95, что составило 9,5%), артериальная гипертензия (3; 3,15%) и макрогематурия (2; 2,1%). При остром гломерулонефрите в наших наблюдениях отеки, артериальная гипертензия и макрогематурия были у всех обследованных детей – в 100%, что было статистически достоверно чаще ( $p < 0,001$ ), чем у больных с ГЛПС. Наиболее часто встречающимися клиническими симптомами ГЛПС являлись: гиперемия лица (92; 96,8%), инъекция сосудов склер (95; 100%), кровоизлияния в склереу глаз (7; 7,3%), боли в поясничной области (95; 100%), отличаясь статистически достоверно от их частоты при гломерулонефрите (соответственно, 0%; 10, 33,3%; 0%; 15, 50%). Брадиаритмия, склонность к гипотензии встречались у трети больных ГЛПС и ни у одного из детей с острым гломерулонефритом. Частота встречаемости указанных синдромов и их выраженность варьировала в зависимости от стадии ОПП. Наиболее выраженная симптоматика наблюдалась у детей при III стадии ОПП.

Типичным изменением в анализах мочи в олигоанурической стадии ОПП при ГЛПС являлась значительная протеинурия, наиболее выраженная при III стадии ОПП (до 10,0 %). При этом не отмечалось распространенных отеков, имелась только небольшая пастозность лица. Клинические анализы крови у больных ГЛПС характеризовались у 37,9% больных анемией легкой

степени, у 77,9% - лейкоцитозом, у 72,6% - нейтрофилезом, у 90,5% - увеличением СОЭ. У пациентов с III и II стадией ОПП анемия (соответственно 47,5% и 42,8%), лейкоцитоз (97,1% и 87,5%), нейтрофилез (94,3% и 70%), увеличение СОЭ (100% и 100%) встречались статистически достоверно чаще ( $p < 0,001$ ), по сравнению с показателями при I стадии ОПП (соответственно, 10%, 25%, 40%, 55%). Отличительной особенностью при ГЛПС у детей являлось быстрое - в течение 1-2 суток - нарастание уровня мочевины и креатинина, происходившее на фоне снижения температуры. Наиболее высокие показатели мочевины крови были характерны для ОПП III стадии ( $35 \pm 0,78$  ммоль/л), статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличающиеся от их показателей при II и I стадиях ОПП ( $23 \pm 0,23$  ммоль/л и  $14,8 \pm 0,5$  ммоль/л).

Характерными изменениями при ультрасонографии у всех (100%) детей с ОПП, сопровождавшей ГЛПС, являлись увеличение размеров почек, утолщение и гиперэхогенность паренхимы почек, что, видимо, связано с отеком интерстициальной ткани почек. Асцитический ободок вокруг почек был обнаружен у 31,4% детей с III стадией и у 5% пациентов со II стадией ОПП.

В олигоанурическом периоде ОПП у детей с ГЛПС наблюдалось поражение ряда органов и систем. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись брадиаритмией (44,2%), склонностью к гипотонии (21%). Имелись статистически значимые различия в частоте обнаружения брадиаритмии у детей с различной стадией ОПП: при III стадии брадиаритмия отмечалась у 91,4% детей, при II стадии - у 25%, при I стадии ОПП брадиаритмии не было ни в одном случае. У детей со снижением вольтажа основных зубцов, констатированным на ЭКГ, при эхокардиографии было обнаружено снижение сократительной способности желудочков (у 20% детей с III стадией ОПП), наличие жидкости в полости перикарда (у 42,8% детей с III стадией ОПП).

Патология со стороны бронхолегочной системы была обнаружена в 42,8% случаев при III стадии ОПП, в 10% случаев при II стадии ОПП ( $p < 0,01$ ), клинически проявлялась одышкой, наличием разнокалиберных

влажных хрипов в легких. Рентгенологически имелась картина бронхита (усиление бронхо-сосудистого рисунка). По мнению О.Г. Моховой с соавт. (2008), печень, легкие являются такими же органами - мишенями для ханта-вирусов разных серотипов, как и почки.

Наиболее частыми симптомами поражения ЦНС у всех детей(100%) являлись головные боли, сопровождавшиеся при III стадии ОПП адинамией, слабостью, вялостью, изменением поведенческих реакций. У48,6% детей с III стадией ОПП отмечались заторможенность, у 4 из них (11,43%) – нарушение сознания. При ЯМРТ у всех 4 детей был выявлен отек мозга.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта проявлялись болями в животе, тошнотой и рвотой, встречались у всех больных при всех стадиях ОПП (100%), начинались с лихорадочного периода, усиливались в олигоанурическом периоде и отмечались статистически достоверно чаще ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов с ОГН (23,3%). Обнаруженная тесная корреляция частоты рвоты с показателями мочевины и креатинина (соответственно,  $r_n = + 0,76$ ,  $p = 0,012$ ;  $r_n = + 0,65$ ,  $p = 0,021$ ) подтверждает связь появления рвоты с интоксикацией организма, вызванной нарушением функции почек.

При ГЛПС у детей наблюдались значительно выраженные изменения состояния свертывающей системы крови и тромбоцитарного звена гемостаза, степень их нарушений соответствовала тяжести клинических проявлений болезни. В начале периода олигоанурии (табл. 1) у большинства больных возникли признаки гиперкоагуляции, с переходом в стадию гипокоагуляции в олигоанурическом периоде.

Таблица 1

**Средние показатели гемостазиограммы у детей с ГЛПС  
в начале олигоанурического периода**

Показатели	ОПП, стадии			Контроль n=50
	III n=35	II n=40	I n=20	
АВР, сек	45,8±0,25***	49,8±0,3**	51,2±0,15*	52,5±0,5
Индекс АПТВ	1,18±0,02***	1,09±0,015**	0,98±0,02	0,95±0,03
Протромбиновый индекс, %	106±0,8***	102±0,4**	99±0,3**	95±0,03
Фибриноген, г/л	6,16±0,4***	5,2±0,25**	4,6±0,14**	3,0±0,3
РФМК, г/л	6,85±0,25***	6,1±0,12***	5,2±0,15**	3,2±0,1
Протеин С, %	175,5±12,2** *	168,8±11,5**	135,2±10,0*	105,3±10,1
Антитромбин III, %	96,5±2,7	97,8±2,7	98,5±1,5	100,0±5,0

*Сравнение показателей гемостазиограммы у детей с ГЛПС и группы контроля: \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$ , \* $p < 0,05$ .*

К факторам, вызывающим активацию свертывающей системы крови, относится прежде всего повреждение стенок сосудов воздействием вируса. Отропности вируса к эндотелию сосудов свидетельствуют исследования Д.Х. Хунафиной с соавт. (2010). Развитию гиперкоагуляции в позднем лихорадочном и раннем олигоанурическом периодах, по нашим данным, способствуют явления эксикоза, обусловленные многократной рвотой, гипертермией, что проявлялось повышением уровня гематокрита, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, повышением уровня фибриногена.

В патогенезе развития острого повреждения почек у детей с ГЛПС основную роль играет нарушение локального внутрисосудистого свертывания крови с микротромбированием капилляров клубочков, о чем свидетельствуют повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в олигоанурическом периоде, тесная прямая корреляция РФМК с

показателями мочевины, креатинина сыворотки крови (соответственно,  $r_n = +0,73$  и  $r_n = +0,65$ ,  $p = 0,002$ ).

Полиурический период ОПП при ГЛПС отличался от постинфекционного гломерулонефрита с ОПП, длительным сохранением полиурии (соответственно,  $28 \pm 3,5$  дней и  $6,3 \pm 1,5$  дней), снижения концентрационной функции почек ( $65 \pm 4,5$  дней и  $10,5 \pm 1,5$  дней), более высоким объемом суточного диуреза ( $4,6 \pm 0,3$  литра и  $2,3 \pm 0,5$  литра) и более высоким уровнем в крови креатинина ( $158,7 \pm 2,3$  и  $72,3 \pm 1,35$  мкмоль/л), СОЭ ( $32,1 \pm 2,5$  и  $21,5 \pm 0,4$  мм/час).

В раннем восстановительном периоде у большинства больных ГЛПС с ОПП сохранялись: астено-вегетативный синдром (у 56,8% больных), болевой абдоминальный (62,1%), снижение концентрационной функции почек (84,2%), минимальный мочевого синдром в виде следовой протеинурии (45,2%), микрогематурии (46,3%). Имелись информативно значимые различия частоты встречаемости указанных синдромов у детей с ГЛПС в зависимости от стадии перенесенного ОПП ( $p < 0,001$ ). Продолжительность полиурического и восстановительного периодов зависели так же от тяжести острого повреждения почек, классифицированного в соответствии с *rRIFLE*. Таким образом, длительность течения различных периодов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный) зависит от стадии острого повреждения почек.

При наблюдении в катамнезе нами установлена нормализация анализов мочи и восстановление функции почек в течение 1 – 3 месяцев у 48 (50,5%) детей, из них у 20 пациентов перенесших I стадию ОПП, у 28 – II стадию ОПП. У 47 (49,5%) детей перенесших ГЛПС с ОПП (35 детей – III стадии ОПП, 12 детей – II стадии ОПП) в течение 3 – 12 месяцев сохранялся минимальный мочевого синдром (микропротеинурия, микрогематурия). Функция почек: клубочковая фильтрация и концентрирование мочи восстановились у 42 (89,4%) из 47 детей, у 5 (10,4%) развилась ХБП: II стадия у 3 и III стадия у 2 детей.



Результаты длительного катамнеза показывают, что у детей, перенесших ОПП III стадии по AKIN, могут развиваться осложнения в виде артериальной гипертензии и хронического тубулоинтерстициального нефрита с формированием хронической почечной недостаточности, являющиеся следствием некроза канальцев и повреждения эндотелия сосудов в остром периоде. Сохранение мочевого синдрома (протеинурия до 1г/л, микрогематурия, лейкоцитурия), нарушение функции почек ( клубочковая фильтрация  $43 \pm 2,1$ ), повышение уровня мочевины ( $16,5 \pm 0,9$ ), креатинина ( $185 \pm 2,8$ ) в сыворотке крови, снижение концентрационной функции почек ( $1005 \pm 1,5$ ), изменения почек при УЗИ (уменьшение размеров, снижение дифференцировки), склероз тубулоинтерстициальной ткани почек при гистологическом исследовании биоптата почки у 2,1% реконвалесцентов ГЛПС свидетельствуют о развитии хронического тубулоинтерстициального нефрита.

Длительность восстановительного периода зависит от стадии острого повреждения почек. Увеличенная СОЭ и изменения в анализах мочи свидетельствуют о сохранении активности почечного процесса. Л.Т. Пименов с соавт. (2009) также указывают на длительное сохранение признаков почечного поражения у большинства реконвалесцентов ГЛПС, со снижением почечного функционального резерва у 56,9% из них через 2 месяца. По нашему мнению, после перенесенного ОПП при ГЛПС развивается тубулоинтерстициальный нефрит, о чем свидетельствуют сохраняющиеся протеинурия, микрогематурия, гипостенурия в зависимости от степени тяжести острого повреждения почек в олигоанурическом периоде. По данным ряда авторов - Э. Лойманна (2010), А.Н. Цыгина (2010), О.В. Борисова с соавт. (2012), S. Bianchi (2003), R. Biqazzi (2003), W. Lieb, B. Mayer (2006), C.S. Wong (2009), персистирующий мочевой синдром является наиболее неблагоприятным в плане последующей хронизации почечного повреждения.

Неблагоприятным исходом ОПП при ГЛПС является развитие хронической почечной недостаточности, обусловленное склерозированием почечной ткани, проявляющееся уменьшением размеров, неровностью контуров почек,

нарушением кортико-медуллярной дифференциации при УЗИ, а так же гиалинозом большинства клубочков, склерозом тубулоинтерстициальной ткани почек при гистологическом исследовании биоптата почки, что было выявлено у 2 (2,1%) из 95 детей. Мы считаем неблагоприятным прогностическим признаком начало заболевания ГЛПС, осложненной острым повреждением почек III стадии, в раннем детском возрасте. Подтверждением сказанного является развитие артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности через 3 года после перенесенного заболевания у двух их 95 больных, перенесших ГЛПС в возрасте 3 лет.

Комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, примененных у детей, перенесших ОПП при ГЛПС, включал диетотерапию, режим с ограничением физической нагрузки, витаминотерапию, мембраностабилизирующие препараты. При сохранении протеинурии применялась нефропротективная терапия - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ). На фоне приема ингибиторов АПФ у детей (n=20) отмечалось снижение протеинурии с  $0,3 \pm 0,012$  г/л до  $0,066 \pm 0,011$  г/л через 1 месяц ( $p = 0,00183$ ), исчезновение протеинурии через 2 месяца. У детей (n=27), не получавших ингибиторы АПФ сохранялась протеинурия –  $0,28 \pm 0,014$  г/л. Дети наблюдались педиатром и нефрологом с проведением комплексного обследования, в том числе и оценки функционального состояния почек. У детей, получавших регулярно лечебно-реабилитационные мероприятия, изменения в анализах мочи (протеинурия, микрогематурия), нарушение функционального состояния почек встречались статистически достоверно реже (табл. 2), чем среди детей, наблюдавшихся нефрологом и педиатром нерегулярно. Снижение концентрационной функции почек и клубочковой фильтрации ( $56,5 \pm 3,45$  мл/мин) выявлялось у 5 (5,26%) из 95 детей. У 3 из 5 детей имела место ХБП II стадии, у 2 больных ХБП III стадии (умеренное снижение СКФ).

Таблица 2

**Частота сохранения изменений отдельных показателей у реконвалесцентов ГЛПС с ОПП, получавших регулярно (I группа) и нерегулярно (II группа) лечебно-реабилитационные мероприятия**

<b>Показатели</b>	<b>Всего (n=95)</b>	<b>I группа (n=52)</b>	<b>II группа (n=43)</b>
Протеинурия	47 (49,4%)	20 (38,4%)	27 (60%) **
Микрогематурия	37 (38,9%)	15 (28,9%)	22 (51,1%)**
Повышение мочевины, креатинина крови	2 (2,1%)	0	2 (4,4%)
Нарушение скорости клубочковой фильтрации	5 (5,26%)	1 (1,5%)	4 (6%)
Снижение концентрационной функции почек	5 (5,26%)	2 (3,0%)	3 (4,5%)
Анемия	4 (4,1%)	1 (1,5%)	3 (6,98%)
Уменьшение размеров почек при УЗИ	3 (3,17%)	0	3 (6,98%)

*Сравнение показателей I и II группы: \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$*

Проведение лечебно-реабилитационных мероприятий может улучшить прогноз у реконвалесцентов ГЛПС, осложненной ОПП, что подтверждается сравнительной оценкой клинико-лабораторных показателей у детей и подростков, получавших регулярно (I группа) и нерегулярно (II группа) лечебно-реабилитационные мероприятия под наблюдением нефролога и педиатра.

Для выявления риска прогрессирования заболевания почек у детей, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, осложненную острым повреждением почек, предлагается разработанный нами диагностический алгоритм (табл. 3).

Таблица 3

**Алгоритм диагностики прогрессирования патологии почек  
у реконвалесцентов ГЛПС, осложненной ОПП**

<b>Признаки</b>	<b>Характеристика признака</b>	<b>Диагностический коэффициент</b>	<b>Информативность признака</b>
Возраст детей к моменту заболевания (лет)	до 3-4 лет	+7,8	4,5
	4-7	+4,5	2,3
	8-11	+3,2	2,1
	12-17	+3,8	1,2
ОПП, стадии	III	+5,3	1,54
	II	+3,2	1,2
	I	+1,78	0,78
Мочевина крови (ммоль/л) в олигоанурическом периоде	более 25	+3,75	1,23
	19-24	+2,1	0,87
	11-18	+1,1	0,56
Креатинин крови (мкмоль/л) в олигоанурическом периоде	500 и более	+4,1	1,98
	300-499	+2,7	1,1
	120-299	+0,5	0,45
	119 и ниже	-2,5	0,23
Длительность анурии	72 ч и более	+3,85	2,22
	24-71 час.	+3,2	2,0
	12-23 час.	+2,1	1,56
	менее 12 час.	-1,5	0,23
Длительность полиурии	до 30 дней	+3,6	2,1
	14-29 дней	+2,1	1,34
	6-13 дней	+1,3	0,56
Суточный диурез при полиурии	4-6 л и более	+2,3	1,76
	2,5-3,9 л	+1,5	1,1
	2-2,5 л	+0,55	0,23
Восстановительный период: гипоизостенурия	до 1 года и более		
	6-12 мес	+4,5	3,8
	3-6 мес	+3,5	3,2
	1-3 мес	+2,4	2,78
	менее 1 мес	+1,7	2,1
Протеинурия в олигоанурическом периоде	есть	+2,5	2,1
	нет	-1,7	0,27
Микропротеинурия в олигоанурическом периоде	есть	+1,25	0,65
	нет	-1,25	0,12
Изменения почек при УЗИ в олигоанурическом периоде	есть	+3,5	2,2
	нет	-2,5	1,1

Способ применения таблицы: необходимо найти диагностические коэффициенты, соответствующие имеющимся у ребенка признакам, и суммировать их. При сумме признаков более +13 наблюдается высокий риск прогрессирования патологии почек у реконвалесцентов ОПП при ГЛПС. При сумме баллов менее - 13 риск прогрессирования минимальный

Проведенный расчет (по Г. Гринхальк) у 95 детей-реконвалесцентов ГЛПС достоверности диагностической таблицы по оценке риска прогрессирования патологии почек доказал ее высокую чувствительность (89,1%), специфичность (91,3%), прогностическую ценность положительного результата (96,3%) и отрицательного результата (76,5%), индекс точности – 90,1%. Учитывая высокую чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата, высокий индекс точности, разработанная нами таблица может быть применена для ранней диагностики и профилактики прогрессирования патологии почек у детей и подростков, перенесших ОПП при ГЛПС.

### **Выводы**

1. По данным одноцентрового исследования, в Республике Башкортостан в специализированное нефрологическое отделение ежегодно госпитализируется 9-28 детей с геморрагической лихорадкой с поражением почек. У всех госпитализированных детей (100%) имеет место ОПП. В соответствии с критериями AKIN, I стадия ОПП определялась у 21% детей, II стадия – у 42,2%, III стадия – у 36,8%.
2. ГЛПС чаще развивается у детей в возрасте 7-14 лет, чаще у мальчиков, чем у девочек, и чаще у детей, проживающих в сельской местности, по сравнению с городскими детьми. Максимальная заболеваемость ГЛПС приходится на летне-осеннее время, с июня по ноябрь, составляя 81,1%.
3. Летальность от ГЛПС у детей составила 1,82%. Причинами летального исхода были: инфекционно - токсический шок, ДВС - синдром, отек головного мозга с дислокационным синдромом.

4. Дифференциально-диагностическими признаками, позволяющими разграничить ГЛПС от острого постинфекционного гломерулонефрита с ОПП в стадии олигоанурии, являются: быстрое нарастание интоксикации, совпадающее с быстрым повышением уровня креатинина и мочевины, наличие болевого и геморрагического синдромов, системность поражения с вовлечением сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, центральной нервной систем и желудочно-кишечного тракта, более длительный период полиурии со снижением концентрационной функции почек и восстановительный период.
5. В раннем восстановительном периоде после перенесенной ГЛПС протеинурия сохраняется у 45,2% больных, гематурия – у 46,3%; частота этих симптомов зависит от тяжести ОПП: среди больных, перенесших III стадию ОПП, протеинурия сохранялась у 71,4%, гематурия – у 82,8% больных. В среднем функция осмотического концентрирования восстановилась через 1 месяц при I стадии ОПП, только через 1 год – у перенесших III стадию ОПП.
6. Хроническая болезнь почек в виде тубулоинтерстициального нефрита и артериальной гипертензии развилась у 2,1% детей, перенесших ГЛПС. Регулярное диспансерное наблюдение нефролога с проведением реабилитационных мероприятий у детей, перенесших острое повреждение почек при ГЛПС, улучшает прогноз заболевания.
7. Наиболее значимыми факторами риска прогрессирования патологии почек у детей, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, осложненную острым повреждением почек, являются: возраст к моменту заболевания менее 3 лет; III стадия ОПП; повышение мочевины крови выше 25 ммоль/л, креатинина – выше 500 мкмоль/л; длительность анурии более 72 часов; сохранение изостенурии в течение 1 года и более. Разработан алгоритм прогнозирования исхода ГЛПС у детей.

### **Практические рекомендации**

При длительной лихорадке у детей, сопровождающейся поражением почек, независимо от времени года необходимо серологическое исследование парных сывороток на хантавирусы для исключения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Детям, перенесшим острое повреждение почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, требуется длительное диспансерное наблюдение с проведением лечебно-реабилитационных мероприятий в связи с риском развития и прогрессирования хронической болезни почек.

Для прогнозирования риска развития ХБП у детей, перенесших острое повреждение почек при ГЛПС, разработана таблица, высокая чувствительность, специфичность, прогностическая ценность которой доказана проведенными расчетами, согласно последовательному анализу Вальда.

*Список работ, опубликованных по теме диссертации*

1. Еникеева, З.М. Клиника и осложнения геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) у детей / З.М. Еникеева, **Р.Ф. Агзамова** // Актуальные проблемы детской нефрологии: материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии. – Оренбург, 2010. – С. 259-260.
2. Еникеева, З.М. Острое повреждение почек у детей при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / З.М. Еникеева, Э.Н. Ахмадеева, **Р.Ф. Агзамова** // VII съезд научного общества нефрологов России: сб. тезисов (19-22 октября 2010 г., Москва). – М., 2010. - С. 44-46.
3. Еникеева, З.М. Тяжелая форма геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей / З.М. Еникеева, **Р.Ф. Агзамова**, М.Ю. Павлова // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник научных трудов научно-практической конференции, посвященный 100-летию муниципального учреждения инфекционной клинической больницы №4 городского округа город Уфа Республики Башкортостан. – Уфа, 2010. - С. 122-124.
4. Еникеева, З.М. Состояние свертывания крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у детей / З.М. Еникеева, Э.Н. Ахмадеева, **Р.Ф. Агзамова** // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник научных трудов научно-практической конференции, посвященный 100-летию муниципального учреждения инфекционной клинической больницы №4 городского округа город Уфа Республики Башкортостан. – Уфа, 2010. - С. 124-128.
5. **Агзамова, Р.Ф.** Анализ заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом детей, госпитализированных в нефрологическое отделение / **Р.Ф. Агзамова**, З.М. Еникеева // Актуальные проблемы педиатрии: сборник научных трудов XI Межрегиональной науч-но-практической конференции. – Уфа, 2012. – С. 16-18.



6. Еникеева, З.М. Осложнения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей / З.М. Еникеева, **Р.Ф. Агзамова** // Практическая медицина. – 2012. - 7-1 (63): Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе: сборник материалов к IX Российской конференции с международным участием (20-21 ноября 2012 г., Казань). - С. 40.
7. **Острый гломерулонефрит у детей: факторы риска, течение, исходы** / З.М. Еникеева, Э.Н. Ахмадеева, Л.Р. Имаева, **Р.Ф. Агзамова** // **Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 6 – С. 17-21**
8. Еникеева, З.М. Поражение почек у детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / З.М. Еникеева, Э.Н. Ахмадеева, **Р.Ф. Агзамова** // Проблема кардиоренальных взаимоотношений в современной нефрологии: сборник тезисов пленума правления научного общества нефрологов России (15-16 ноября 2012 г., Ульяновск). - Ульяновск, 2013. - С. 44-46.
9. **Агзамова Р.Ф. Клинические особенности и показатели гуморального звена иммунитета** / Р.Ф. Агзамова, З.М. Еникеева, Э.Н. Ахмадеева [и др.] // **Медицинский Вестник Башкортостана. - 2012. – Т. 7, № 6. - С. 24-29.**
10. **Еникеева, З.М. Клиническое течение, осложнения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей** / З.М. Еникеева, Э.Н. Ахмадеева, **Р.Ф. Агзамова** // **Медицинский вестник Юга России. – 2013. - № 2. - С. 60-64.**
11. **Еникеева, З.М. Исходы острого повреждения почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС)** / З.М. Еникеева, **Р.Ф. Агзамова** // **Фундаментальные исследования. – 2013. - № 2, ч. 1. - С. 56-60.**

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АВР – активированное время рекальцификации

AKIN – (acute kidney injury network) – острое повреждение почек

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ГН – гломерулонефрит

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИТШ – инфекционно-токсический шок

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек

МФА – метод флюоресцирующих антител

ОГН – острый гломерулонефрит

ОПП – острое повреждение почек

ОПН – острая почечная недостаточность

RIFLE – (risk, injury, failure, lost, end stage renal disiasе) – риск, повреждение, недостаточность, потеря функции почек, терминальная почечная недостаточность

РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность