

Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей

С.В. Байко¹, А.В. Сукало^{1,2}

¹ 1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, 220016 Минск, пр. Дзержинского 83, Минск, Беларусь

² Национальная академия Наук Беларуси, 220072 Минск, пр. Независимости 66, Минск, Беларусь

Risk factors for poor outcome of hemolytic uremic syndrome in children

S.V. Baiko¹, A.V. Sukalo^{1,2}

¹ 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 220016 Minsk, 83 Dzerzhinskogo Av., Minsk, Belarus

² Belarusian National Academy of Sciences, 220072 Minsk, 66 Nezavisimosti Av., Minsk, Belarus

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, дети, факторы риска неблагоприятного исхода, протеинурия, микроальбуминурия, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек

Резюме

Цель исследования: определить варианты и частоту почечных осложнений гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у детей, выявить факторы неблагоприятного исхода постдиарейного ГУС (ГУС Д «+») и оценить их прогностическую значимость.

Материалы и методы: исследование включало 124 ребенка, перенесших ГУС Д «+» в 2005-2014 г. с длительностью наблюдения не менее 1 года после дебюта заболевания, а также умерших и достигших терминальной почечной недостаточности (тХПН) за этот период времени. Выделены группы с благоприятным ($n=67$, катамнез 4,5 года (3,66; 6,91) и неблагоприятным исходом ($n=57$, катамнез: 4,5 (3,75; 5,66).

Результаты: частота развития нежелательных последствий ГУС Д «+» выявлена у 46% пациентов (тяжелых: смерть и тХПН – 5,7%; умеренно тяжелых – 40,3%: протеинурия – 12,4%, микроальбуминурия – 15,8%, артериальная гипертензия – 36,8% и снижение скорости клубочковой фильтрации – 9,4%). Определены наиболее значимые факторы неблагоприятного исхода и пороговые значения возникновения риска их развития: наличие анурии (OR 3,84; $p=0,001$), лейкоцитоз $>10,1 \times 10^9/\Lambda$ (OR 3,0; $p<0,05$), превышение верхней границы нормы аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 1,3 раза (OR 2,62; $p<0,05$) и в 1,5 раза аспаратаминотрансферазы (АсАТ) (OR 2,84; $p<0,05$), необходимость в диализе (OR 3,6; $p<0,01$) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (OR 3,92; $p<0,01$), поражение центральной нервной системы (ЦНС) (OR 6,87; $p<0,001$). Наиболее высокая прогностическая значимость у следующих факторов: продолжительность анурии (AUS=0,73, $p<0,001$) и диализа (AUS=0,71, $p<0,001$), повышение АлАТ (AUS=0,71, $p<0,001$) и лейкоцитов крови (AUS=0,7, $p<0,001$), в меньшей степени: повышение АсАТ (AUS=0,69, $p<0,01$), поражение ЦНС (AUS=0,62, $p<0,05$) и потребность в ИВЛ (AUS=0,62, $p<0,05$).

Заключение: выявление ранних предикторов неблагоприятного исхода ГУС позволяет формировать группы риска, требующие более тщательного и длительного наблюдения после острого периода заболевания.

Abstract

Aim: to determine the variants and frequency of renal-related complications of hemolytic-uremic syndrome (HUS) in children, to identify risk factors of unfavorable outcome post-diarrheal HUS (HUS D+) and to evaluate their prognostic significance.

Materials and methods: the study included 124 patients who underwent HUS D+ in 2005-2014 and were followed-up at least 1 year after onset of the disease, as well as those died or reached the end-stage renal

Адрес для переписки: Сергей Валерьевич Байко

Телефон: +37517 250-37-61 E-mail: baiko@yandex.ru

disease (ESRD) during this period. Allocated groups with favorable ($n=67$, a median follow-up period 4.5 years (IQR: 3.66-6.91) and unfavorable out-comes ($n=57$, 4.5 (IQR: 3.75-5.66).

Results: the incidence of the renal-related sequelae of HUS D+ was diagnosed in 46% of patients (severe: death and ESRD in 5.7% cases; mild-to-moderate outcomes in 40.3% cases; proteinuria in 12.4% cases, microalbuminuria in 15.8% cases, arterial hypertension in 36.8% cases and reduced glomerular filtration rate in 9.4% cases). The most significant factors for unfavorable outcomes and the thresholds of the risk of their development were as follows: the presence of anuria (OR 3.84; $p=0.001$), leukocytosis $>10.1 \times 10^9/l$ (OR 3.0; $p<0.05$), exceeding the upper limit of normal range of alanine aminotransferase (ALT) more than 1.3 times (OR 2.62; $p<0.05$) and 1.5 times of aspartate aminotransferase (AST) (OR 2.84; $p<0.05$), need for dialysis (OR 3.6; $p<0.01$) and mechanical ventilation (MV) (OR 3,92; $p<0,01$), involvement of the central nervous system (CNS) (OR 6.87; $p<0.001$). The highest prognostic significance was associated with the following factors: the duration of anuria (AUS=0.73, $p<0.001$), dialysis (AUS=0.71, $p<0.001$), increasing of ALT (AUS=0.71, $p<0.001$) and leukocyte level (AUS=0.7, $p<0.001$). Less significant factors were: increasing of AST (AUS=0,69, $p<0,01$), involvement of CNS (AUS=0.62, $p<0.05$) and the need for mechanical ventilation (AUS=0.62, $p<0.05$).

Conclusion: identification of early predictors of adverse outcome in HUS allows creating the groups of risk that require careful and prolonged follow-up after the acute period of the disease.

Key words: hemolytic uremic syndrome, children, risk factors of poor prognosis, proteinuria, microalbuminuria, arterial hypertension, chronic kidney disease

Введение

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является наиболее частой причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у детей раннего возраста. ГУС – это клиничко-лабораторный симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую неиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению и ОПН [50]. Развитию ГУС в большинстве случаев предшествует диарея, часто кровавистого характера. Karmali M.A. с соавт. [31] впервые описали связь диареи, вызванной штаммами *Escherichia coli* (*E.coli*), продуцирующими шига-токсин (Stx), и ГУС. Источниками заражения человека шига-токсин продуцирующими *E. coli* (STEC) служат молоко, мясо и вода, либо контакт с инфицированными животными, людьми или их выделениями [65].

Разнообразие вариантов ГУС, а главное различный прогноз в зависимости от этиологического фактора, подразделяет синдром на несколько форм согласно следующей классификации [1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 12, 18, 34]:

1. Типичный ГУС (тГУС) или постдиарейный (ГУС, Д «+»). Вызывается энтерогеморрагическими формами *E.coli* (STEC-ГУС) (чаще *E.coli* O157:H7) и реже *Shigella dysenteriae* I типа, которые содержат шига-токсин или шига-подобные токсины, обуславливающие развитие заболевания [38, 40]. Это наиболее частая форма среди всех вариантов ГУС, встречается до 90-95% случаев.

2. К группе бездиарейных (ГУС Д «-») форм ГУС относят несколько его вариантов, при которых этиологическое значение бактерий, образующих шига-токсин и шига-подобные токсины, исключено: ГУС, вызванный *Streptococcus pneumoniae* (SPA-ГУС); атипичный ГУС (аГУС), обусловленный генетическими дефектами белков системы

комплемента; вторичный ГУС, который осложняет различные заболевания и состояния; кобаламин С дефицитный ГУС (метилмалоновая ацидурия) [1, 2, 3, 5, 9, 34, 41].

В ряде исследований было определено, что до 22% пациентов STEC-ГУС имеют мутации генов, кодирующих белки системы комплемента, а сама STEC-инфекция в этих случаях может выступать триггером развития аГУС [5, 34].

При поступлении ребенка в стационар и до выявления этиологической причины ГУС используются термины ГУС Д «+» и Д «-». Однако в последующем требуется уточнение варианта ГУС: STEC-ГУС, SPA-ГУС и т.д.

Наиболее высокая заболеваемость ГУС характерна для детей в возрасте от 1 года до 5 лет, при этом смертность младенцев и детей младшего возраста в острой фазе ГУС в индустриально развитых странах достигает 2-5%. К наиболее тяжелым исходам ГУС относится развитие терминальной почечной недостаточности (тХПН), требующей проведения диализа и трансплантации почки. Согласно данным европейского регистра ESPN/ERA-EDTA среди всех причин тХПН на ГУС приходится 3-4,6% случаев [15, 20, 26, 30, 46, 47].

После перенесенного ГУС у ряда пациентов сохраняются или вновь появляются нарушения со стороны почек в виде протеинурии, микроальбуминурии, артериальной гипертензии, снижения скорости клубочковой фильтрации, которые в последующем могут прогрессировать до тХПН при отсутствии должного контроля над ними. Долгосрочные последствия ГУС со стороны почек встречаются у 20-50% детей, причем процент этих неблагоприятных исходов имеет тенденцию к снижению. Улучшение почечных исходов после ГУС связывают с успехами интенсивной терапии и реанимации, со-

Таблица 1

Факторы, влияющие на исход ГУС у детей

Источник	Факторы, оказывающие влияние на исход	Факторы, не влияющие на исход
64	Длительность диализа >14 дней, продолжительный продромальный период	ранний возраст, Д «+», дебют в летние месяцы
35	Олигоанурия >8 дней, возраст <3 лет	Д «+»
66	Повышенное число полиморфноядерных лейкоцитов	–
16	Дебют зимой	Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС), гипертензия, число лейкоцитов
55, 56, 57	Олигурия >15 дней, анурия >8 дней, возраст <2 лет, лейкоцитоз	Д «+» или Д «-»
36	Тяжелый колит и выпадение прямой кишки	Д «+», лейкоцитоз
48	Анурия >10 дней	–
32	–	Д «+» или Д «-», возраст <2 лет, анурия, вовлечение ЦНС
63	Олигурия >14 дней, анурия >7 дней, возраст <1 года	Лейкоцитоз, наличие диарей
45	Атипичный ГУС	Возраст
60	Анурия >10 дней, диализ >10 дней, сохранение протеинурии к 1 году	Возраст, число полиморфноядерных лейкоцитов, Д «+» или Д «-»
28	Анурия >7 дней, артериальная гипертензия	Вовлечение ЦНС
49	Переливание плазмы, артериальная гипертензия, лейкоцитоз >20×10 ⁹ /л, длительность диализа, отсутствие гемоколита	Возраст, терапия антибиотиками, серотипы STEC, переливание тромбоцитов
46	Потребность в диализе	–

вершенствованием диализных технологий и появлением новых методов лечения этих состояний, лучшим пониманием самого заболевания и возможно более тщательным наблюдением за этой категорией пациентов на амбулаторном этапе [21, 22, 24, 25, 49, 55, 61].

Большое количество исследований посвящено поиску ранних предикторов неблагоприятного исхода ГУС [16, 28, 32, 35, 36, 45, 46, 48, 49, 55, 56, 57, 60, 63, 64, 66], но полученные данные очень противоречивы (табл. 1), и по этому вопросу не достигнуто окончательного согласия.

Противоречивость результатов в вышепредставленных работах связана с проведением их в различные временные отрезки, малочисленностью групп (в большинстве случаев), не всегда одинаковыми подходами к интерпретации исходов и некоторых исследуемых факторов, различными сроками наблюдения и долями выбывших из исследования пациентов.

Цель исследования – определить частоту и варианты последствий перенесенного ГУС у детей, выявить факторы риска неблагоприятного исхода и оценить их прогностическую значимость.

Материалы и методы

С целью подготовки к исследованию проведен анализ карт стационарного пациента всех 218 детей, перенесших ГУС с 1 января 2005 года по 31 декабря 2014 года (10 лет) и получавших лечение в Республиканском центре детской нефрологии и заместительной почечной терапии (2-я городская детская клиническая больница г. Минска). Диагноз ГУС выставлялся

при наличии неиммунной (Кумбс-отрицательной) острой гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л), тромбоцитопении (уровень тромбоцитов ниже 150×10⁹/л или снижение более чем на 25% от исходного) и остро почечного повреждения (повышение уровня креатинина выше верхней границы возрастной нормы). Тяжелые неблагоприятные исходы ГУС (смерть и тХПН) этой группы детей оценивались на 31.12.2014 г. и представлены на рисунке 1.

Всем детям с восстановившейся после ГУС функцией почек были разосланы приглашения для повторной госпитализации в стационар с целью детального изучения долгосрочных осложнений ранее перенесенного заболевания. В план обследования включались следующие исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, кислотно-щелочное состояние, суточная потеря белка и альбумина с мочой, соотношение белок/креатинин, альбумин/креатинин в утренней порции мочи (при невозможности собрать суточную мочу), клиренс по эндогенному креатинину (суточный), ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек с доплерографией сосудов, статическая нефросцинтиграфия, профиль артериального давления (АД) (3-4 раза в день) в отделении нефрологии, суточное мониторирование АД (СМАД). Выявление повышенного уровня белка в общем анализе мочи (ОАМ) требовало исключения ортостатической протеинурии. Определение альбумина в моче проводилось при отсутствии лейкоцитов в ОАМ (косвенного маркера инфекции мочевых путей). Наличие протеинурии (ПУ) определялось при потере белка

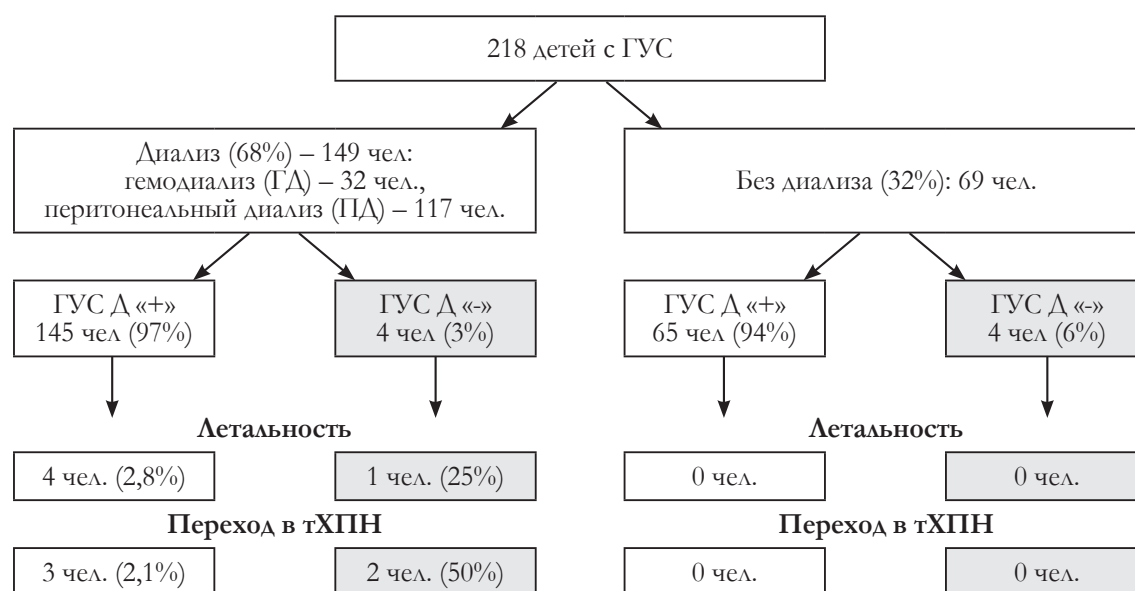


Рис. 1. Тяжелые неблагоприятные исходы ГУС у детей (2005-2014 г.)

с мочой >96 мг/м²/сут или соотношении белок/креатинин разовой мочи >200 мг/г, микроальбуминурии (МАУ) при потере альбумина с мочой >30 мг/сут или соотношении альбумин/креатинин разовой мочи >30 мг/г [19]. Артериальная гипертензия диагностировалась при превышении систолического и/или диастолического АД выше 95-го перцентиля для данного возраста, пола и длины тела в профиле АД и/или при превышении средних значений АД в СМАД [62]. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывалась с использованием формулы Шварца [51, 52] и считалась сниженной при рСКФ <90 мл/мин/1,73 м². Градация стадий хронической болезни почек (ХБП) проводилась согласно рекомендациям K/DOQI [29]. Олигурия определялась при снижении диуреза <1 мл/кг/час у детей младшей возрастной группы и <500 мл/сутки в старшем возрасте, анурия диагностировалась при отсутствии мочеотделения более 12 часов [13].

Критериями включения в исследование были следующие: ГУС, Д «+», включая умерших и достигших тХПН; катамнез заболевания не менее 1 года. Неблагоприятные исходы ГУС подразделяли на тяжелые (смерть и тХПН) и умеренно тяжелые (наличие ПУ и/или МАУ и/или АГ и/или снижение рСКФ <90 мл/мин/1,73 м²). Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – с благоприятным исходом и 2-я с неблагоприятным исходом. Характеристика групп, исследуемые параметры острого периода ГУС и в катмнезе представлены на рис. 2 и в табл. 1.

Исходы ГУС Д «-», учитывая особенности течения и прогноз заболевания, изучались отдельно.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10 и GraphPad Prism 6. Проведена проверка соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по крите-

рию Колмогорова-Смирнова. Для количественных значений с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартное отклонение (M ± SD), применяли параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента). При распределении количественных признаков, отличных от нормального, рассчитывали медиану и квартили (Me (P25; P75)) и использовали непараметрические методы сравнения (U-критерий Манна-Уитни). Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали хи-квадрат Пирсона (χ²), хи-квадрат с поправкой Йейтса (χ² Йейтса) [4]. Для определения предикторов развития неблагоприятных исходов ГУС использовали отношение шансов (OR – odd ratio) и 95% доверительный интервал (ДИ) [39]. Для оценки степени значимости предикторов исхода проводился анализ ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). Качество модели ROC-кривых изучалось по площади под кривой (AUC – Area Under Curve): 0,9-1,0 – отличное, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,7-0,8 – хорошее, 0,6-0,69 – среднее, 0,5-0,59 – неудовлетворительное [27]. Различия считали достоверными при p < 0,05.

Результаты

За период с 1 января 2013 года по 31 декабря 2015 года повторное обследование проведено 155 детям, ранее перенесшим ГУС Д «+», 124 из которых соответствовали критериям включения (рис. 2).

Частота неблагоприятных исходов составила 46% (57/124): тяжелых – 5,7% и умеренно тяжелых – 40,3%. Все 4 случая смертельных исходов ГУС Д «+» отмечались в острый период заболевания, тХПН диагностирована у 2-х детей через 1,58 и 2,08 года после дебюта ГУС, 1 ребенок оставался диализ-зависимым

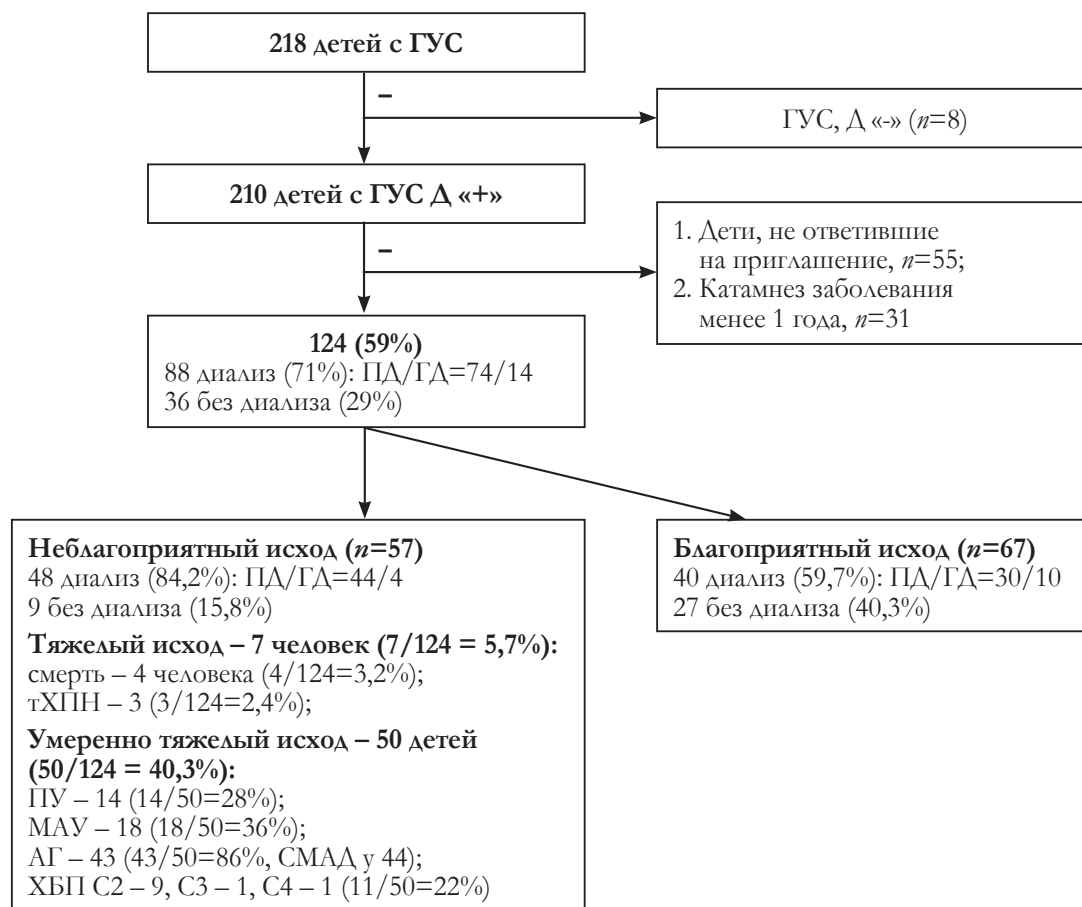


Рис. 2. Дизайн исследования

с острого периода (рис. 2). Наиболее часто выявлялась артериальная гипертензия – у 36,8% детей (43/117), подтвержденная СМАД у 81 ребенка (у 62,5%), реже обнаруживались протеинурия – у 12,1% (14/116), микроальбуминурия у 15,8% пациентов (18/114) и снижение рСКФ – у 9,4% (11/117).

Группы обследованных были сопоставимы по возрасту и полу в дебюте ГУС, длительности катамнеза. Более тяжелое течение ГУС Д «+» отмечалось у пациентов 2-й группы на что указывало: более частое использование диализа ($p < 0,01$), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($p < 0,01$), чаще выявлялись признаки повреждения ЦНС (судороги, нарушение сознания, кома) ($p < 0,001$), требовался больший объем антигипертензивной ($p < 0,01$) и антибактериальной терапии ($p < 0,01$), сохранялась более продолжительный период времени анурия ($p < 0,001$) и потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) ($p < 0,001$), что обуславливало удлинение сроков госпитализации как в отделении анестезиологии и реанимации (ОАР) ($p < 0,001$), так и в стационаре ($p < 0,01$) в сравнении с 1-й группой (табл. 2). Группы не различались между собой по времени года дебюта ГУС, частоте гемоколита и артериальной гипертензии, доли выявления *E.coli* O157 и веротоксина, степени гипергидратации при поступлении в стационар (табл. 2).

При поступлении в диализный центр у пациентов обеих групп не выявлено различий между уровнями гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, мочевины, калия, кальция, длительностью восстановления нормальных уровней тромбоцитов. Существенные различия между группами отмечались по уровням лейкоцитов ($p < 0,001$), общего белка ($p < 0,01$), альбумина ($p < 0,05$), натрия ($p < 0,05$), аланинаминотрансферазы (АлАт) ($p < 0,001$), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) ($p < 0,01$), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($p < 0,05$), по максимальным уровням и длительности нормализации креатинина ($p < 0,05$) (табл. 3).

Частота переливаний эритроцитарной и тромбоцитарной массы, свежесамороженной плазмы была сопоставима между группами, однако пациенты с неблагоприятными исходами чаще нуждались в трансфузии альбумина ($p < 0,01$) (табл. 4), что можно объяснить более низкими его уровнями в крови в этой группе (табл. 3).

Используя ранее представленные результаты, рассчитаны отношения шансов (OR) для параметров с наиболее существенными различиями между группами, которые могут выступать предикторами неблагоприятного исхода ГУС Д «+» (табл. 5). Выявлены пороговые значения ряда факторов, превышение которых сопровождается повышением риска развития неблагоприятного исхода, так для уровня лейкоцитов

Таблица 2

Характеристика пациентов, перенесших ГУС Д «+».

Параметры	1-я группа (благоприятный исход), n=67	2-я группа (неблагоприятный исход), n=57	p
Возраст на момент дебюта ГУС, лет	1,42 (0,92; 2,58)	1,33 (0,82; 2,25)	–
<1	18 (26,9%)	19 (33,3%)	–
<2	39 (58,2%)	37 (64,9%)	–
<5	57 (85,1%)	56 (98,2%)	–
Пол, м : д	35 : 32	30 : 27	–
Катамнез заболевания, лет	4,5 (3,66; 6,91)	4,5 (3,75; 5,66)	–
1-1,99	7 (10,4%)	5 (10,2%)	–
2,0-4,99	37 (55,2%)	29 (59,2%)	–
5 и >	23 (34,3%)	15 (30,6%)	–
Характеристики параметров острого периода ГУС Д «+»			
Лечение диализом	40 (59,7%)	48 (84,2%)	$\chi^2=8,98$, $p<0,01$
Дебют заболевания			
зима	8 (11,9%)	5 (8,8%)	–
весна	17 (25,4%)	16 (28,1%)	–
лето	28 (41,8%)	25 (37,3%)	–
осень	14 (20,9%)	11 (19,3)	–
Гемоколит	26 / 66 (39,4%)	28 / 56 (50%)	–
Продолжительность продромального периода*, дней	6 (4; 8)	5 (3; 6)	U=1345, $p<0,05$
Гипергидратация >10% от исходной массы тела	11 / 67 (16,4%)	13 / 49 (26,5%)	–
Поражение ЦНС (судороги, нарушение сознания, кома)	4 / 67 (6%)	17 / 56 (30,4%)	χ^2 Йейтса=11,15, $p<0,001$
Применение ИВЛ	8 / 67 (11,9%)	20 / 57 (35,1%)	$\chi^2=9,44$, $p<0,01$
Использование глюкокортикоидов	17 / 64 (26,6%)	8 / 52 (15,4%)	–
Выделение <i>E.coli</i> O157 или веротоксина	13 / 34 (38,2%)	13 / 33 (39,4%)	–
Артериальная гипертензия**	62 / 67 (92,5%)	50 / 51 (98%)	–
Количество антигипертензивных препаратов**	1 (1; 2)	2 (1; 2)	U=1182, $p<0,01$
Количество АБ за время госпитализации**	2 (1; 3)	2 (2; 3)	U=1181, $p<0,01$
Длительность госпитализации в ОАР, дней***	14 (10; 19)	20 (17; 29)	U=871, $p<0,001$
Длительность госпитализации в диализном центре, дней***	22 (18; 28)	30 (26; 44)	U=907, $p<0,001$
Длительность анурии, дней**	3 (0; 8)	9 (5; 14)	U=938,5, $p<0,001$
Длительность ЗПГ, дней**	7 (0; 11)	11 (7; 17)	U=922, $p<0,001$

Примечание: * – от момента появления диареи до поступления в диализный центр. ** – не включены умершие пациенты.
*** – не включены умершие пациенты и дети с тХПН.

это значение составляет $>10,1 \times 10^9 / \text{л}$ (OR 3,0; 95% ДИ 1,01-8,87; $p<0,05$), указывая на повышение риска развития такого исхода в 3 раза в сравнении с детьми у которых значения лейкоцитов при поступлении в диализный центр ниже $10,1 \times 10^9 / \text{л}$; для АлАТ превышение верхней границы нормы выше в 1,3 раза (OR 2,62; 95% ДИ 1,13-6,08; $p<0,05$) и для АсАТ выше в 1,5 раза (OR

2,84; 95% ДИ 1,12-7,2; $p<0,05$). Наличие анурии повышает риск развития неблагоприятного исхода в 3,84 раза (OR 3,84; 95% ДИ 1,69-8,72; $p=0,001$), признаков поражения ЦНС в 6,87 раз (OR 6,87; 95% ДИ 2,15-21,9; $p<0,001$), потребность в диализе в 3,6 раза (OR 3,6; 95% ДИ 1,52-8,53; $p<0,01$) и в ИВЛ в 3,92 раза (OR 3,92; 95% ДИ 1,59-10; $p<0,01$) (табл. 5).

Таблица 3

Лабораторные изменения крови у детей в остром периоде ГУС Д «+»

Параметры	1-я группа (благоприятный исход), n=67 M ± SD / Me (P25; P75)	2-я группа (неблагоприятный исход), n=57 M ± SD / Me (P25; P75)	p
Гемоглобин, г/л*	84,7±14,9	81,8±14,9	–
Лейкоциты × 10 ⁹ /л	14,6 (10,5; 17,9)	18,6 (13,6; 25)	U=1119, p<0,001
Тромбоциты × 10 ⁹ /л	73 (41; 99)	78,5 (54,5; 112)	–
Длительность нормализации уровней тромбоцитов, дней	7 (5; 8)	7 (5; 10)	–
Общий белок, г/л	53,4±8,1	48,8±7,5	p<0,01
Альбумин, г/л	30,8±4,9	28,9±4,2	p<0,05
Калий, ммоль/л	4,3±0,8	4,5±0,9	–
Натрий, ммоль/л	132,7±5,8	130,5±5,0	p<0,05
Кальций общ., ммоль/л	2,07±0,22	2,05±0,19	–
Креатинин, мкмоль/л	265,6 (134; 359)	280,5 (206; 351,6)	–
Максимальный креатинин, мкмоль/л	352,5 (170; 479)	412,2 (334,8; 532)	U=1427, p<0,05
Длительность нормализации креатинина, дней	14 (9; 18)	17 (11,5; 24)	U=891, p<0,05
Мочевина, ммоль/л	26,1 (16,7; 36)	24,6 (17,7; 30,4)	–
Максимальная мочевина, ммоль/л	31,2 (21,1; 40,1)	29 (26,9; 35,5)	–
Продолжительность нормализации мочевины, дней	16 (11,5; 20,5)	21 (13; 26)	–
АлАТ (норма: менее 39), Е/л	64,6 (26; 120)	148,6 (60; 254,9)	U=833, p<0,001
АсАТ (норма: менее 56), Е/л	82,9 (61; 150)	170,4 (74,2; 240,7)	U=507, p<0,01
ЛДГ (норма 0-850), Е/л	4053,8±1575,9	4799±1922,8	p<0,05
Билирубин общий (норма: 0-20,5), мкмоль/л	20,3 (14,4; 26,8)	13,8 (10; 28)	U=820,5, p=0,07
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (норма: 3,36-4), мг/дл	4,5 (3,4; 11,5)	7,8 (4,5; 21,0)	U=196, p=0,14
СРБ (норма: менее 6), мг/л	8,9 (2,5; 17,6)	15 (4; 41)	U=1095,5, p=0,08

Примечание: * – не включены значения детей, получивших трансфузии эритроцитарной массы до поступления в диализный центр.

Для определения степени значимости выявленных факторов риска неблагоприятного исхода ГУС Д «+» построены ROC-кривые и вычислены площади под ними. Наиболее значимыми факторами являются длительность анурии (AUS=0,73, p<0,001) и диализа (AUS=0,71, p<0,001), повышение АлАТ (AUS=0,71, p<0,001) и лейкоцитоз (AUS=0,70, p<0,001), значимость других факторов несколько ниже: повышение АсАТ (AUS=0,69, p<0,01), потребность в ИВЛ (AUS=0,62, p<0,05) и поражение ЦНС (AUS=0,62, p<0,05) (табл. 6, рис. 3).

Таким образом, нами выявлены следующие факторы неблагоприятного исхода ГУС Д «+» в остром периоде заболевания: анурия, выраженность повышения АлАТ, АсАТ

и лейкоцитов крови, наличие потребности в диализе и ИВЛ, поражение ЦНС, а также степень их значимости в прогнозе.

Анализ последствий, ранее перенесенного ГУС, в зависимости от его варианта позволил сделать вывод, что отсутствие диареи в продромальном периоде

Таблица 4

Трансфузионная терапия у детей в остром периоде ГУС Д «+»

Инфузионная среда	1-я группа, %	2-я группа, %	p
Эритроцитарная масса/отмытые эритроциты	100 (67 / 67)	100 (51 / 51)	–
Свежезамороженная плазма	41,8 (28 / 67)	45,1 (23 / 51)	–
Тромбоцитарная масса	14,9 (10 / 67)	9,8 (5 / 51)	–
Альбумин	56,7 (38 / 67)	76,5 (39 / 51)	χ ² =9,41, p<0,01

Таблица 5

Факторы риска неблагоприятного исхода ГУС Д «+»

Факторы риска	1-я группа (благоприятный исход)	2-я группа (неблагоприятный исход)	OR (95% ДИ)	p
Лейкоцитоз:				
<10 / >10×10 ⁹ /л	14/ 52	5/ 51	2,75 (0,92-8,2)	–
<10,1 / >10,1×10 ⁹ /л	15/ 51	5/ 51	3 (1,01-8,87)	<0,05
<15 / >15×10 ⁹ /л	40/ 26	18/ 38	3,24 (1,54-6,86)	<0,01
<20 / >20×10 ⁹ /л	58/ 8	31/ 25	5,84 (2,36-14,5)	<0,001
Анурия:				
нет / да	34 / 33	11 / 41	3,84 (1,69-8,72)	=0,001
<3 / >3 суток	34 / 33	11 / 41	3,84 (1,69-8,72)	=0,001
<10 / >10 суток	59 / 8	27 / 25	6,83 (2,73-17,09)	<0,001
<14 / >14 суток	64 / 3	38 / 14	7,86 (2,12-29,1)	<0,01
Поражение ЦНС:				
нет / да	63 / 4	39 / 17	6,87 (2,15-21,9)	<0,001
Повышение АЛАТ выше верхней границы нормы в:				
<1,2 / >1,2 раза	25 / 37	11 / 35	2,15 (0,92-5,01)	–
<1,3 / >1,3 раза	28 / 34	11 / 35	2,62 (1,13-6,08)	<0,05
<3 / >3 раза	45 / 17	18 / 28	4,12 (1,83-9,29)	<0,001
<4 / >4 раза	55 / 7	24 / 22	7,2 (2,71-19,12)	<0,001
Повышение АсАТ выше верхней границы нормы в:				
<1,4 / >1,4 раза	18 / 28	11 / 27	1,58 (0,63-3,95)	–
<1,5 / >1,5 раз	24 / 22	10 / 26	2,84 (1,12-7,2)	<0,05
<3 / >3 раза	38 / 8	17 / 19	5,31 (1,94-14,5)	<0,001
<4 / >4 раза	43 / 3	24 / 12	7,17 (1,83-27,93)	<0,01
Необходимость в диализе:				
нет / да	27 / 40	9 / 48	3,6 (1,52-8,53)	<0,01
Проведение ИВА:				
нет / да	59 / 8	37 / 20	3,92 (1,59-10)	<0,01

Прогностическая значимость факторов риска неблагоприятного исхода ГУС

Факторы риска	Площадь под ROC-кривой, (95% ДИ)	p
Длительность анурии	0,73 (0,64-0,82)	<0,001
Длительность диализа	0,71 (0,62-0,81)	<0,001
Повышение АЛАТ	0,71 (0,6-0,81)	<0,001
Лейкоцитоз	0,7 (0,6-0,79)	<0,001
Повышение АсАТ	0,69 (0,57-0,81)	<0,01
Поражение ЦНС	0,62 (0,52-0,72)	<0,05
Потребность в ИВА	0,62 (0,52-0,72)	<0,05

Таблица 6

(ГУС Д «-») является также фактором неблагоприятного исхода (χ^2 Йейтса =5,73, $p<0,05$). Частота таких исходов при ГУС Д «+» – 46% (57/124): тяжелых – 5,7% и умеренно тяжелых – 40,3%, при ГУС Д «-» – 100% (7/7): тяжелых – 42,9% и умеренно тяжелых – 57,1%. Из 4 детей с ГУС Д «-», получавших ЗПТ, 1 – умер, у 2 развилась тХПН и у 1 выявлено снижение рСКФ с наличием МАУ, ПУ и АГ; у всех 3-х обследованных, не нуждавшихся в диализной терапии, диагностирована АГ.

Частота умеренных неблагоприятных исходов ГУС Д «+»

Параметр	n	%	Параметр	n	%
Изолированная ПУ	3	6	ПУ+АГ+↓рСКФ	1	2
Изолированная МАУ	3	6	ПУ+МАУ+АГ+↓рСКФ	4	8
Изолированная АГ	24	48	МАУ+АГ	3	6
Изолированное ↓рСКФ	1	2	МАУ+↓рСКФ	0	0
ПУ+МАУ	0	0	МАУ+АГ+↓рСКФ	2	4
ПУ+АГ	0	0	АГ+↓рСКФ	3	6
ПУ+↓рСКФ	0	0	ИТОГО:	50	100
ПУ+МАУ+АГ	6	12			

Таблица 7

Обсуждение

Смертность детей от ГУС за последние 30 лет претерпела существенные изменения в экономически развитых странах мира, снизившись с 20-30% до 2-5% в острую фазу заболевания [12, 24, 26, 30, 46, 47]. Тяжелые повреждения головного мозга (отек, инсульт

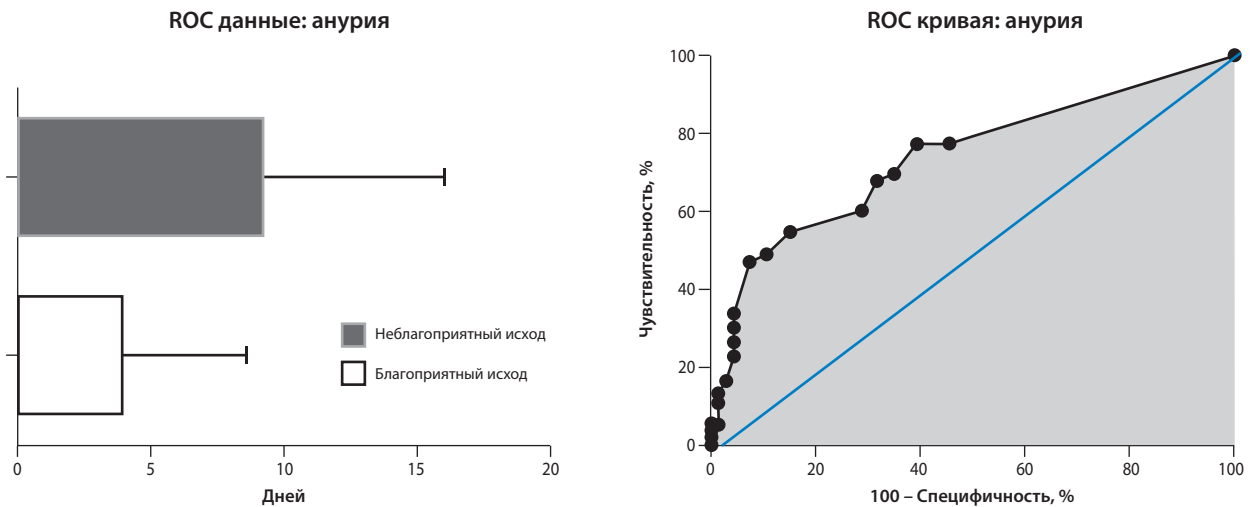


Рис. 3. Данные по длительности анурии для ROC кривой (слева) и ROC кривая (справа, серым цветом – площадь под кривой)

и др.) являются наиболее частой причиной смерти, реже к летальному исходу приводят: застойная сердечная недостаточность, лёгочные кровотечения, гиперкалиемия/аритмия, перфорация кишечника/геморрагический колит [11, 43]. На момент начала нашего исследования летальность в остром периоде ГУС составляла 29,1% (за период 1994-2003 г. [8]), снизившись за время его проведения (2005-2014 г.) до 2,3%. Из 218 пациентов с ГУС умерло 5: летальность у детей с ГУС Д «+» составила 1,9% (4 из 210) и 2,8% у получавших диализ (4 из 145); при ГУС Д «-»: 12,5% (1 из 8) и 25% (1 из 4) у нуждавшихся в ЗПГТ (рис. 1). Причины смерти у пациентов с ГУС Д «+»: кома – 1, сепсис – 2, острая сердечно-сосудистая недостаточность – 1; с ГУС Д «-»: геморрагический инфаркт мозга – 1.

В работе Siegler с соавт. [56] проанализированы исходы ГУС у 157 детей, 140 (89%) из которых имели диарею в продромальном периоде и были включены в исследование. *E.coli* O157:H7 выделена у 62% обследованных. Тяжелые осложнения (смерть, тХПН и инсульт) отмечались у 11% детей (большинство смертельных случаев в острую фазу ГУС). Долгосрочные исходы ГУС Д «+» оценивались в катамнезе заболевания (медиана 6,5 лет). Неблагоприятные последствия выявлены у 51% выживших и носили умеренно выраженный характер. По нашим данным тяжелые исходы ГУС Д «+» встречались в 5,7% случаев, умеренно тяжелые у 41,7% выживших (рис. 2).

Долгосрочные последствия перенесенного ГУС выявляются у 20-50% пациентов [21, 22, 24, 25, 49, 55] и включают микроальбуминурию, протеинурию, артериальную гипертензию, снижение скорости клубочковой фильтрации. В ранее упомянутом исследовании Siegler с соавт. [56] из 51% детей, у которых выявлено одно или более осложнений ГУС в катамнезе, у 4-х (5,6%) диагностирована артериальная гипертензия, контролируемая с помощью антигипертензивных средств, у 22 (31%) – протеи-

нурия и у 22 снижение рСКФ <90 мл/мин/1,73 м², у 1 – <60 мл/мин/1,73 м², у 9 пациентов определялась протеинурия и снижение рСКФ. Из умеренно тяжелых неблагоприятных исходов, выявленных в нашем исследовании, чаще встречались изолированная артериальная гипертензия у 48% детей, ПУ+МАУ+АГ у 12% и МАУ+АГ у 8% (табл. 7).

Микроальбуминурия и/или протеинурия может выявляться у 20-40% детей как сразу после острой фазы ГУС [56], так и через 5 и более лет после дебюта заболевания [21, 23, 53]. В работе Lou-Meda с соавт. [37] подчеркивается значимость скрининга микроальбуминурии после перенесенного ГУС в прогнозе развития долгосрочных неблагоприятных исходов, однако в работах других авторов [23, 53] клиническая роль МАУ окончательно не определена. По нашим данным ПУ выявлялась у 12,1% (14/116) (максимально – 0,6 г/сутки) и МАУ у 15,8% пациентов (18/114), причем у 7 детей из 18 потери альбумина не сопровождалась протеинурией.

В ряде исследований артериальная гипертензия встречалась у 10-25% детей в остром периоде ГУС, которая в последующем сохранялась или вновь возникала у 5-15% пациентов [24, 49, 55]. АГ может быть «замаскирована» у этой категории больных и определяться только при проведении суточного мониторинга артериального давления [17, 33]. De Petris с соавт. [17] обследовали 24 ребенка, перенесших ГУС (катамнез – 5,8 лет) и имевших нормальное артериальное давление при стандартном его измерении на приеме у врача. После проведения СМАД артериальная гипертензия выявлена у 11 человек (45,8%) из 24. Учитывая высокий процент использования СМАД в нашей работе (62,5%), АГ диагностирована у 36,8% детей (43/117).

В долгосрочном периоде наблюдения снижение скорости клубочковой фильтрации <80-90 мл/мин/1,73 м² отмечается у 9-28% детей с ГУС [21, 24, 32, 49]. У ряда пациентов снижение СКФ может

развиваться через 1 год после дебюта заболевания [58]. По нашим данным развитие ХБП С2-5 отмечалось у 14 (11,7%) выживших: С2 – у 9 (7,5%) детей, С3 – 1 (0,8%), С4 – 1 (0,8%), С5 = тХПН – 3 (2,5%). Необходимо отметить, что у 34 (29,1%) пациентов рСКФ превышала 120 мл/мин/1,73 м², отражая процессы гиперфильтрации.

Одним из наиболее важных предикторов, определяющих прогноз и отражающих тяжесть почечного повреждения в острой фазе ГУС, является анурия. Ее продолжительность 5-14 дней [42, 47, 48, 55,63], а по некоторым данным более 10 дней [42, 59], ассоциирована с неблагоприятным исходом заболевания. Потребность в диализе [24, 44, 49, 55, 64], тяжесть почечных повреждений по данным нефробиопсии [22] и снижение эффективного почечного плазмотока [28] также относят с неблагоприятным прогностическим факторам. Пациенты редко восстанавливают функцию почек при длительности диализа более 4 недель [24]. Высокие уровни гематокрита, лейкоцитоз и дегидратация ассоциированы с плохим прогнозом в некоторых [14, 24, 43], но не во всех исследованиях [24]. В ряде работ обнаружена взаимосвязь между возрастом детей в дебюте ГУС и его долгосрочным прогнозом [47, 54, 64], однако в других публикациях такая связь не прослеживается (табл. 1).

По результатам нашего исследования факторами риска неблагоприятного исхода ГУС Д «+» с высокой степенью значимости являются развитие анурии ($p < 0,001$), повышение уровней АлАТ ($p < 0,001$), АсАТ ($p < 0,01$), лейкоцитов крови ($p < 0,001$), поражение ЦНС ($p < 0,05$), потребность в диализе ($p < 0,001$) и ИВА ($p < 0,05$), а среди форм ГУС – ГУС Д «-» ($p < 0,05$). Не выявлено взаимосвязей исходов ГУС с возрастом детей и сезоном дебюта заболевания, трансфузиями эритроцитарной и тромбоцитарной масс, свежезамороженной плазмы, частотой гемоколита и выявления STEC, наличием артериальной гипертензии, применением глюкокортикоидов.

Выявление ранних предикторов неблагоприятного исхода ГУС позволяет формировать группы риска, требующие более тщательного и длительного наблюдения после острого периода заболевания [6, 7, 10, 49, 58].

Заключение

В нашем исследовании выявлена частота неблагоприятных исходов ГУС: тяжелых (смерть и тХПН) и умеренно тяжелых (протеинурии, микроальбуминурии, артериальной гипертензии и снижения рСКФ). Определены неблагоприятные прогностические факторы ГУС Д «+» (развитие анурии и потребности в диализе, степень повышения лейкоцитов, АлАТ, АсАТ крови, повреждение ЦНС и проведение ИВА), а также рассчитаны пороговые величины ряда факторов, превышение которых сопровождается повышением риска развития осложнений в долгосрочном

периоде. Установлена степень прогностической значимости выявленных факторов.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 1). Нефрология и диализ. 2007. 9(4): 370-377.
2. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 2). Нефрология и диализ. 2007. 9(4): 377-386.
3. Волкова М.А. Гемолитико-уремический синдром. М.: Практическая медицина, 2011. 384 с.
4. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 458 с.
5. Козловская Н.А., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ. 2015. 17(3): 242-264.
6. Макарова Т.П., Мрасова В.К., Шакиров И.А. и др. Гемолитико-уремический синдром у детей. Практическая медицина. 2006. 19(5): 18-20.
7. Маковецкая Г.А., Мазур А.И., Гасилина Е.С. и др. Мониторинг здоровья детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, как фактор профилактики и прогрессии хронической болезни почек. Педиатрия. 2011. 90(3): 6-12.
8. Миронов А.А. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности: монография. Минск: БелМАПО, 2006. 278 с.
9. Попа А.В., Либишиц В.И., Эмирова Х.М. и др. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме. Педиатрия. 2011. 90(4): 134-140.
10. Цыгин А.Н., Ващурина Т.В., Маргуева Т.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. Педиатрическая фармакология. 2015. 12(4): 447-455.
11. Шпикалова И.Ю., Панкратенко Т.Е., Эмирова Х.М. и др. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2014. 16(3): 328-338.
12. Эмирова Х.М., Толстова Е.М., Каган М.Ю. и др. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин-продуцирующей *Escherichia Coli*. Нефрология. 2016. 20(2): 18-32.
13. Andreoli S.P. Acute kidney injury in children. *Pediatr. Nephrol.* 2009. 24(2): 253-263.
14. Balestracci A., Martin S.M., Toledo I. et al. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27(11): 1407-1410.
15. Chesnaye N., Bonthuis M., Schaefer F. et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr. Neph.* 2014. 29(12): 2403-2410.

16. *Coad N.A., Marshall T., Rowe B. et al.* Changes in the postenteropathic form of the hemolytic uremic syndrome in children. *Clin. Nephrol.* 1991. 35(1): 10-16.
17. *De Petris L., Gianviti A., Giordano U. et al.* Blood pressure in the long-term follow-up of children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004. 19(11): 1241-1244.
18. *Drummond K.N.* Hemolytic uremic syndrome. Then and now. *N. Engl. J. Med.* 1985. 312(2): 116-118.
19. *Eknayan G., Lameire N., Eckardt K-U. et al.* KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013. 3(1) Suppl.: 1-150.
20. ESPN/ERA-EDTA Website (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) (2013). Available at: <http://www.espn-reg.org/>
21. *Fitzpatrick M.M., Shab V., Trompeter R.S. et al.* Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ.* 1991. 303(6801): 489-492.
22. *Gagnadoux M.F., Habib R., Gubler M.C. et al.* Long-term (15–25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome. *Clin. Nephrol.* 1996. 46(1): 39-41.
23. *Garg A.X., Salvadori M., Okell J.M. et al.* Albuminuria and estimated GFR 5 years after Escherichia coli O157 hemolytic uremic syndrome: An update. *Am J Kidney Dis.* 2008. 51(3): 435-444.
24. *Garg A.X., Suri R.S., Barrowman N. et al.* Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. A Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA.* 2003. 290(10): 1360-1370.
25. *Gianviti A., Tozzi A.E., De Petris L. et al.* Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. 2003. 18(12): 1229-1235.
26. *Grisaru S., Midgley J.P., Hamiwka L.A. et al.* Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. *Paediatr. Child. Health.* 2011. 16(3): 337-340.
27. *Hanley J.A., McNeil B.J.* The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982. 143(1): 29-36.
28. *Hüsemann D., Gellermann J., Vollmer I. et al.* Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr. Nephrol.* 1999. 13(8): 672-677.
29. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39, № 2, Suppl. 1. – P. 1-266.
30. *Kaplan B.S., Meyers K.E., Schulman S.L.* The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998. 9(6): 1126-1133.
31. *Karmali M.A., Steele B.T., Petric M. et al.* Sporadic cases of haemolytic uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing Escherichia coli in stools. *Lancet.* 1983. 1(8325): 619-620.
32. *Kelles A., Van Dyck M., Proesmans W.* Childhood haemolytic uraemic syndrome: Long-term outcome and prognostic features. *Eur. J. Pediatr.* 1994. 153(1): 38-42.
33. *Krmar R.T., Ferraris J.R., Ramirez J.A. et al.* Ambulatory blood pressure monitoring after recovery from hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2001. 16(10): 812-816.
34. *Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G. et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016. 31(1): 15-39.
35. *Loirat C., Sonsino E., Varga Moreno A. et al.* Hemolytic-uremic syndrome: analysis of the natural history and prognostic features. *Acta Paediatr. Scand.* 1984. 73(4): 505-514.
36. *Lopez E.L., Devoto S., Fayad A. et al.* Association between severity of gastrointestinal prodrome and long-term prognosis in classic hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatr.* 1992. 120(2): 210-215.
37. *Lou-Meda R., Oakes R.S., Gilstrap J.N. et al.* Prognostic significance of microalbuminuria in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2007. 22(1): 117-120.
38. *Mayer C.L., Leibowitz C.S., Kurosawa S. et al.* Shiga Toxins and the Pathophysiology of Hemolytic Uremic Syndrome in Humans and Animals. *Toxins.* 2012. 4(11): 1261-1287.
39. *McHugh M.L.* The odds ratio: calculation, usage, and interpretation. *Biochemia Medica.* 2009. 19(2): 120-126.
40. *Müthing J., Schweppe C.H., Karch H. et al.* Shiga toxins, glycosphingolipid diversity, and endothelial cell injury. *Thromb. Haemost.* 2009. 101(2): 252-264.
41. *Noris M., Remuzzi G.* Hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. 16(4): 1035-1050.
42. *Oakes R.S., Kirkham J.K., Nelson R.D. et al.* Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2008. 23(8): 1303-1308.
43. *Oakes R.S., Siegler R.L., McReynolds M.A. et al.* Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2006. 117(5): 1656-1662.
44. *Otukesh H., Hoseini R., Golnari P. et al.* Short-term and long-term outcome of hemolytic uremic syndrome in Iranian children. *J. Nephrol.* 2008. 21(5): 694-703.
45. *Renaud C., Niaudet P., Gagnadoux M.F. et al.* Haemolytic uraemic syndrome: prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr. Nephrol.* 1995. 9(1): 24-29.
46. *Robitaille P., Clermont M.J., Mérouani A. et al.* Hemolytic Uremic Syndrome: Late Renal Injury and Changing Incidence—A Single Centre Experience in Canada. *Scientifica.* 2012. 2012: 1–7.
47. *Robson W.L., Fick G.H., Wilson P.C.* Prognostic factors in typical post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome. *Child. Nephrol. Urol.* 1988-1989. 9(4): 203-207.
48. *Robson W.L., Leung A.K., Brant R.* Relationship of the recovery in the glomerular filtration rate to the duration of anuria in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Nephrol.* 1993. 13(3): 194-197.
49. *Rosales A., Hofer J., Zimmerhackl L.B. et al.* Need for long-term follow-up in entero-hemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin. Infect. Dis.* 2012. 54(10): 1413-1421.
50. *Ruggenti P., Noris M., Remuzzi G.* Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001. 60(3): 831-846.
51. *Schwartz G.J., Feld L.G., Langford D.J.* A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J. Pediatr.* 1984. 104(6): 849-854.
52. *Schwartz G.J., Gauthier B.* A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J. Pediatr.* 1985. 106(3): 522-526.

53. *Sharma AP1, Filler G, Dwight P et al.* Chronic renal disease is more prevalent in patients with hemolytic uremic syndrome who had a positive history of diarrhea. *Kidney Int.* 2010. 78(6): 598-604.

54. *Stegler R.L.* Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatr.* 1994. 125(4): 511-518.

55. *Stegler R.L., Milligan M.K., Burningham T.H. et al.* Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatr.* 1991. 118(2): 195-200.

56. *Stegler R.L., Pavia A.T., Christofferson R.D. et al.* A 20-year population-base study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics.* 1994. 94(1): 35-40.

57. *Stegler R.L., Pavia A.T., Hansen F.L. et al.* Atypical hemolytic-uremic syndrome: a comparison with postdiarrheal disease. *J. Pediatr.* 1996. 128(4): 505-511.

58. *Small G., Watson A.R., Evans J.H. et al.* Hemolytic uremic syndrome: Defining the need for long-term follow-up. *Clin. Nephrol.* 1999. 52(6): 352-356.

59. *Spinale J.M., Ruebner R.L., Copelovitch L. et al.* Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2013. 28(11): 2097-2105.

60. *Spizgirri F.D., Rahman R.C., Bibiloni N. et al.* Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: Long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr. Neph.* 1997. 11(2): 156-160.

61. *Spizgirri F.D., Rahman R.C., Bibiloni N. et al.* Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: Long term follow-up and prognostic features. *Pediatr. Nephrol.* 1997. 11(2): 156-160.

62. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004. 114(2 Suppl. 4th Report): 555-76.

63. *Tönshoff B., Sammet A., Sanden I. et al.* Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron.* 1994. 68(1): 63-70.

64. *Trompeter R.S., Schwartz R., Chantler C. et al.* Haemolytic-uraemic syndrome: Analysis of prognostic features. *Arch. Dis. Child.* 1983. 58(2): 101-105.

65. *Verweyen H.M., Karch H., Brandis M. et al.* Entero-hemorrhagic *Escherichia coli* infections: following transmission routes. *Pediatr. Nephrol.* 2000. 14(1): 73-83.

66. *Walters M.D., Matthei I.U., Kay R. et al.* The polymorphonuclear leucocyte count in childhood haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1989. 3(2): 130-134.

Дата получения статьи: 02.09.2016

Дата принятия к печати: 15.11.2016