

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н.А. ЯРМУХАМЕДОВА, Ш.Ш. МУМИНОВА, Ш.О. МУМИНОВ

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

BOLALARDA UTKIR YUQUMLI ICHAK KASALLIKLARIDA GEMOLITIK-UREMIK SINDROM UZIGA XOS KECISHINING KLINIKA-LABARATORYASI

N.A. YARMUXAMEDOVA, Sh.Sh. MUMINOVA, Sh.O. MUMINOV

Samarqanq Davlat meditsina instituti, O'zbekiston Respublikasi, Samarqand

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN CHILDREN WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

N.A. YARMUXAMEDOVA, Sh.Sh. MUMINOVA, Sh.O. MUMINOV

Samarkand State Medical Institute, Republik of Uzbekistan, Samarkand

Ushbu muamoni tanlagan mavzuning dolzarbligi shundaki, gemolitik o'remik sindromi bu yosh bolalarda o'tkir buyrak etishmovchiligi eng keng tarqalgan sababi bo'lib, o'limga olib keladi. Bu kasallikda o'lim juda yuqori bo'lib qolmoqda (statistik malumotlariga kura 8% dan 30% gacha). Eng havsiz tomoni shundaki, kup hollarda, o'tkir va surunkali buyrak etishmovchiligiga olib kelishi ehtimoli katta. Ushbu maqolada Samarqand viloyat Yuqumli kasalliklar shifoxonasida davolanayotgan bemorlarning batafsil gemoltiko-uremik sindromi klinik va laboratoriya xususiyatlarini ta'rif berilgan.

Kalit so'zlar: *gemolitik o'remik sindromië, o'tkir ichak infeksiyalari, DVS sindromi , gemostaz, o'tkir ichak infeksiyalari.*

Relevance of the chosen research topic due to the fact that, to date hemolytic uremic syndrome remains the most common cause of acute renal failure in young children with acute diarrhea . Mortality in this disease remains very high, from 8 to 30%. In 1-2% of cases, acute renal failure, is not permitted and develop chronic renal failure. This article described in detail the clinical and laboratory characteristics of gemoltic uremic syndrome in children of patients with acute diarrhea receiving treatment in the Samarkand Fever Hospital.

Key words: *hemolytic uremic syndrome , an acute intestinal infection , DIC syndrome , hemostasis , acute intestinal infections.*

Актуальность выбранной темы исследования объясняется тем, что до настоящего времени гемолитико-уремический синдром (ГУС, Болезнь Гассера) остаётся наиболее частой причиной развития острой почечной недостаточности (ОПН) у детей раннего возраста. Летальность при этом заболевании остаётся очень высокой, от 8 до 30%. В 1-2% случаев ОПН не разрешается и развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН) Д.В. Зверев и соавт., 2007., Г.А. Маковецкая и соавторы 2007., NAPRTIS, 2005, 2006). ХПН может развиваться у 5% больных через 5-7 лет после разрешения ГУС и ещё у 10-15% больных через 10-15 лет. При этом до настоящего времени, механизм развития ГУС во многом остаётся неясным (З.М. Еникеева и соавт., 2006). Не существует общепринятого алгоритма лечения пациентов с данным заболеванием. Гемолитико-уремический синдром встречается и при выделении других возбудителей, приведших к развитию острой кишечной инфекции (ОКИ). И если различные штаммы шигелл, приводящие к развитию дизентерии, выделяют так называемый шигопо-

добный токсин, по своим свойствам очень близкий к веротоксину кишечной палочки, то другие грамотрицательные микроорганизмы не обладают способностью продуцировать данные токсины. Недостаточно изучены изменения в иммунном статусе, их связь с изменениями в гомеостазе. При этом, до настоящего времени, клинического течения ГУС во многом остаётся неясным и нет работ посвященных этой проблеме в Самаркандской области. Недостаточно изучены изменения гемограммы у пациентов с ГУС в нашем регионе. Сохраняющаяся при этом высокая летальность и определяет актуальность проблемы, особенно у детей с ОКИ в Самаркандской области.

Материалы и методы исследования: Материалом для исследования послужил ретроспективный анализ историй болезней больных, обратившихся в городскую клиническую инфекционную больницу № 1 города Самарканда. В соответствии с возрастом и исходам, пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа - погибшие дети до 1 года (4 пациентов), 2-я группа выжившие дети до 1 года (28 пациентов), 3-я группа – выжившие до 1 до 3

лет дети (10 пациентов), При этом было выявлено, отсутствие погибших детей с 1 года до 3-х лет. Всем детям было проведено исследование биохимических показателей. Было изучено содержание общего белка, мочевины, креатинина, уровни общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Также изучены показатели системы гемостаза и иммунной системы организма. С целью определения этиологической структуры ОКИ, у всех больных проводилось (бактериологическое исследование кала.

Результаты исследования: Для решения поставленных задач нами было обследовано 42 ребёнка, развивших ГУС. Начало заболевания было острым и характеризовалось повышением температуры у всех больных. Рвота была у 64,2% детей, причём в первой группе (погибшие пациенты), она присутствовала у всех. У 52,3% детей был гемоколит, у 14,2 % - стул энтеритного характера. Гемоколит чаще встречался у погибших пациентов в 75%, и у детей до 1 года в 80%. Среди других клинических симптомов наиболее часто отмечались такие, как снижение саливации - у 28,2% детей, бледность кожного покрова - у 47,6%, увеличение размеров печени - у 40,4 % детей. Явления токсикоза с эксикозом 1 степени выявлялась у 28,5%, а 2-ой степени были у 71,4% больных. Анализ клинической картины показал, что по началу заболевания клиническая картина у всех детей была очень похожа и характеризовалась всеми признаками кишечной инфекции. Однако у погибших детей более часто наблюдались такие симптомы как рвота и гемоколит, что служит проявлением тяжести общего токсикоза и местного процесса. Тем не менее, дети госпитализировались в инфекционные стационары, по месту жительства, только на $3,5 \pm 0,7$ сутки от момента заболевания. Анализ преморбидного фона у детей, развернувших клинику ГУС, показал, что наиболее часто встречались следующие изменения преморбидного фона: искусственное вскармливание у 47,6 % детей, гестоз у матери во время беременности в 21,2% и длительная гипербилирубинемия в периоде новорождённости - у 19,0% пациентов. При этом хотелось бы отметить тот факт, что у всех больных отмечалась анемия и 26,2% больных были паратрофики.

Анурия развивалась в среднем на $3,8 \pm 0,5$ сутки от момента заболевания у детей погибших с 1 года до 3 лет, на $4,8 \pm 0,7$ сутки у выживших детей с 1 года до 3-х лет и на $5,8 \pm 0,7$ сутки у пациентов старше 5-ти лет, то есть чем младше ребёнок, тем раньше у него выявлялось поражение почек. У детей 1-ой группы анурия развивалась, в среднем, на $3,8 \pm 0,5$ сутки с начала заболевания, 2-ой группы на $4,8 \pm 0,7$, 3-ей - на $5,8 \pm 0,7$ сутки.

Достоверных различий, в сроках развития анурии, нами отмечено не было. Несмотря на развитие анурии, больные переводились в ОРИТ только через 1,7-2,1 суток.

Клиника заболевания при поступлении пациентов в отделение отличалась от симптоматики в начальном периоде заболевания. Анурия присутствовала у 71,4% пациентов, у остальных была олигурия. На этом этапе заболевания наблюдались симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС). Неврологическая симптоматика представлена нарушениями сознания (возбуждение, вялость и сопор), а также развитием генерализованных судорог. Развитие вялости и сопора у пациентов, во всех группах, встречалось чаще возбуждения: 33,7% и 26,2% против 14,3%. Чаще судороги встречались у пациентов 1 группы, то есть впоследствии погибших детей. Наиболее часто встречались такие клинические симптомы, у пациентов всех групп, как бледность кожного покрова, увеличения размеров печени, рвота и гемоколит – 76,2%, 64,3%, 66,6% и 59,5% соответственно. Причём у детей 1 группы данные симптомы выявлялись чаще, чем в 2 и 3 группах. Таким образом, инфекционный токсикоз и азотемия клинически проявлялись поражением ЦНС, расстройством периферического кровообращения и местным поражением кишечника. Нарушения гомеостаза у больных ГУС затрагивали различные органы и системы. Анализ изменений биохимических показателей у детей с ГУС выявил гипопроотеинемия у всех больных, независимо от возраста и исхода заболевания. Это связано, с одной стороны, с нарушением белковосинтетической функцией печени, а с другой с повышенным потреблением белков в процессах активации свёртывающей противосвёртывающей системах крови. У всех больных наблюдалось повышение содержания АЛТ и АСТ в 1,5 -3 раза. При этом в большей степени повышалась АСТ, что заставляет думать о внепеченочном ее происхождении. Также у всех пациентов с ГУС выявлено повышение содержания мочевины, креатинина и гипонатриемия, что характерно для ОПН любого генеза. У детей старшей группы уровень креатинина и мочевины был даже выше, чем у детей до 3 лет. Однако они все выжили, что отражает хорошие компенсаторные возможности у старших детей. Для всех пациентов с ГУС, независимо от возраста и исхода характерна анемия, причём в мазках крови у 100% детей определялись "шлемовидные" и фрагментированные эритроциты. Это свидетельствует об изменениях эритроцитов при прохождении по изменённой капиллярной сети. Количество эритроцитов и гемоглобина было снижено по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$), как и тромбоцитов ($p < 0,05$). При этом

существенных различий между больными детьми различных групп не выявлено.

Изменения системы гемостаза у пациентов 1-ой группы характеризуются достоверным снижением количества тромбоцитов $p < 0,05$. Достоверно увеличено тромбиновое время (ТВ) $p < 0,05$, время свёртывания крови по Ли-Уайту $p < 0,05$. Снижение протромбинового индекса недостоверно. Данные изменения характерны для субкомпенсированной формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) - коагулопатии потребления с начинающейся генерализацией фибринолиза. Изменения системы гемостаза у пациентов 2-ой группы характеризуются достоверным снижением количества тромбоцитов, гемоглобина, эритроцитов $p < 0,05$. Достоверно увеличено тромбиновое время (ТВ) $p < 0,05$, время свёртывания крови по Ли-Уайту $p < 0,05$. Снижение протромбинового индекса недостоверно. Данные изменения характерны для субкомпенсированной формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) - коагулопатии потребления с начинающейся генерализацией фибринолиза. Определяется уменьшение количества эритроцитов $p < 0,05$, и снижение уровня гемоглобина $p < 0,05$.

Изменения системы гемостаза у пациентов 3-ей группы характеризуются достоверным снижением количества тромбоцитов $p < 0,05$. Достоверно увеличено время свёртывания крови по Ли-Уайту $p < 0,05$. Снижение протромбинового индекса и увеличение тромбинового время недостоверно. Данные изменения характерны для субкомпенсированной формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) - коагулопатии потребления без активации фибринолиза (ДВС- II). Определяется уменьшение количества эритроцитов $p < 0,05$, и снижение уровня гемоглобина $p < 0,05$.

Таким образом для пациентов с ГУС, независимо от возраста и исхода характерна анемия, причём в мазках крови у 100% детей определялись "шлемовидные" и фрагментированные эритроциты. Это свидетельствует об их изменениях эритроцитов при прохождении по изменённой капиллярной сети.

Иммунологическое исследование крови было проведено в остром периоде болезни у всех пациентов. Изменения в иммунном статусе, у погибших детей до 1 года представлены: лейкоцитозом ($p < 0,05$), нейтрофилёзом ($p < 0,02$), моноцитозом ($p < 0,02$), лимфопенией ($p < 0,05$). Отмечено достоверное снижение содержания лимфоцитов ($p < 0,05$). Таким образом, общими изменениями типичными для ГУС, независимо от возраста, являются следующие: в общем анализе крови - лейкоцитоз, нейтрофилёз, моноцитоз. Лимфопе-

ния наблюдается только у детей до 1-го года и старше 5-ти лет.

Этиология кишечной инфекции подтверждена у 14 больных детей. Пациентов с острыми кишечными инфекциями, вызванными патогенными эшерихиями, оказалось - 3, шигеллами - 4, сальмонеллами - 1, представители условно-патогенных микроорганизмов выделены у 6, из них, протей - у 3, клебсиеллы - у 1, цитробактер - у 1, энтеробактер - у 1.

Таким образом, выделенные возбудители составили 33,3% от числа всех обследований. Все обнаруженные микроорганизмы являются Грамм-отрицательными. Объединяющей их характеристикой является свойство, при своей гибели выделять эндотоксины, которые входят в состав клеточной стенки бактерий и представляют собой белково - липополисахаридный (ЛПС) комплекс.

Учитывая, что все спорадические случаи ГУС в наших наблюдениях были вызваны бактериями кишечной группы, то есть, грамотрицательными возбудителями, можно предположить, что основным действующим антигеном был именно ЛПС.

Анализ проводимой антибактериальной терапии показал высокий удельный вес детей, которые до развития ОПН получали бактерицидные, а особенно нефротоксичные антибиотики. Это говорит о том, что к назначению данной группы антибактериальных средств, при ОКИ у детей младшего возраста, нужно подходить с осторожностью, а нефротоксичные, особенно аминогликозиды, пациентам до 3-х лет противопоказаны.

Пациенты, получавшие кортикостероидные гормоны, в большинстве погибли, что может говорить об их неэффективности, на фоне уже развившейся ОПН. Нами выявлена тенденция к гиперкоагуляции и более высокий уровень азотемии у пациентов, получавших гормоны. Известно, что кортикостероидная терапия усиливает гиперкоагуляцию и блокирует "очистительную" функцию ретикулоэндотелиальной системы.

Таким образом, анализ литературных данных и собственных исследований позволяет сделать вывод о том, что ГУС - это синдром, возникающий, преимущественно у детей первых 3-х лет жизни, на фоне острой кишечной инфекции, вызванной различной грамм-отрицательной флорой. У всех детей с данной патологией имелся изменённый преморбидный фон, наиболее часто обусловленный длительной гипербилирубинемией новорождённых и искусственное вскармливание. Патоморфологической сутью ГУС является тромботическая микроангиопатия, с поражением различных органов и систем, но преимущественно почек. Пусковым механизмом служит ЛПС,

которые вызывают нарушение целостности эндотелиальной выстилки микроциркуляторного русла, с последующим запуском свёртывающей-противосвёртывающей системы крови, истощением факторов противосвёртывающей системы, тромбозом микроциркуляторного русла и постгипоксическим повреждением различных органов и тканей, но преимущественно почек.

Выводы:

1. Причиной ГУС у детей раннего возраста является острая кишечная инфекция, которая имела место у 100% заболевших детей. Среди выделенных возбудителей в 100% случаях наблюдалась разнообразная грамм-отрицательная флора. Факторами риска по развитию ГУС являются: возраст до 3-х лет, изменённый преморбидный фон у 100% детей и проявляющийся наличием искусственного вскармливания - у 47,6% пациентов, длительная гипербилирубинемия в периоде новорождённости – 19,0%, анемия у 100% и паратрофия – 26,2% . Провоцирующим фактором развития ГУС является назначение бактерицидных, а особенно нефротоксичных антибиотиков пациентам с отягощённым преморбидным фоном.

2. Особенности клинической картины ГУС у детей является наличие лихорадки - у 100%, гемоколита - у 61,9%, рвоты - у 64,2%, снижение саливации - у 28,5%, увеличение печени - у 40,4%, бледности кожных покровов - у 47,6%.

3. Нарушение биохимического гомеостаза у больных с ГУС в остром периоде, проявлялись повышением уровня мочевины в периферической крови в 4-6 раз, креатинина в 6-9 раз, снижением белка на 20-30%, повышением уровня трансаминаз в 2-3 раза. Изменения в системе гемостаза характеризовались синдромом диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови - коагулопатии потребления с начинающейся генерализацией фибринолиза. При исследовании реакций иммунной системы выявлено, что общими изменениями типичными для ГУС, независимо от возраста, являются следующие: в общем анализе крови - лейкоцитоз, нейтрофилёз, моноцитоз.

4. При выборе антибактериальной терапии ОКИ у детей первых 3-х лет жизни, с отягощённым преморбидным фоном, следует отдавать предпочтение бактериостатическим и полностью исключать нефротоксичные антибиотики. Кортикостероиды при лечении ГУС неэффективны, а при развитии ОПН противопоказаны.

Литература:

1. Борисова О.В. ближайшие и отдаленные исходы гемолитико-уремического синдрома у детей (клинико-функциональное исследование). Диссертация кандидата медицинских наук Самара. - 2000. - С. 23.
2. Данченко С.В., Лоскутова С.А. Этиологические факторы острой почечной недостаточности у детей // Сборник тезисов V Российского конгресса по детской нефрологии. Воронеж. 2006. - С. 62- 63. .
3. Демин В.Д., Лекции по педиатрии // Москва. « Медицина». 2006. - С. 310.
4. Долецкий А.С., Зверев Д.В., Авдеева О.Н., Музуров А.Л. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности у детей // Анестезиология и реаниматология. Москва. 2000. - С. 66-70.
5. Еникеева З.М., Хасанова А.Ш., Минибаева Г.Ф. Отдаленный катамнез детей, перенесших гемолитико-уремический синдром // Сборник тезисов V Российского конгресса по детской нефрологии. Воронеж. 2006. С. 74 -75.

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ГЕМОЛИТИКО-
УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С
ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Н.А. ЯРМУХАМЕДОВА, Ш.Ш. МУМИНОВА,
Ш.О. МУМИНОВ

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

В данной статье подробно описано клинико-лабораторная характеристика гемолитико - уремического синдрома у больных детей получивших лечение в Самаркандской городской клинической инфекционной больнице. Анализ преморбидного фона у детей, развернувших клинику ГУС, показал, что наиболее часто встречались следующие изменения преморбидного фона: искусственное вскармливание у 47,6 % детей, гестоз у матери во время беременности в 21,2% и длительная гипербилирубинемия в периоде новорождённости - у 19,0% пациентов. При исследовании реакций иммунной системы выявлено, что общими изменениями типичными для ГУС, независимо от возраста, являются следующие: в общем анализе крови - лейкоцитоз, нейтрофилёз, моноцитоз.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, острая кишечная инфекция, ДВС - синдром, гемостаз, острые кишечные инфекции.