



З.М. Еникеева¹, Э.Н. Ахмадеева¹, Р.Ф. Агзамова²

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ

¹Башкирский государственный медицинский университет
Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

²Республиканская детская клиническая больница
Россия, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. E-mail: agzamovarezida@mail.ru.

Цель: оценка особенностей клинического течения и осложнений геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей при различной степени тяжести острого повреждения почек.

Материалы и методы: Обследованы 220 детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Проведена комплексная оценка функционального состояния почек с применением клинико-лабораторных методов исследования.

Результаты: Установлены особенности клинического проявления заболевания в различные периоды течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, развитие острого повреждения почек тяжелой степени у 24,5%, среднетяжелой - у 40%, легкой степени - у 35,5%, возможность возникновения угрожаемых для жизни осложнений у детей в олигоанурической стадии острого повреждения почек тяжелой степени.

Выводы: ГЛПС у детей имеет циклическое течение, осложняется развитием острого повреждения почек к концу лихорадочного периода. Развитие инфекционно-токсического шока, ДВС-синдрома, отека головного мозга с дислокационным синдромом могут привести к летальному исходу.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, дети, клиника, осложнения.

Z.M. Enikeeva¹, E.N. Akhmadeeva¹, R.F. Agzamova²

CLINICAL COURSE, COMPLICATIONS OF THE HEMORRHAGIC FEVER IN CHILDREN WITH RENAL SYNDROME

¹Bashkir State Medical University
3 Lenin Street, Ufa 450000, Russia.

²Republican Children's Clinical Hospital
98 Stepana Kuvyukina st., Ufa, 450106, Russia. E-mail: agzamovarezida@mail.ru

Purpose: evaluation of the peculiarities of clinical course and complications of hemorrhagic fever with renal syndrome in children with various degrees of severity of acute renal injury.

Materials and Methods: 220 children with hemorrhagic fever with renal syndrome were examined. The complex estimation of renal functions with using clinical and laboratory methods was made.

Results: The peculiarities of the clinical manifestation of the disease in various periods of a course of hemorrhagic fever with renal syndrome, development of acute renal injury: severe in 24.5%, moderate in 40%, mild in 35.5%, the possibility of life-threatening complications in children in oligo-anuricheskoy phase of severe acute kidney injury were established.

Summary: Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in children has a cyclic clinical course, complicated by the development of acute kidney injury by the end of the feverish period. The development of infectious-toxic shock, disseminated intravascular coagulation (DIC), cerebral edema with dislocation syndrome can lead to fatal outcome.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, children, clinic, complications.



Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) - инфекционное заболевание вирусной этиологии, распространенное в различных районах земного шара. Республика Башкортостан относится к одному из наиболее активных эндемических очагов инфекции, занимает первое место по заболеваемости ГЛПС в России [1]. Ежегодно в Республике Башкортостан заболевают в среднем до 2500 человек, среди которых 36% составляют дети [2]. По мнению Н.А. Забродина и соавт. [3], наиболее поражаемый геморрагической лихорадкой с почечным синдромом возраст - 20-49 лет. Дети в возрасте до 14 лет в эпидемиологический процесс вовлекаются неактивно, на их долю приходится 4,1% от общего числа заболевших. Течение ГЛПС отличается возникновением значительных эпидемических вспышек, тяжестью клинического течения с опасными для жизни осложнениями, связанными с почечной патологией, такими как инфекционно-токсический шок, геморрагический синдром [4]. У детей одним из тяжелых осложнений ГЛПС является развитие острой почечной недостаточности [5].

Цель исследования - оценка особенностей клинического течения и осложнений геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей при различной степени тяжести острого повреждения почек.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 220 детей в возрасте 3-18 лет с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Диагноз был верифицирован на основании эпидемиологического анамнеза, периодичности течения болезни, сопровождающейся поражением почек, и лабораторного подтверждения определением нарастания титра Ig G в парных сыворотках больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) или методом флюоресцирующих антител (МФА) при нарастании титра специфических антител в 4 и более раз. Группу сравнения составили 50 детей с острым гломерулонефритом, осложненным почечной недостаточностью острого периода. Лабораторные исследования включали повторные анализы мочи, клинический и биохимический анализы крови (аппарат Olympus AU 400). Состояние гемостаза исследовали на коагулометре STA Compact. Клубочковую фильтрацию почек оценивали по показателям клиренса эндогенного креатинина или пробы Шварца, концентрационную функцию почек - по результатам относительной плотности мочи в пробе Зимницкого. Инструментальные исследования включали ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и органов брюшной полости, доплерографию почек (ESAOTE Mylab 70), электрокардиографию YE mac «1200, ST», показания эхокардиографии (ЕКО-7 «Medicon»), фиброэзофагогастродуоденоскопию (Olympus Giv N180). Степень тяжести острого повреждения почек (ОПП) у детей с ГЛПС оценивалась согласно практическим клиническим рекомендациям KDIGO в соответствии с критериями RIFLE и AKIN [6,7]: I стадия ОПП - повышение уровня креатинина сыворотки крови по сравнению с исходными показателями в 1,5-1,9 раза (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 - повышение содержания 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 - показатели кре-

атинина сыворотки крови выше исходного в 3 раза (или выше 353 мкмоль/л), объем выделяемой мочи в течение 24 часов - менее 0,3 мл/кг/час, или анурия более 12 часов. Результаты исследования были обработаны с применением стандартного пакета программы STATISTICA version 6.0 (США). Определялись основные вероятностные показатели: среднее квадратическое отклонение, доверительный интервал по критерию Стьюдента, коэффициенты корреляции между основными параметрами.

Результаты

Большинство детей были госпитализированы к концу лихорадочного периода с симптомами нарастающей почечной недостаточности: 15 (6,8%) с предположительным диагнозом: острый гломерулонефрит, 205 (93,2%) с диагнозом ГЛПС. Наиболее частыми симптомами являлись боли в животе, поясничной области, многократная рвота, снижение диуреза. Изменения в анализах мочи проявлялись протеинурией (1,0 - 5,5 г/л), гематурией (эритроциты в большом количестве). Острое повреждение почек (ОПП) у 54 (24,5%) из 220 детей было расценено как тяжелая степень, у 88 (40 %) - средне-тяжелая, у 78 (35,5%) - легкая. Лихорадочный период заболевания при легкой степени ОПП у детей с ГЛПС продолжался в течение $3,1 \pm 0,5$ суток. К концу лихорадочного периода наблюдалось появление болей в животе и поясничной области, рвоты до 1-2 раз в день, сухость кожных покровов и слизистых. Геморрагический синдром отмечался у 5 (6,4%) детей в виде петехиальных высыпаний на коже, у 2 (2,6%) - носового кровотечения. Наблюдалось статистически достоверное снижение количества тромбоцитов ($p < 0,001$), по сравнению с показателями детей контрольной группы (табл.1), однако в гемостазиограмме сохранялись резко выраженные признаки гиперкоагуляции (табл. 2).

При среднетяжелой степени ОПП длительность лихорадочного периода была более продолжительной ($4,5 \pm 0,4$ суток), чем у детей с легкой степенью ($p > 0,05$). К концу лихорадочного периода у детей наблюдалось ухудшение состояния, проявлявшееся сильными болями в животе и поясничной области, многократной рвотой, головными болями, петехиальными высыпаниями на верхней трети грудной клетки, единичными экхимозами на коже, гиперемией щек, сухостью кожных покровов и слизистых. У 5 (5,7%) детей отмечались кровоизлияния в склеру глаз, у 83 (94,3%) - инъекция сосудов склер. Количество тромбоцитов было снижено. Олигурия сохранялась в течение 2-3 суток, суточный объем мочи составлял 250 ± 15 мл, анурия наблюдалась в течение 12-24 часов. Склонность к гипотонии отмечалась у 13 (14,8%) больных. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись брадиаритмией у 18 (20,4%) детей. Уровень мочевины и креатинина статистически достоверно превышал их уровень у здоровых детей ($p < 0,001$). У детей с тяжелой степенью ОПП средняя длительность лихорадочного периода составляла $7,8 \pm 0,7$ суток, у отдельных больных продолжалась 9-10 суток, температура тела доходила до $40,8$ °С. В период снижения температуры отмечались нарастание симптомов интоксикации, усиление головных и мышечных болей, появление многократной рвоты, сильных болей в животе, симулирующих картину острого живота (у 7, 12,7%). Нарушение сознания (сопор) наблюдалось у 6 (10,9%) детей. У 5 (9,09%) из 54 детей с тяжелой степенью



Таблица 1

Средние показатели тромбоцитов ($10^9/л$) в крови у детей с ГЛПС

Период болезни	Степень тяжести ОПП			Контрольная группа n=50
	Тяжелая n=54	Средне-тяжелая n=88	Легкая n=78	
Лихорадочный	407 ± 3,1***	428 ± 7,3***	455 ± 10,2***	305 ± 13,81
Олигоанурический	170 ± 10,4***	195 ± 8,1***	202 ± 15,1***	
Полиурический	285 ± 21,5	290 ± 13,4	295 ± 12,7	

Сравнение показателей тромбоцитов в крови в различные периоды заболевания с показателями детей контрольной группы: *** p < 0,001

Гипотония наблюдалась у 5 (6,4%) детей с легкой степенью ОПП, снижение суточного диуреза (320±20 мл) у 100%, у 6 (7,7%) из них – анурия в течение 8-15 часов.

Таблица 2

Средние показатели гемостазиограммы у детей с ГЛПС в начале олигоанурического периода

Показатели	Степень тяжести ОПП			Контрольная группа n=50
	Тяжелая, n=54	Средне-тяжелая, n=88	Легкая, n=78	
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 детей с ГЛПС и контрольной группы: *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05

Уровень мочевины и креатинина статистически достоверно (p < 0,001) превышал показатели детей контрольной группы, был ниже их показателей у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью ОПП (табл. 3).

Таблица 3

Гематологические показатели (M±m) у детей с ГЛПС в олигоанурической стадии острого повреждения почек

Показатели	Степень тяжести ОПП (n=220)			Контрольная группа (n=50)
	Тяжелая (n=54)	Среднетяжелая (n=88)	Легкая (n=78)	
Мочевина, ммоль/л	35 ± 0,78***	23 ± 0,23***	14,8±0,5***	5,41± 0,34
Креатинин мкмоль/л	587 ± 5,25***	326 ± 4,13***	213±3,21***	78,5± 5,38
Калий ммоль/л	3,58 ± 0,27**	4,45± 0,27	5,3 ± 0,27*	4,72 ± 0,27
Натрий ммоль/л	128,3 ± 3,21*	134,5 ± 3,6	136,7 ± 4,5	139,3 ± 3,11

Сравнение гематологических показателей детей с ГЛПС и контрольной группы: *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05



ОПП развился инфекционно-токсический шок, у одного (1,8%) - подкапсульный разрыв почки. Геморрагический синдром наряду с кожными геморрагиями (петехии, экхимозы), проявлялся обильными кровоизлияниями в склеру глаз - у 9 (16,4%), носовыми кровотечениями - у 10 (18,2%), гематомой в верхней трети бедра - у 3 (5,4%) детей. В начале периода олигоанурии отмечались признаки гиперкоагуляции, а на 3-4 день от начала анурии уровень фибриногена ($2,1 \pm 0,2$ г/л) и протромбинового комплекса ($82,5 \pm 0,27\%$) снижался с нарастанием показателей растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) - $7,2 \pm 0,23$ г/л и активированного времени рекальцификации (ABP) - $65,8 \pm 1,17$ сек. Анурия продолжалась в течение 3-5 суток. Проявления ОПП у детей с ГЛПС отличались от острого гломерулонефрита быстрым нарастанием показателей мочевины (с почасовым приростом более $0,5-1,5$ ммоль/л), креатинина более 5-10 мкмоль/л. час. Уровень мочевины у отдельных больных достигал $45,8 \pm 2,6$ ммоль/л, креатинина - 875 ± 7 мкмоль/л. У большинства детей с ГЛПС и острым повреждением почек тяжелой степени (89,1%) отмечалось снижение уровня калия сыворотки крови до $2,58 \pm 0,27$ ммоль/л и склонность к гипонатриемии ($128,3 \pm 3,21$ ммоль/л). Имелась тесная обратная корреляция уровня калия и натрия сыворотки крови с частотой рвоты ($r = -0,57$ и $r = -0,46$ соответственно). Небольшие отеки выявлялись у 7 (12,7%). повышении АД - у 5 (9,1%), склонность к гипотонии - у 43 (78,2%), изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись в виде бради- или тахикардии у всех детей.

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

Длительность полиурического периода составила при легкой степени ОПП - $13 \pm 1,5$, при среднетяжелой - $17 \pm 2,5$, при тяжелой степени - 21 ± 2 дня. Максимальное количество мочи в период полиурии достигало при легкой степени ОПП - $3,75 \pm 0,25$ л. средне-тяжелой - $4,25 \pm 0,15$ л., тяжелой степени - $6,75 \pm 0,25$ л. У отдельных больных с ОПП тяжелой степени суточный диурез составлял $8,5 \pm 0,5$ л. В начале периода полиурии сохранялись повышенные показатели мочевины (в пределах 9-18 ммоль/л) и креатинина ($95-205$ мкмоль/л) сыворотки крови. Наиболее высокие показатели мочевины и креатинина отмечались у больных с тяжелой степенью ОПП. Нормализация показателей мочевины наступила при легкой степени ОПП - на 3-6 день, при среднетяжелой степени - на 7-8 день, при тяжелой - на 9-10 день от начала полиурии. В стадии полиурии у большинства детей с ГЛПС отмечалось уменьшение частоты и интенсивности болей в животе, прекращение рвоты, лишь у 37 (1,6%) из 220 детей сохранялись боли в эпигастриальной области. При ФЭГДС у 19 (51,3%) из 37 детей был обнаружен эрозивный гастрит, фолликулярный бульбит, у 18 (48,7%) детей - катаральные изменения слизистой оболочки желудка. Одной из особенностей ГЛПС у детей являлось сохранение ускоренной СОЭ в течение длительного периода. У детей с легкой степенью ОПП СОЭ нормализовалось через 2-3 недели от начала полиурии, при среднетяжелой степе-

ни - через 1-2 месяца, при тяжелой степени - через 3-4 месяца. У 16,6% больных с тяжелой степенью ОПП нормализация СОЭ наступила лишь через 6 месяцев. На фоне полиурии наблюдалась нормализация мочевого осадка у большинства детей. Однако у 22,4% детей со среднетяжелой и у 52,3% с тяжелой степенью ОПП выявлялась микропротеинурия ($0,066 - 0,99$ г/л), гематурия ($25-50$ μ /л), повышенная экскреция солей.

Обсуждение

Полученные результаты исследования 220 госпитализированных детей свидетельствуют, что ГЛПС протекает циклично, нередко осложняется острым повреждением почек. Ухудшение состояния ребенка наступает к концу лихорадочного периода, параллельно со снижением температуры, появляются боли в животе, поясничной области, многократная рвота, головные боли, нарастают симптомы интоксикации, снижение диуреза, поражение почек. Степень тяжести ОПП с ГЛПС (легкая у 35,5%, среднетяжелая - у 40%, тяжелая - 24,5%) отличается выраженностью клинических проявлений (общинтоксикационный, геморрагический, болевой, диспептический), изменениями лабораторных показателей (повышение уровня мочевины, креатинина крови, дизэлектrolитемия), продолжительностью различных периодов заболевания - лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный. У детей с тяжелой степенью ОПП в олигоанурическом периоде тяжелые осложнения, проявляющиеся в виде инфекционно-токсического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), отека головного мозга, дислокационного синдрома, полиорганной недостаточности, могут явиться причиной летального исхода. Летальность среди наблюдаемых нами больных с ГЛПС составила 1,36%. Причинами летальности явились инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, отек головного мозга с дислокационным синдромом, полиорганная недостаточность. Развитие геморрагического синдрома в олигоанурическом периоде у больных ГЛПС связано с тромбоцитопенией и нарушением состояния гемокоагуляции. У больных с тяжелой степенью ОПП нередко наблюдается развитие ДВС-синдрома, о чем свидетельствуют тромбоцитопения, изменения гемостазиограммы, проявляющиеся гиперкоагуляцией в начале периода олигурии, с переходом в стадию гипокоагуляции и повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов на 3-4 день от начала олигоанурического периода.

Длительность восстановительного периода зависит от степени тяжести острого повреждения почек. Сохранение ускоренной СОЭ и изменений в анализах мочи свидетельствует об активности почечного процесса. Л.Т. Пименов с соавт. [8] 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. При сохранении болевого абдоминального синдрома у реконвалесцентов ГЛПС необходимо проведение ФЭГДС для уточнения характера изменений слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки и назначения реабилитационных мероприятий.



Выводы

ГЛПС у детей имеет циклическое течение, осложняется развитием острого повреждения почек к концу лихорадочного периода

Тяжелые осложнения у детей с ГЛПС возникают в олигоанурическом периоде, проявляются общесистемными, геморрагическими синдромами. Развитие

инфекционно-токсического шока, ДВС-синдрома, отека головного мозга с дислокационным синдромом могут привести к летальному исходу.

В связи с длительным восстановительным периодом после острого повреждения почек требуется длительное диспансерное наблюдение за реконвалесцентами ГЛПС с проведением реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загидуллин И.М., Загидуллин Ш.З., Ожгихин С.Н. [и др.] Некоторые эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Башкортостан // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник научных трудов. – Уфа, 2010. – С. 133-135.
2. Авзалетдинова А.Р. Эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в г. Уфе // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Уфа, 2006. – С. 157-160.
3. Забродин Н.А., Горева Е.С., Санников В.П. [и др.] Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Удмуртской Республике, история изучения, эпидемиология и профилактика // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Уфа, 2006. – С. 33-39.
4. Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Уфа, 2006. – С. 4-14.
5. Галиева Г.М., Еникеева З.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан // Здравоохранение и социальное развитие Башкортостана. – 2009. – Спецвыпуск. – С. 87-89.
6. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии // Клиническая нефрология. – 2009. – №1. – С. 11-15.
7. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis // Crit Care. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. R73.
8. Пименов Л.Т., Дударев М.В., Васильев М.Ю. Возможности формирования хронической болезни почек в исходе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 63-65.

ПОСТУПИЛА: 15.03.2013