

М.І. Бураковський

ГЕМОЛІТИКО-УРЕМІЧНИЙ СИНДРОМ ДІТЕЙ

Медсанчастина Могилівського МВО «Хімволокно» (Білорусь)

Зараз гемолітико-уремічний синдром (ГУС, синдром Гассера) є однією з основних причин летальних вислідів у дітей з діареєю. Існуючі статистичні дані про цю нозологічну форму не відображають істинної картини. Нерідко навіть при типовій, класичній формі захворювання діагноз ГУС не формулюється лікарями-лікувальниками (а при несприятливому висліді – і патологоанатомами) як основний. Звичайною «маскою» ГУС у цих випадках служить діагноз «ГКІ, ускладнена гострою нирковою недостатністю», «ГКІ, ускладнена ГУС» і тому подібні.

I. Визначення і класифікація ГУС

Термін «гемолітико-уремічний синдром» об'єднує групу захворювань, у клінічній картині яких у тій чи іншій мірі виявляється характерна тріада: гостра ниркова недостатність, гемолітична анемія і тромбоцитопенія.

У дітей розвиток ГУС у більшості випадків пов'язаний з попередньою діареєю – так званий «постдіарейний», «типовий», або «класичний», ГУС. В англійській медичній літературі він звичайно позначається як «*diarrhea-associated HUS*» або «*D+HUS*». Значно рідше трапляються в дітей атипівні форми ГУС, що розвиваються без попередньої діареї («*nondiarrheal HUS*», «*D-HUS*»). До них належать поствакцинні, медикаментозні, трансплантаційні, постінфекційні (*S. pneumoniae*, *A. hydrophillia*), а також генетично зумовлені (сімейні) і змішані варіанти цього захворювання.

Використання у педіатричній літературі та практиці терміну «гемолітико-уремічний синдром» (ГУС, *HUS*) без будь-яких доповнень звичайно позначає саме постдіарейний ГУС, до якого і належить усе викладене нижче.

II. Етіологія і патофізіологія ГУС. Фактори ризику

Захворювання ендемічне для Північної і Південної Америки (США, Аргентина), Південної Африки, Європи (Нідерланди, Фінляндія, Німеччина, Великобританія, Білорусь, Росія та ін.). Середньорічний рівень захворюваності коливається від 0,2 до 3,4 випадку ГУС на 100 тис. дітей.

За іноземними даними, у більшості випадків (60-80 %) розвиток цього захворювання в дітей

пов'язаний з діареєю, спричиненою *E. coli* серотипу O157:H7, які продукують веротоксин (*V.TEC* O157). Описано епідемії ГУС, пов'язані з цим різновидом кишкової палички (Японія). Чинниками передачі колі-інфекції служать сире молоко, питна вода, немиті овочі і фрукти, м'ясні продукти, які достатньою мірою не були оброблені термічно. У Великобританії 30-50 % усіх дітей з діареєю, викликанію *V.TEC* O157, госпіталізуються й у 3-7 % з них надалі розвивається ГУС. На жаль, у нашій країні бактеріологічне і серологічне обстеження дітей з діареєю на *V.TEC* O157 проводиться епізодично, тому достовірні статистичні дані відсутні.

Заслугує особливої уваги опублікована в липні 2000 р. в США інформація, згідно з якою застосування антибіотиків (амоксцилін, цефалоспоринони, триметоприм-сульфаметоксазол) у лікуванні кишкової інфекції, спричиненої *V.TEC* O157, значно підвищує ризик розвитку ГУС у цих дітей. Слід відзначити, що розвиток ГУС не пов'язаний з нефротоксичним ефектом деяких антибіотиків, які використовуються при лікуванні діарей (аміноглікозиди).

Значно рідше розвитку ГУС передують діарея, пов'язана з *Shigella dysenteriae* (тип 1) і *E. coli* O111.

Патогенез ГУС вивчений недостатньо. Передбачається, що в його основі лежить пошкодження ендотеліальних клітин як самим веротоксином, так і утвореними ним імунними комплексами.

Це призводить до розвитку локального (насамперед – ниркового), а потім і дисемінованого внутрішньосудинного згортання, тромбоцитопенії, відкладення фібрину в судинах ниркових клубочків із зниженням швидкості клубочкової фільтрації і зменшенням перфузії ниркових канальців з їх повторною дисфункцією і некрозом.

Причини типової для ГУС мікроангіопатії не зовсім ясні, але вона, безсумнівно, бере участь у розвитку анемії і багато в чому визначає ступінь ураження інших органів (мозок, печінка, серце, легені).

Сиановити великий інтерес факт зниження продукції простагліцину ендотеліальними клітинами, виявлений у деяких хворих на ГУС, і, що ще

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

важливіше – у членів їх сімей. Простациклін є ендogenousним інгібітором агрегації тромбоцитів. Не виключено, що в деяких людей є генетичний дефект, що може призвести до розвитку ГУС, якщо етіологічний чинник спричиняє ушкодження судин.

За розподілом в різних вікових групах ГУС є хворобою молодшого дитячого віку (до 5 р.). Найбільше «небезпечний» вік варіює в різних країнах і регіонах від 7 до 24 міс. У Могилівській області, наприклад, середній вік захворілих у 1995-2003 рр. дітей складав 14,7 міс. (із коливаннями від 6 до 40 міс.).

На нашу думку, для розвитку ГУС імунна система дитини повинна бути достатньо сформована. Побічно це підтверджується тим фактом, що в дітей із вираженою гіпотрофією, синдромом мальабсорбції, хворобою Дауна, тяжкими уродженими пороками, імунодефіцитом (так звані «діти, що часто хворіють»), а також у дітей перших місяців життя ГУС не зустрічається. Всі хворі до розвитку ГУС дуже схожі один на одного – це здорові, міцні діти з благополучних сімей (якісне медичне спостереження, гарний догляд, повноцінне харчування), нерідко – із невеличкою надлишковою вагою, і більш 50 % із них раніше (до продрому ГУС) нічим не хворіли.

III. Клінічна картина ГУС

Розвиток ГУС можна розділити на два періоди: продромальний (діарейний) і гостру фазу захворювання. Перший передує другому в середньому на 3-5 днів.

Клінічна симптоматика продромального періоду ГУС відповідає клініці гострої кишкової інфекції (частіше – середньотяжкій формі, рідше – легкій або тяжкій). У дитини підвищується температура до 37,5-38,5 °С (рідко вище), з'являється блювота (частіше одноразова) і починається діарея. Виразність діареї звичайно помірна (5-7 разів за добу), вона не має тенденції до наростання.

Домішки крові в калі (за даними копрограми) відзначаються більш ніж у 70 % хворих, але візуально ознаки гемоколіту фіксуються значно рідше, особливо на початку продрому.

Загальний стан дитини значно не страждає, втрати рідини з випороженнями і блювотою невеликі і часто компенсуються шляхом оральної регідратації, без инфузії. За нашими даними, більш 50 % цих дітей лікуються вдома (або батьками, або дільничним педіатром). Більш того, до 2-4-го дня хвороби стан дитини нерідко навіть поліпшується (нормалізується температура, зменшується або припиняється діарея). Але тривалість

цього мнімого поліпшення невелика, звичайно декілька годин, і відразу за ним починається катастрофічний розвиток гострої фази ГУС.

Під час її виявляється і бурхливо прогресує протягом 2-3 днів уся триада ГУС: анемія, тромбоцитопенія, порушення функції нирок. З'являються блювота, блідість шкірних покривів, пастозність шкіри і підшкірної клітковини, знижується добовий діурез аж до повного його припинення, підвищується рівень сечовини і креатиніну в крові, знижується рівень загального білка й альбумінів. У 20 % хворих відзначаються симптоми ураження ЦНС (адінамія, порушення свідомості, судомні напади, геміпарези).

Характеризуючи гемолітичну анемію при ГУС, слід зазначити, що в гострій фазі захворювання рівень гемоглобіну падає дуже швидко: протягом 1-2 діб він знижується з 130-140 до 70-80 г/л, а іноді і нижче – до 40 г/л. Проте вираженого підвищення рівня білірубіну в крові при цьому не спостерігається (звичайно його рівень не перевищує 30 мкмоль/л), а іноді він і зовсім залишається нормальним. Це дозволяє припустити й інші механізми розвитку анемії при ГУС, крім гемоліза еритроцитів.

Тромбоцитопенія і ДВЗ-синдром супроводжуються відповідними змінами гемостазиограми (збільшення часу кровотечі, часу згортання, зменшення протромбінового індексу, поява продуктів деградації фібрину і фібриногену й ін.). Можливі кровоточивість слизових, місць ін'єкцій, домішки крові в блювотних масах, макрогематурія, домішки свіжої крові у випороженнях.

Після перших трьох діб гострої фази ГУС основна роль у подальшому перебігу хвороби належить гострій нирковій недостатності (ГНН) із добре відомими її стадіями (олігоануричною, поліуричною), ускладненнями і наслідками. За ступенем виразності і тривалості ниркових порушень виділяють легку форму ГУС (повної анурії не настає або її тривалість менше 1 доби) і тяжку форму (тривалість анурії в середньому 6-7 днів, але іноді і до декількох тижнів). Олігурія більше 14 діб або анурія більше 7 діб спостерігається в 25-30 % хворих.

IV. Ускладнення і віддалені наслідки ГУС

Летальність при ГУС складає 5-7 % (США, країни Західної Європи). Проте серйозні наслідки у вигляді хронічної ниркової недостатності, мозкових крововиливів реєструються також не менше ніж у 5 % хворих, що перенесли ГУС. У віддаленому періоді гіпертонія, що потребує застосування гіпотензивних засобів, розвивається в 5-7 % хворих. Біля 30 % дітей протягом тривалого часу

(декількох років) мають протеїнурію й азотемію і стільки ж – знижений рівень гломерулярної фільтрації нирок. У 12-15 % дітей реєструється поєднання цих ознак ниркової дисфункції.

У Білорусі, на жаль, летальність значно вище, а віддалені наслідки – гірше. Причиною тому є невчасна діагностика ГУС, пізні надходження дітей у відділення діалізу і невикористання методу перитонеального діалізу для лікування ГУС.

V. Критерії ранньої діагностики ГУС

Архиважливим для завершення захворювання є своєчасне виявлення ранніх ознак ГУС у дитини з діареєю. Оскільки принципи лікування ГЛІ і ГУС дуже різні, то недооцінка симптомів ГУС надзвичайно небезпечна. Відомі випадки, коли розвиток ГУС і пов'язане з ним погіршення стану хворого (блідість, млявість, блювота, олігурія) розцінювалися лікуючими лікарями як наростання «кишкового токсикозу з ексикозом» із збільшенням обсягів інфузійної терапії і фатальними наслідками.

Вік хворого. При появі діареї у дитини віком від 6 місяців до 5 років (особливо у віці 1-3 роки і тим більше – у тих, хто раніше не хворів) лікар повинний завжди враховувати можливість розвитку ГУС

Зміни в загальному аналізі сечі (протеїнурія, гематурія, ніктурія). Це рання ознака! Звичайно вона з'являється ще до помітного зниження добового діурезу навіть при ретельному контролі за останнім (відділення інтенсивної терапії). Проте слід зазначити, що якщо дитина з діарейним синдромом ГУС надходить у стаціонар у перші дні синдрому, то його аналіз сечі в день надходження може бути ще цілком нормальним. На нашу думку, усім дітям із групи ризику (1-3 роки), що лікуються з приводу діареї в стаціонарі, доцільно повторювати загальний аналіз сечі на 3-4-у добу.

Також необхідно звернути увагу, що помірна протеїнурія (до 0,2 г/л), лейкоцитурія (1-3 у поле зору) і еритроцитурія (1-3 у поле зору) нерідко реєструються і при «звичайних» інфекційних діареях у дітей. При розвитку ГУС рівень білка в сечі збільшується до 0,5-2 г/л і вище, число лейкоцитів і, особливо, еритроцитів у сечі так само різко зростає.

Зміни в загальному аналізі крові (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, поява токсичної зернистості нейтрофілів, збільшення ШОЕ). Вже в перші години гострої фази ГУС виразність цих змін значно перевищує таку в дітей з ГЛІ.

Судомні напади, особливо судоми, що виникають при нормальній або субфебрильній температурі. У 10 % дітей судорожні напади реєструються ще до розвитку гострої фази ГУС і появи олігурії.

Блідість шкірних покривів. Ключовий симптом у діагностиці ГУС, особливо при лікуванні вдома! Вона наростає стрімко, нерідко відзначається помірна іктеричність шкіри і склер.

Пастозність шкіри і підшкірної клітковини. На початку гострої фази ГУС вона пов'язана не стільки зі зниженням діурезу, скільки з бурхливо прогресуючою гіпопротеїнемією через утрату білка з сечею.

Блювота, особливо, якщо вона знову відновилася в дитини з діареєю через декілька днів лікування і не пов'язана з порушеннями дієти.

Олігурія. При належній увазі медпрацівників і настороженості матері дитини чітке зниження діурезу може бути виявлене вже в першу добу гострої фази ГУС. Нерідко відзначається зміна кольору сечі на більш темний (не завжди!) або наявність видимої домішки крові в ній.

Тромбоцитопенія. Симптом, безсумнівно, ранній (з'являється в перші години гострої фази), але в клініці реєструється звичайно пізніше вказаних вище. Слід зазначити, що на відміну, наприклад, від блискавичної форми менінгококцемії, тромбоцитопенія при ГУС значно рідше на ранніх етапах супроводжується шкірними проявами у вигляді петехій або екхімозів (синців).

Артеріальна гіпертензія. Частий компонент ГУС, виявлення і корекція якого важливі для профілактики ускладнень і наслідків хвороби.

Результати ультразвукового дослідження нирок. УЗД-ознаки токсичного нефриту нерідко виявляються в дітей із середньотяжким і тяжким перебігом ГЛІ. Проте під час гострої фази ГУС реєструється і свій, характерний для цього захворювання, ультразвуковий симптомокомплекс. Він включає збільшення об'єму нирок, зміну співвідношення між паренхімою і центральним комплексом нирки у бік переважання паренхіми, появу характерної ехогенності паренхіми нирок (так звана гіперехогенна «біла» нирка) у поєднанні з деформацією ниркових мисок і їх візуалізації у вигляді тонких смужок неправильної форми. Нерідко відзначається помірна пієлоектазія.

При своєчасній діагностиці ГУС (у 1-2-у добу гострої фази) рівень сечовини крові звичайно ще невисокий (10-15 ммоль/л). У зв'язку з діареєю рівень калію в сироватці крові також наростає повільніше, ніж при інших різновидах ГНН у дітей. Тому зазначені показники, хоча і повинні вивчатися при підозрі на ГУС, але не завжди інформативні в першу добу його гострої фази.

VI. Лікування

Організаційні моменти. Відразу після постановки діагнозу ГУС (або при підозрі на нього) дитину

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

необхідно госпіталізувати у відділення (палату) інтенсивної терапії. При цьому профіль стаціонару (інфекційний, соматичний, відділення анестезіології та інтенсивної терапії багатопрофільної лікарні і т.д.) великого значення не має, важливі тільки його можливості і кваліфікація персоналу. При дотриманні звичайних режимних правил відділення інтенсивної терапії дитина для оточуючих не є небезпечною.

Проводиться моніторинг вітальних показників (вимірювання артеріального тиску обов'язково) і забезпечується належний контроль за діурезом (застосування сечових катетерів протипоказано, варто використовувати дитячі сечоприймачі). Катетеризація центральної вени може бути відстрочена через небезпеку геморагічних ускладнень на тлі тромбоцитопенії і гіпокоагуляції. Забезпечується ретельний контроль над оральним прийомом рідини хворою дитиною і проводиться перерахунок загального добового обсягу одержуваної їм рідини (усередину і внутрішньовенно) відповідно до правил, прийнятих при ГНН.

При підтвердженні діагнозу ГУС лікуючому лікарю необхідно негайно зв'язатися з відділенням гемодіалізу і узгодити подальшу тактику ведення хворого.

Трансфузійна і медикаментозна терапія ГУС. Свіжозаморожена плазма (разова доза 20 мл/кг) усе ще традиційно використовується в гострій фазі ГУС для корекції гемостазіологічних порушень, хоча в останні роки доцільність і ефективність її застосування піддається сумніву. Це ж стосується і використання тромбоцитної маси, підставою до переливання якої служило зниження рівня тромбоцитів до $20 \times 10^9/\text{л}$.

Біля 70 % хворих ГУС потребує переливання відмитих однокрупних еритроцитів для корекції тяжкої анемії (гемоглобін менше за 50 г/л) і забезпечення можливості проведення гемодіалізу.

При розвитку ГУС антибіотики, якщо вони були призначені раніше, варто відмінити. Необхідно відзначити, що діарея, яка спровокувала розвиток ГУС, може продовжуватися декілька днів або навіть тижнів і після його появи. Це ж стосується і так званих «запальних» змін у загальному аналізі крові (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, збільшення ШОЕ). Але застосування антибактерійних засобів не впливає на зворотний розвиток цих процесів, а надмірне захоплення антибіотиками (особливо з групи резерву) при порушеній функції нирок небезпечно.

Призначення діуретиків (фуросемід), антикоагулянтів (гепарин), фібринолітиків (стрептокіна-

за), антиагрегантів (ксантини, курантил) і кортикостероїдів у гострій фазі ГУС також не показане.

Отже, гостра фаза ГУС починається і закінчується самостійно, медикаменти не впливають на її перебіг. Єдиною групою лікарських засобів, що застосовуються в сучасних клініках у цей період захворювання, є гіпотензивні препарати. Підставою до їх призначення служить артеріальна гіпертензія, що нерідко реєструється при ГУС (часом у вигляді гіпертонічного кризу, коли діастолічний тиск у дітей молодшого віку перевищує 95 мм рт. ст.). Тактика застосування цих препаратів і їх дози є в посібниках з інтенсивної терапії і добре відомі реаніматологам.

Діаліз. У даний час методом вибору («золотим стандартом») при штучному заміщенні функції нирок у дітей із ГУС є перитонеальний діаліз. Його застосування набагато більш безпечно, ніж проведення гемодіалізу, особливо в дітей із вираженою анемією, тромбоцитопенією і гіпокоагуляцією. У ряді випадків використовується поєднання різних методів очищення крові (перитонеальний діаліз, гемодіаліз, пламаферез).

Слід зазначити, що при легких формах ГУС (без анурії або при її тривалості менше доби) дитина може успішно продовжувати лікуватися у відділенні інтенсивної терапії (а потім – у дитячому нефрологічному відділенні) і не підлягає переводу у відділення гемодіалізу. Але в кожному конкретному випадку ця тактика повинна одержати схвалення спеціалістів діалізного центру.

VII. Формулювання діагнозу

ГУС не є ускладненням гострої кишкової інфекції і, тим більше, наслідком її неадекватного лікування. Це самостійна нозологічна форма, яка належить за МКХ-10 до класу III «Хвороби крові, кровотворних органів і окремі порушення, що утягують імунний механізм» (код ГУС у МКХ – D59.3).

Природно, що під час продрому ГУС (діарея, лихоманка, блювота) робочим діагнозом при лікуванні дитини в стаціонарі або вдома служить діагноз «гостра кишкова інфекція», «інфекційний гастроентерит», «дизентерія клінічна» і т.ін. Проте за появи симптомокомплексу ГУС (анемія, тромбоцитопенія, ГНН) діагноз повинний бути змінений на «гемолітико-уремічний синдром». При цьому перерахування всіх зазначених компонентів ГУС (анемія й ін.) у діагнозі не обов'язково, вони присутні завжди. Водночас, для забезпечення спадкоємності при переводі дитини на подальші етапи надання медичної допомоги (відділення діалізу, нефрологічний стаціонар) доцільно вказувати

в діагнозі стадію ГНН. Наприклад – «Гемолітико-уремічний синдром (ГНН у стадії анурії)».

При летальному завершенні захворювання основним заключним клінічним діагнозом (а при його посмертному підтвердженні – і основним захворюванням, що обумовило причину смерті) також повинний формулюватися ГУС і його ускладнення (набряк мозку, набряк легень, геморагічні прояви і т.ін.)

VIII. Деонтологічні аспекти

Психологічний стан батьків дитини, у якої розвився ГУС, можна охарактеризувати як шоковий. Нерідко близьким до такого виявляється і стан лікаря-педіатра, що лікував (часто – удома) цю дитину як хворого на ГКІ (далеко не завжди тяжку, яка не викликала ніяких побоювань за її наслідки).

У зв'язку з цим надзвичайно важливим є дотримання етичних і деонтологічних норм поведінки лікарями тих стаціонарів, де буде надалі знаходи-

тися ця дитина. Відразу після постановки діагнозу ГУС необхідно провести бесіду з батьками і родичами дитини (краще – зібравши їх разом), у якій варто роз'яснити природу захворювання, пояснити назву хвороби, розповісти про етапи її розвитку, уселити впевненість у високій можливості благополучного завершення. Доцільно доручити проведення цієї бесіди найбільше досвідченому лікарю (завідувачу відділенням, районному педіатру, заступнику головного лікаря з лікувальної роботи).

За нашим досвідом, дуже сприятливий вплив на батьків дитини в цей важкий для них час робить їх зустріч із батьками дітей, що раніше перенесли ГУС. Батьки, що самі пережили іспит подібного роду, дуже охоче допомагають «товаришам по нещастю», діляться досвідом і порадами. У перспективі дуже бажаним є створення громадської організації (за участю педіатрів-нефрологів), що об'єднує цих людей і бере участь, у тому числі, і в санітарно-просвітній роботі серед населення з проблем ГУС.

© Ребенок Ж.О., 2004
УДК 613.2-099

Ж.О. Ребенок

ХАРЧОВА ТОКСИКОІНФЕКЦІЯ: ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ

Республіканський науково-практичний центр гігієни, м. Мінськ (Білорусь)

Патогенез харчової токсикоінфекції (ХТІ) настільки своєрідний, що універсальний метод лікування всіх інфекційних захворювань – етіотропна терапія – не знаходить застосування саме при ХТІ.

Збудник/збудники ХТІ надходять в організм захворілого (постраждалого) у хвороботворній біомасі, тому викликають не зараження, а захворювання. Приживлення збудника в організмі захворілого не відбувається, тому що інкубаційний період при ХТІ минає в харчовому продукті, але не в організмі захворілого. Особлива гострота і чітка циклічність інфекційного процесу, властивого для ХТІ, відображає одномоментний характер патологічного впливу проковтнутих збудників. Інфекційне вогнище до моменту захворювання в організмі захворілого не встигає сформуватися, тому антибіотики як засоби етіотропного лікування не знаходять при ХТІ терапевтичного застосування [1-4].

Спеціальним дослідженням на 1139 хворих на ХТІ різної і нез'ясованої етіології перевірена дія антибактерійних середників на основні прояви хвороби – тривалість гарячки, діареї та болів у животі.

Встановлено, що тривалість гарячки залежно від виду застосовуваних антибактерійних засобів ніяк не змінювалася. До кінця 4-ї доби вона звичайно закінчувалася. Таким чином, застосування антибактерійних середників на гарячкову реакцію хворих на ХТІ не впливало.

Диспепсичний синдром, тобто болі в животі і пронос, чітко залежали від антибактерійних засобів. У хворих, які їх не одержували, болі в животі та діарея закінчувалися значно швидше. Примітно, що сульфаніламід, фуразолідон та ентеро-септол зайняли проміжне положення. Виявлені розбіжності виявилися статистично достовірними між тими, хто отримував і не отримував антибіотики та сульфаніламід ($P < 0,01$). Усі зазначені особ-