

© В. Б. Егоров

Кафедра детских инфекционных
болезней, Башкирский государственный
медицинский университет

Резюме. В работе представлены результаты изучения клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) у детей. Было установлено, что чем младше возраст ребенка, тем менее выражен у больных почечный синдром, а более выражены общетоксические проявления.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; дети; лечение.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОДЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТОВ

Наш интерес к геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) у детей был обусловлен многообразием ее клинических проявлений, а также тем, что данное заболевание является основной природно-очаговой инфекцией в нашей республике.

В этом плане интерес представляет вспышка ГЛПС среди учеников сельской школы.

Здание школы располагается на окраине села, рядом находились стога колхозной соломы. После перевозки соломы, началась массовая миграция грызунов в здание школы. При контрольном отлове установлено, что в большинстве это были рыжие полевки, у которых в 14,8 % случаев выявлялся антиген вируса ГЛПС. Попадаемость грызунов в помещение школы составила 27 %. Таким образом, главной причиной вспышки явилось скопление рыжих полевок в окрестностях школы, миграция большого их количества в помещение спортзала и кладовые спортинвентаря.

Всего заболело 60 человек учащихся и двое учителей. Большинство заболевших — 55 детей (92 %) были в возрасте от 11 до 14 лет. Первые случаи заболевания вызвали затруднения в постановке диагноза, больных направляли в стационар для лечения ОРВИ, пиелонефрита, ангина. Двум детям, с выраженным абдоминальным синдромом, была проведена аппендэктомия по поводу катарального аппендицита. По мере увеличения числа заболевших и появления манифестных признаков детям был выставлен диагноз ГЛПС. Всем больным было проведено серологическое обследование, выявившее 4-кратное нарастание титра антител к вирусу.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинических проявлений и исходов ГЛПС для определения критериев диагноза и тяжести болезни у детей в различных возрастных группах.

Клиническому наблюдению и обследованию подвергнуто 138 детей в возрасте от 4 до 14 лет, находившихся на стационарном лечении. Необходимо отметить, что случаев госпитализации детей первых 3 лет жизни за весь период наблюдения (2000–2008 гг.) нами зарегистрировано не было. Во всех случаях этиология заболевания документирована 4-кратным нарастанием титра специфических антител в МФА. Все наблюдаемые дети были условно разделены на 3 основные группы: в 1-ю включен 31 ребенок в возрасте от 3 до 7 лет; во 2-ю было отнесено 49 больных от 7 до 11 лет; 3-ю группу составили 58 наблюдаемых от 11 до 14 лет жизни. Комплекс обследования включал общеклинические методы.

Анализ клинических проявлений ГЛПС в 1-й группе детей (возраст от 3 до 7 лет) показал, что в абсолютном большинстве $93,5 \pm 19,6\%$ случаев (29 больных) заболевание протекало в легкой форме. Только у 2 детей была зарегистрирована среднетяжелая форма болезни.

У всех детей этой группы заболевание начиналось остро с подъема температуры до фебрильных цифр в сочетании с общими неспецифическими симптомами интоксикации. Следует отметить, что в 35,5 % случаев лихорадочный период ГЛПС сопровождался диспепсическими

УДК: 616.91:616.61-002.151-053.2

проявлениями, в 45,2% на первый план выступал катар верхних дыхательных путей, а 19,4% больных жаловались на выраженную слабость и сильную головную боль. Продолжительность лихорадочного периода составила $3,54 \pm 0,12$ дня. Особенностью ГЛПС у этих больных явилось отсутствие как олигоанурического, так и полиурического периодов. У всех детей с легкой формой ГЛПС на протяжении всего заболевания объем суточной мочи оставался в пределах физиологической нормы, а положительный симптом Пастернацкого был зарегистрирован лишь в 9,7% (3 ребенка) случаев. Ни у одного ребенка клинических проявлений геморрагического синдрома выявлено не было. Существенные изменения у этих больных были отмечены при анализе лабораторных показателей. Так, низкий удельный вес мочи имел место у 67,7% больных, а протеинурия, составившая $0,42 \pm 0,12$ ‰, была отмечена у всех детей с первых дней болезни сочетаясь в 93,5% случаев с лейкоцитурией, тогда как микрогематурия регистрировалась у 29,0% заболевших. Биохимические показатели азотного обмена характеризовались увеличением содержания мочевины ($10,42 \pm 0,69$ ммоль/л) и креатинина ($124,21 \pm 12,45$ мкмоль/л). Перечисленные клинические проявления и изменения в лабораторных показателях купировались у детей 1-й группы к $11,5 \pm 0,23$ дням болезни. Только у 2 больных (6,5%) в сроке 6 месяцев после выздоровления сохранялась изогипостенурия и лейкоцитурия. Таким образом, ГЛПС у детей младшего возраста протекает в большинстве случаев в легкой или стертой форме и малым числом остаточных проявлений.

Во 2-й группе больных в возрасте от 7 до 11 лет у 23 детей (46,9%) была зарегистрирована легкая, а у 26 (53,1%) среднетяжелая форма ГЛПС. Клинические и лабораторные показатели легкой формы болезни у этих больных существенно не отличались от таковых 1-й группы. Отличительной особенностью среднетяжелой ГЛПС явилось увеличение длительности лихорадки до $7,41 \pm 0,14$ дня. Начиная с $3,40 \pm 0,07$ дня у всех детей регистрировался положительный симптом Пастернацкого, сочетающийся в 92,3% случаев с развитием олигурии (суточный объем мочи составил 300,0–400,0). Геморрагический синдром имел место в 46,3% случаев в виде единичных петехий на коже и слизистых. После 8 дня болезни клинические проявления претерпевали быструю обратную динамику и к $13,70 \pm 0,14$ дню дети были практически здоровы. Анализ лабораторных показателей позволил отметить, что с первых дней болезни у 65,4% детей регистрировался низкий удельный вес мочи (1001–1003). Дальнейшее развитие болезни сопро-

вождалось увеличением доли лиц имевших изогипостенурию до 84,6% случаев. У всех заболевших детей имела место протеинурия до $2,32 \pm 0,35$ ‰ и микрогематурия у 24,4% больных. Последующее динамическое наблюдение позволило отметить, что в сроке 6 месяцев после заболевания у 7 реконвалесцентов (26,9%) сохранялась изогипостенурия и лейкоцитурия. Показатели азотного обмена были существенно ($p < 0,05$) выше, в сравнении с легкой формой, составив: мочевина $13,66 \pm 0,94$ ммоль/л, креатинин $200,21 \pm 17,39$ мкмоль/л. После нормализации температуры, указанные биохимические изменения претерпевали быструю обратную динамику в течении 3–4 дней.

Таким образом, среднетяжелая форма ГЛПС характеризуется благоприятностью течения патологического процесса, но с высокой частотой формирования остаточных проявлений болезни.

В 3-й группе детей в возрасте от 11 до 14 лет с наибольшей частотой 68,9% была зарегистрирована среднетяжелая форма болезни и в 31,1% (18 больных) случаев имела место тяжелая ГЛПС. Во всех случаях заболевание начиналось остро с повышения температуры до фебрильных цифр. С первых дней болезни у наблюдаемых больных регистрировались диспепсические симптомы в виде повторной рвоты у 66,7% детей, а в 27,8% случаев отмечено появление жидкого стула. Выраженная слабость отмечалась только в 16,7%, а головная боль у 27,8% наблюдаемых детей. Существенные изменения со стороны лабораторных показателей мы регистрировали уже с первых дней болезни. Так, в периферической крови на фоне незначительного лейкоцитоза ($10,99 \pm 0,62 \cdot 10^9$ /л) и умеренного увеличения СОЭ ($6,75 \pm 0,87$ мм/час) регистрировалось существенное увеличение числа тромбоцитов ($535,00 \pm 23,96$ тыс. в 1 мкл.). У всех детей с тяжелой формой ГЛПС регистрировалась протеинурия, составившая $3,16 \pm 0,21$ ‰, лейкоцитурия в 33,3%, микрогематурия в 38,9%. Выраженные изменения отмечались в биохимическом анализе крови. В первые дни болезни содержание мочевины достигало $15,86 \pm 1,92$ ммоль/л, уровень креатинина составил $213,45 \pm 20,53$ мкмоль/л, в то время как остаточный азот повышался незначительно $0,54 \pm 0,04$ г/л. Содержание электролитов в сыворотке крови было нормальным.

Содержание факторов свертывания крови характеризовало развитие гипокоагуляции, что на фоне увеличения числа тромбоцитов, проявлялось снижением уровня фибриногена ($1,33 \pm 0,17$ г/л) и удлинением времени свертывания крови до $5,13 \pm 0,14$ минут.

Последующее наблюдение позволило отметить отсутствие четкой сменяемости периодов болезни.

Ухудшение состояния и развитие специфического почечного синдрома регистрировалось не после снижения температуры, а на 4–5 день болезни, в разгар лихорадки. Длительность последней составила $8,54 \pm 0,52$ дня. К сроку $4,88 \pm 0,26$ дней болезни у всех больных регистрировался симптом Пастернацкого, в 55,6% случаев сочетавшийся с сильными болями в животе. Проявления геморрагического синдрома имели место у 38,9% детей в виде петехиальной сыпи на коже и слизистых, а в 27,8% случаев как обильные носовые кровотечения. У 16,7% больных отмечались жалобы на снижение остроты зрения. Начиная с $5,20 \pm 0,26$ дня болезни состояние больных резко ухудшалось в связи с развитием олиго- или анурии. Количество мочи у больных в этот период уменьшалось до 200,0–300,0 в сутки. В 16,7% случаев начало олигурии сопровождалось развитием инфекционно-токсического шока 2 степени. Лабораторные данные, полученные в период олиго-анурии отражали прогрессирующее нарушение функции почек. Так, низкий удельный вес мочи ($1002,15 \pm 0,69$) регистрировался у 72,2% больных, количество белка в моче составило $2,83 \pm 0,640/00$, у 61,1% больных имела место лейкоцитурия, а в 66,7% случаев микрогеуатурия. Макрогеуатурии отмечено не было. К этому периоду отмечалось дальнейшее увеличение содержания мочевины в сыворотке крови ($22,64 \pm 1,46$ ммоль/л; $p < 0,05$), креатинина ($293,00 \pm 17,18$ мкмоль/л; $p < 0,05$) и остаточного азота ($0,76 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,05$). Это, по-видимому, обусловлено как снижением фильтрационной способности почек, так и эндогенным распадом белка (общий белок $74,36 \pm 0,37$ г/л при норме $83,52 \pm 0,67$ г/л; $p < 0,05$). Содержание электролитов сыворотки крови, существенных изменений не претерпевало, составив соответственно: калий — $4,16 \pm 0,09$ ммоль/л, натрий $132,10 \pm 0,58$ ммоль/л, кальций — $2,58 \pm 0,006$ ммоль/л. Дальнейшее развитие ДВС-синдрома проявлялось увеличением числа тромбоцитов ($931,50 \pm 68,64$ тыс. в 1 мл), а также уменьшением протромбинового индекса ($52,00 \pm 1,49\%$). Длительность олигурии в этой группе больных составила $4,56 \pm 0,45$ дней и с наступлением полиурического периода состояние больных значительно улучшалось.

Суточное количество мочи у детей в полиурический период достигало 3000,0–4000,0, а начиная с $9,79 \pm 0,65$ дня от начала болезни симптом Пастернацкого уже не отмечался. Исследуемые биохимические показатели к 10–12 дню болезни достигали физиологических величин. Следует отметить, что даже в период реконвалесценции (6 месяцев после выздоровления) у 38,9% детей сохранялся низкий удельный вес мочи, а в 27,8% случаев значительная лейкоцитурия.

В качестве средства патогенетической терапии была изучена возможность применения препарата анаферон детский.

Применение препарата анаферон способствовало существенному уменьшению выраженности основных проявлений болезни и как бы давало детям возможность перенести уже не среднетяжелую, а легкую форму болезни со значительным уменьшением продолжительности патологического процесса.

При среднетяжелой форме ГЛПС в патогенезе болезни принимают участие провоспалительные цитокины, что характеризуется повышением содержания интерлейкина-1 и туморнекротирующего фактора а в олигурическом периоде и нормализацией в периоде реконвалесценции, а также низкие концентрации α -интерферона во все периоды болезни, свидетельствующие о нарушении продукции α -интерферона.

Результаты исследования позволили выявить, что применение анаферона на начало олигурического периода в опытной группе приводило к значительному повышению уровней IFN- и IFN- γ до $26,61 \pm 1,26$ пг/мл ($p < 0,05$) и $23,18 \pm 1,82$ пг/мл ($p < 0,05$) соответственно (при $19,43 \pm 1,34$ и $20,18 \pm 1,82$ пг/мл в контрольной группе). Затем продукция IFN- γ плавно снижалась, достоверно не достигая контрольных значений в период реконвалесценции. Одновременно с этим, содержание IFN- α сохранялось на уровне нормальных значений ($21,1 \pm 1,93$ пг/мл).

Аналогичные данные получены и в отношении стимуляции анафероном других цитокинов. Так отмечено, что содержание IL-1, IL-2 и TNF- α достоверно увеличивалось (при сравнении с контрольной группой) к 7–10 дню заболевания достигая максимума (в 1,6; 1,9 и 1,7 раз соответственно).

Отмечено, что значения IL-10 практически не отличались в контрольной и опытной группах на всем протяжении заболевания. При этом обращает на себя внимание содержание второго интерлейкина (IL-4) стимулирующего Tх2, который на 3–5 сутки лечения имел тенденцию к увеличению. В дальнейшем его содержание достоверно не отличалось от его значений в контрольной группе.

Таким образом, препарат анаферон в основном стимулирует клеточное звено иммунной защиты и может применяться в качестве препарата патогенетической терапии вирусных инфекций. Последнее еще раз подтверждает необходимость иммуномодулирующей терапии при ГЛПС.

Полученные результаты позволяют сделать некоторые выводы и предположения.

Клинические проявления ГЛПС у детей имеют ряд существенных отличий от «классических» проявлений болезни, присущей лицам старшего возраста. Так, олиго-анурия развивается на фоне сохраняющейся лихорадки, а снижение температуры знаменует собой не столько возможность последующего ухудшения состояния больного, сколько значительное его улучшение. Значительную (более 50/00) протеинурию имели только 16,7 % больных с тяжелой формой ГЛПС, что не позволяет использовать данный критерий в качестве показателя тяжести болезни [1, 2]. Следует отметить, что даже при развитии анурии или инфекционно-токсического шока существенных изменений в минеральном обмене не происходило. Следует полагать, подобные особенности, а также большая частота легких и среднетяжелых форм болезни обусловлены особенностями 2-го серотипа вируса ГЛПС. Высокая частота (11,6 %) остаточных проявлений заболевания в виде гипостенурии и лейкоцитурии требует длительного и тщательного наблюдения за реконвалесцентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лещинская Е. В., Ткаченко Е. А., Рыльцева Е. В. и др. К характеристике эпидемических очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в различных регионах СССР // *Вопр. вирусол.* — 1990. — №1. — С.42–45.
2. Пиотрович А. К., Сиротина З. В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей. — М.: Медицина, 1988. — 192 с.

CLINICAL PRESENTATION AND OUTCOMES OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES

V. B. Egorov

◆ **Resume:** The results presents in this paper of study of clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in children. It was found that the younger the age of the child, the less pronounced renal syndrome at patients, but more pronounced general toxic manifestations.

◆ **Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome; children; treatment.

◆ Информация об авторах

Егоров Валерий Борисович — профессор, д. м. н., заведующий кафедрой детских инфекций. Башкирский государственный медицинский университет. Ул. Ленина, 3, Уфа, Республика Башкортостан, 450000. E-mail: egorovvb@mail.ru.

Egorov Valeriy Borisovich — MD, PhD, professor. Bashkir State Medical University Lenina st., 3, Ufa, Bashkortostan Republic, 450000. E-mail: egorovvb@mail.ru.