

ДИАГНОСТИКА ГЕМОКОЛИТОВ У ДЕТЕЙ

© Бехтерева М.К.^{1,2}, Тихомирова К.К.¹, Комарова А.М.^{1,2}.

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме: При появлении крови в кале у детей ранняя диагностика и установление причины возникшего синдрома являются основополагающими факторами для проведения адекватной терапии и дальнейшего благоприятного прогноза. В силу многочисленности причин выделения крови со стулом возникают определенные трудности в диагностике данного состояния. Врачу необходимо своевременно обозначить оптимальный объем лабораторных и инструментальных методов обследования для распознавания причины заболевания и определения мер для купирования болезни.

Ключевые слова: гемоколит, инфекционные заболевания, дети.

DIAGNOSIS OF HEMORRHAGIC COLITIS IN CHILDREN

© Bechtereva M.K.^{1,2}, Tikhomirova K.K.¹, Komarova A.M.^{1,2}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. 197022, Saint-Petersburg, street of Professor Popova, d. 9

² St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

Summary: With the appearance of blood in the feces of children, early diagnosis and the establishment of the cause of the syndrome are the main factors for adequate therapy and a further favorable prognosis. Due to the numerous causes of the discharge of blood and stool, there are certain difficulties in diagnosing this condition. The physician should promptly identify the optimal volume of laboratory and instrumental examination methods for recognizing the cause of the disease and determining measures for relieving the disease.

Key words: hemorrhagic colitis, infection diseases, children.

Гемоколит — (от лат. haema (hema) — кровь, colum — толстая кишка) — «кровянистое воспаление толстого кишечника». Это патологическое состояние в структуре заболеваний кишечника, ведущим проявлением которого является выделение крови с каловыми массами — синдром «кровь в стуле». Причинами возникновения данного синдрома могут быть разные состояния, условно подразделяющиеся на инфекционные и неинфекционные.

С ребенком с синдромом гемоколита первым чаще всего встречается врач педиатр или педиатр-инфекционист, которому необходимо быстро установить причину данного синдрома. Наибольшую опасность представляют хирургическая патология, сопровождающаяся примесью крови в стуле, и инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с синдромом гемоколита.

К неинфекционным причинам появления крови в стуле относятся такие, как:

- Заглатывание крови матери в родах или при трещинах сосков;

- Анальная трещина — это дефект слизистой оболочки ануса, возникающий из-за её разрыва плотными каловыми массами при запорах. Клиническими проявлениями являются боль во время дефекации, запоры с отхождением плотного кала, кал с прожилками крови или несколько капель крови в конце испражнения [1].
- Аллергический энтероколит (чаще на белки коровьего молока) — к клиническим проявлениям относятся: упорные срыгивания, рвота, стул с большим количеством слизи и примесью крови, также может сопутствовать поражение кожи в виде сухости и гиперемии [1, 2].
- Воспалительные заболевания кишечника (неязвенный колит, болезнь Крона) [3, 4].
- Хирургическая патология (инвагинация, кишечное кровотечение, полипоз, дивертикул Меккеля и пр.) [3].

При диагностике заболеваний, в структуру которых входит синдром гемоколита, начинать следует с подробного сбора анамнеза,

Таблица 1

Клиническая характеристика ОКИ различной этиологии

Патоген	Клинические признаки					
	Боли в животе	Лихорадка	Колит	Тошнота, рвота	Эритроциты в стуле	Кровь в стуле
<i>Shigella spp.</i>	++	++	++	+	+/-	++
<i>Salmonella spp.</i>	++	++	++	++	+/-	+
<i>Campylobacter spp.</i>	++	++	++	+	+/-	+
<i>Yersinia spp.</i>	++	++	+	+	+	+/-
<i>Norovirus</i>	++	+/-	—	++	—	—
<i>Vibrio</i>	+/-	+/-	—	+/-	+/-	—
<i>Cyclospora</i>	+/-	+/-	—	+	—	—
<i>Cryptosporidium</i>	+/-	+/-	—	+	—	—
<i>Giardia</i>	++	—	—	+	—	—
<i>Entamoeba histolytica</i>	+	+	+	+/-	++	+/-
<i>Clostridium difficile</i>	+	+	++	—	+	+
<i>Escherichia coli</i> , продуцирующая шигатоксин	++	0	0	+	++	++

что в большинстве случаев позволяет дифференцировать инфекционную патологию от неинфекционной, а главное, хирургической.

К инфекционным причинам появления крови в кале относятся острые кишечные инфекции (ОКИ), вызванные инвазивными микроорганизмами — дизентерия, сальмонеллез, эшерихиоз, кампилобактериоз, антибиотикоассоциированная диарея — этиологическими факторами которой является *C. difficile*, *C. perfringens*, *Kl. oxytoca*; а также паразитозы с поражением толстой кишки (амебиаз, балантидиаз) [3, 5].

Наиболее часто при бактериальной инфекции с поражением толстой кишки диагностируется дистальный колит — вовлечение в патологический процесс сигмовидной и прямой кишки — клинический синдром, который проявляется самостоятельными (или при пальпации) болями в левой подвздошной области и инвазивным типом диареи. Боли могут носить постоянный характер, но усиливаются или возникают только перед актом дефекации (тенезмы). Сигмовидная кишка при пальпации болезненная и спазмирована, имеют место явления сфинктерита, податливость или зияние ануса. В тяжелых случаях возможно выпадение слизистой оболочки прямой кишки. В таблице 1 приведены симптомы инфекционных диарей, которые облегчат дифференциальную диагностику заболевания.

Стул при инвазивных ОКИ с синдромом гемоколита в разгар болезни жидкий, частый, скудный с большим количеством мутной слизи, нередко — зелени и крови («гемоколит»).

При тяжелых формах стул теряет каловый характер, запах и может представлять собой «ректальный плевок» в виде мутной слизи с примесью зелени и крови. Копрограмма при дистальном колите характеризуется наличием колитного синдрома.

Диагностика ОКИ основывается на клинико-эпидемиологических данных. Большое значение имеет сбор эпидемиологического анамнеза (случаи заболевания в коллективе, алиментарные факторы, поездки, купание в открытых водоемах и т.д.) и учет возраста заболевших. В первую очередь необходимо установить патогенетический тип диареи (инвазивный, секреторный, осмотический или смешанный), определить синдром поражения ЖКТ (гастрит, гастроэнтерит, энтерит, гастроэнтероколит, энтероколит, колит, дистальный колит), кроме этого, важно диагностировать имеющиеся осложнения ОКИ (синдром дегидратации, гиповолемический шок, инфекционно-токсический шок, гемолитико-уремический синдром и т.д.) [3, 5].

Нами установлено, что на долю бактериальных ОКИ в стационаре приходится 20% случаев госпитализированных пациентов. При исследовании этиологии бактериальных ОКИ в ДНК ЦИБ в 2014–2016 годах, частота заболеваний, вызванных *Salmonella spp.* составила 36%, диареегенных *Escherichia coli* — 35%, *Campylobacter spp.* — 25%, 4% приходилось на ОКИ, вызванные шигеллами. По сравнению с идентичным исследованием, проводившимся в 2007 году, необходимо отметить значительный прирост частоты ОКИ кампилобактерной этиологии.

Таблица 2

Пути передачи возбудителей инфекционных диарей

Источник инфекции	Возбудитель диареи			
	<i>Salmonella</i> spp.	<i>E. coli</i> , продуцирующая шигатоксин	<i>Yersinia</i> spp.	<i>Cyclospora</i>
Алиментарный путь				
Водный путь	<i>Vibrios</i>	<i>Giardia intestinalis</i>	<i>Cryptosporidium</i>	
Морские продукты	<i>Vibrio</i>	<i>Norovirus</i>	<i>Salmonella</i> spp.	
Мясо птицы	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>Salmonella</i> spp.		
Термически необработанное мясо (говядина)	<i>Escherichia coli</i> , продуцирующая шигатоксин (STEC)	Энтерогеморрагическая <i>E. coli</i>		
Яйца	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Clostridium perfringens</i>		
Майонез, крем	<i>Staphylococcus</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Salmonella</i> spp.	
Сдоба	<i>Salmonella</i> spp.		<i>Cryptosporidium</i>	<i>Giardia intestinalis</i>
Применение антибиотиков	<i>Clostridium difficile</i>			
От человека к человеку	<i>Shigella</i> spp.	<i>Rotavirus</i>		

Стандартное лабораторное обследование пациента с инфекционной диареей, включает в себя: клинический анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови (в первую очередь электролиты и азотовыделительная функция почек), копроцитограмму. Этиологическая расшифровка диагноза, помимо микробиологического метода, состоит из бактериологического посева фекалий на плотные питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) фекалий на бактериальные и вирусные агенты (выявление РНК/ДНК возбудителей), иммуноферментный тест для обнаружения антигенов возбудителя и иммунохроматографию. Лабораторные исследования следует проводить на 1–2-й день поступления в стационар (до начала антимикробной терапии). При необходимости проведения контрольных лабораторных исследований фекалий, направленных на установление санации макроорганизма от возбудителя, исследование проводят не ранее чем через 48 часов после окончания этиотропной терапии.

При проведении лабораторного обследования врач должен руководствоваться Санитарными правилами СП 3.1.1.3108—13 «Профилактика острых кишечных инфекций», введенными в действие в 2014 году. В СП 3.1.1.3108-13 впервые разрешается расшифровывать ОКИ любым методом: «...Подтверждение этиологии ОКИ проводится любыми методами, доступными для лаборатории. Для диагностики ОКИ используются диагностические системы, зарегистрированные в Российской Федерации в установленном порядке».

Образцы фекалий собирают согласно методическим указаниям МУ 1.3. 1794–03 «Орга-

низация работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного микроорганизмами I-II групп патогенности». Тестирование собранных образцов фекалий выполняют с использованием реагентов «АмплиСенс® Rotavirus/Norovirus/Astrovirus-FL» или «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», «АмплиСенс® Enterovirus-FL» методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией» производства «Интерлабсервис» (Москва). Для обнаружения нуклеиновых кислот диареогенных эшерихий применяют мультиплексную ПЦР тест-систему с флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® Эшерихиозы-FL». ПЦР для обнаружения генетического материала *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* осуществляют согласно наставлениям к наборам «АмплиСенс® Yersinia pseudotuberculosis» и «АмплиСенс® Yersinia enterocolitica».

Вспышка энтерогеморрагического эшерихиоза, вызванного *E. coli* O104: H4 (ЭГЭ, ЕНЕС) в Европе в 2011 году внесла коррективы в диагностику энтерогеморрагических эшерихиозов в Российской Федерации. Инфекция, очень быстро распространившаяся по всей Европе, вызванная ЭГЭ, была зарегистрирована в Германии 2011г., далее регистрировались случаи в 16 странах мира, таких как Великобритания, Дания, Швеция, Нидерланды и др. В Германии было более 3800 заболевших, а у 22% (845) диагностирован гемолитико-уремический синдром [7–10].

Для выявления ЭГЭ в клиническом (аутопсийном) материале и пищевых продуктах применяются диагностические тест-системы, разрешенные к применению на территории Российской Федерации в установленном порядке. Методы детекции ЕНЕС должны бази-

роваться на детекции специфических для данной группы факторов вирулентности или их генов (шигиподобные токсины 1 и 2-го типов). Серотипирование штаммов *E. coli* и их биохимическая характеристика не может обеспечить гарантированное выявление всех типов ЕНЕС. Оптимальным алгоритмом лабораторной диагностики является первичное исследование клинического материала тестами на основе ПЦР с последующим выделением чистой культуры ЕНЕС и подтверждением ее принадлежности к данной группе с применением иммунохроматографических экспресс-тестов или ПЦР.

Исследования клинического материала на ЕНЕС проводятся в случае:

- наличия у пациента гемолитико-уремического синдрома после (на фоне) перенесенного диарейного заболевания;
- наличия у пациента гемолитической анемии после (на фоне) перенесенного диарейного заболевания;
- наличия у пациента любого (по тяжести и синдромальному диагнозу) диарейного заболевания при наличии эпидемиологических данных о возможной связи заболевания с ЕНЕС.

Следовательно, проведение этиологической диагностики, направленной на выявление диареогенных эшерихий, необходимо включать в алгоритм рутинной диагностики инфекционных диарей.

Серологическая диагностика бактериальных ОКИ является обычно ретроспективной и должна проводиться обязательно в парных сыворотках. Сывороточные противошигеллезные и противосальмонеллезные антитела определяются унифицированными методами в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с помощью эритроцитарного и шигеллезного диагностикума.

Для выявления антител к *Y. pseudotuberculosis* I и *Y. enterocolitica* O3 и O9 используют реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА) с эритроцитарными сухими псевдотуберкулезными I с/в и иерсиниозными O3 и O9 диагностикумами; реакцию агглютинации (РА) на стекле с использованием O-моновалентных диагностических сывороток к *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* по общепринятой методике (для выявления антител к серогруппам: O:3; O:4; O:4,32; O:4,33; O:5; O:5,27; O:6,30; O:6,31; O:7,8; O:9; O:13; O:13,7; *Y. pseudotuberculosis* серотипов I и III).

Для выявления специфических антител классов IgA, IgM, IgG к патогенным *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* используют иммуноферментный анализ (ИФА) с тест-систе-

мами «Иерсиниоз-ИФА-IgA», «Иерсиниоз-ИФА-IgM», «Иерсиниоз-ИФА-IgG» либо определяют антитела IgM и IgG к суммарным антигенам иерсиний.

Наличие у пациента диарейного синдрома инвазивного типа и указание в анамнезе на употребление антибиотиков на протяжении 1–2 мес. является показанием для обследования на токсины *C. difficile*.

Определение токсинов А и В *C. difficile* в фекалиях пациентов в повседневной практике чаще определяется методом фермент-связанного флуоресцентного анализа на автоматическом анализаторе, который не решает все проблемы диагностики инфекции, вызванной токсигенными *C. difficile*. Иммуноферментный анализ (ИФА) на глутаматдегидрогеназу — очень чувствительный тест (чувствительность — 85–100%, специфичность — 87–98%). Тест обнаруживает присутствие глутаматдегидрогеназы, продуцируемой токсигенными клостридиями (уровень рекомендаций ВП) [11, 12]. Обнаружение токсина является наиболее важным клинически, но затрудняется недостаточной чувствительностью. Одной из потенциальных стратегий для преодоления этой проблемы является 2-ступенчатый метод, который использует ИФА для обнаружения глутаматдегидрогеназы (GDH) как первоначального теста, а затем используют анализ на клеточную цитотоксичность или токсигенную культуру, как подтверждающий тест только для образцов GDH-положительного стула [13]. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) для обнаружения генов токсинов является быстрым, чувствительным, и конкретным тестом, который может обеспечить решение проблемы диагностики клостридной инфекции.

По показаниям при инвазивных диареях выполняют ультрасонографическое исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы, электрокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование сердца.

Для проведения дифференциальной диагностики с воспалительными заболеваниями кишечника, при антибиотикоассоциированном колите необходимо проведение эндоскопических методов исследования (фиброскопии и ректороманоскопии). Следует отметить, что у детей острая фаза инфекционных диарей традиционно является противопоказанием для проведения эндоскопического исследования толстой кишки.

Таким образом, для определения этиологии ОКИ целесообразно сочетать различные лабораторные методы диагностики, направ-

ленные на выделение как возбудителя заболевания, так и его антигенов и нуклеиновых кислот, токсинов возбудителей. В силу многочисленности причин появления крови в стуле ребенка необходимо тщательно и взвешенно подходить к диагностике заболевания, так как прогноз напрямую зависит от своевременности выявления патологии и назначения лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. Н.П. Шабалова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ. 2013. 760 с.
2. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Волюнец Г.В., Воронин В.А., Воронцова Л.В., Воронцова Л.В., Гасилина Т.В., Голованев М.А., Гончар Н.В., Гуревич А.И., Дронов А.Ф., Ермоленко К.Д., Залихин Д.В., Иванов Д.О., Ионов А.Л., Калинина Е.Ю., Комарова О.Н. и др. Болезни кишечника у детей. Москва, 2018. Том 1
3. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Волюнец Г.В., Воронин В.А., Воронцова Л.В., Воронцова Л.В., Гасилина Т.В., Голованев М.А., Гончар Н.В., Гуревич А.И., Дронов А.Ф., Ермоленко К.Д., Залихин Д.В., Иванов Д.О., Ионов А.Л., Калинина Е.Ю., Комарова О.Н. и др. Болезни кишечника у детей. Москва, 2018. Т. 2.
4. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Мазанкова Л.Н. и др. Хронические воспалительные заболевания толстой кишки у детей. М.: Рос. мед. акад. последиплом. образования, 2010.
5. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Vol. 46, Suppl. 2, May 2008. 81–122.
6. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным сальмонеллезом / Бехтерева М. К., Волохова О. А., Анохин В. А., Халиулина С. В. Казань, 2013. 84 с.
7. Croxen M. A. et al. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli* // *Clinical microbiology reviews*. 2013. Т. 26. №. 4. С. 822–880.
8. Burger R. EHEC O104: H4 in Germany 2011: large outbreak of bloody diarrhea and haemolyticuraemic syndrome by shiga toxin-producing *e. coli* via contaminated food. 2012. 357 p.
9. Scheutz F, Moller Nielsen E, Frimodt-Moller J, Boisen N, Morabito S, Tozzoli R, Nataro JP, Caprioli A. Characteristics of the enteroaggregative Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 strain causing the outbreak of haemolyticuraemic syndrome in Germany // *Euro Surveill*. 2011. 16(24). P. 198–202.
10. Frank C. et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104: H4 outbreak in Germany // *New England Journal of Medicine*. 2011. Т. 365. №. 19. С. 1771–1780.
11. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) / S. H. Cohen [et al.] // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2010 May. Vol. 31, N 5. P. 431–455.
12. Bobo, L. D. *Clostridium difficile* in the ICU: the struggle continues / L.D. Bobo, E.R. Dubberke, M. Kollef // *Chest*. 2011 Dec. Vol. 140, N 6. P. 1643–1653.
13. Федеральные клинические рекомендации *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея // Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. 2017. 41 с.