

Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (Одноцентровое исследование)

С.В. Байко¹, А.В. Сукало^{1,2}, К.А. Судновская³

¹ 1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, 220016 Минск, пр. Дзержинского 83, Минск, Беларусь

² Национальная академия наук Беларуси, 220072 Минск, пр. Независимости 66, Минск, Беларусь

³ УЗ «Минская областная детская клиническая больница», 223040 Минская область, Минский район, пос. Лесной 40, Беларусь

Hemolytic uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory findings, treatment and outcomes (Single center study)

S.V. Baiko¹, A.V. Sukalo^{1,2}, K.A. Sudnovskaya³

¹ 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 220016 Minsk, 83 Dzerzhinskogo Av., Minsk, Belarus

² Belarusian National Academy of Sciences, 220072 Minsk, 66 Nezavisimosti Av., Minsk, Belarus

³ Minsk Regional Children's Hospital, 223040 Minsk region, v. Lesnoi 40, Belarus

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, эпидемиология, заболеваемость, летальность, дети, клинические изменения, лабораторные показатели, NGAL, витамин D, С3 фракция комплемента

Резюме

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является наиболее частой причиной острой почечной недостаточности у детей раннего возраста.

Цель исследования: оценить заболеваемость ГУС у детей в республике Беларусь, изучить возрастные и половые различия, сезонные колебания, распространенность различных вариантов ГУС, а также гематологические и биохимические изменения крови и их динамику в процессе восстановления функции почек, степень диагностической значимости маркеров острого повреждения почек, активации комплемента, тромбоза и воспаления.

Материалы и методы: в проспективное, продольное, непрерывное исследование включено 218 детей, перенесших ГУС за период 2005-2014 г. в Беларуси.

Результаты: ГУС наиболее часто развивается у детей в возрасте до 5 лет (89,9%), встречается с одинаковой частотой среди представителей обоих полов, чаще среди городского населения. Заболеваемость составила 3,9 случая на 100 000 детского населения в возрасте <5 лет и 1,5 в возрасте <15 лет. Наиболее частый вариант ГУС – диарея-ассоциированный (96,3%), связь с шига-токсином которого подтверждена в 49,5% случаев. Описаны особенности клинико-лабораторного течения заболевания и лечения у детей, получавших заместительную почечную терапию и без нее. Перитонеальный диализ был методом выбора у 77,9% пациентов, нуждавшихся в диализной терапии.

Выводы: применение ряда организационных мероприятий, диагностических и лечебных рекомендаций позволило снизить летальность у детей с ГУС до 2,3%. Результаты лечения детей с атипичным ГУС остаются неудовлетворительными.

Abstract

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is the most common cause of acute renal failure in children under 5.

Адрес для переписки: Сергей Валерьевич Байко

Телефон: +375172503761 E-mail: baiko@yandex.ru

Aim: to assess the incidence of HUS in children in Belarus, to study its age and sex differences, seasonal variations, incidence of different variants of HUS, as well as hematological and biochemical blood changes and their dynamics in the process of recovery of renal function, the diagnostic significance of markers of acute kidney injury, complement activation, thrombosis and inflammation.

Materials and methods: 218 children with HUS were included to a prospective, long-term, uninterrupted study for the 10 year period 2005-2014 in Belarus.

Results: HUS more often develops in children under the age of 5 years (89.9%), occurs with equal frequency among both sexes, more often in the urban population. The incidence was 3.9 cases per 100 000 children population of age <5 years and 1.5 at the age of <15 years. The most common type of HUS is diarrhea-associated (96.3%), a link with Shiga-toxin was confirmed in 49.5% of cases. The clinical and laboratory changes of the disease and treatment in those who received renal replacement therapy and without it were described. Peritoneal dialysis has been the method of choice in 77.9% of patients requiring dialysis therapy.

Conclusions: the use of a number of organizational, diagnostic and treatment recommendations allowed reducing mortality in children with HUS to 2.3%. The results of treatment of children with atypical HUS remain unsatisfactory.

Key words: hemolytic uremic syndrome, epidemiology, incidence, mortality, children, clinical changes, laboratory findings, NGAL, vitamin D, C3 complement

Введение

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является наиболее частой причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у детей раннего возраста. ГУС – это клиничко-лабораторный симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению и ОПН [56]. Развитию ГУС в большинстве случаев предшествует диарея, часто кровавистого характера. Karmali M.A. с соавт. [37] впервые описали связь диарей, вызванной штаммами *Escherichia coli* (*E.coli*), продуцирующими шига-токсин (Stx; веротоксин), и ГУС. Источниками заражения человека шига-токсин продуцирующими *E.coli* (STEC) служат молоко, мясо и вода, либо контакт с инфицированными животными, людьми или их выделениями [72].

ГУС относится к тромботическим микроангиопатиям (ТМА), характеризующимся поражением сосудов микроциркуляторного русла. ТМА подразделяются на первичные и вторичные. Первичные ТМА включают в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП); типичный ГУС (тГУС, ассоциированный с шига-токсином, Stx-ГУС); атипичный ГУС (аГУС); ГУС, вызванный *Streptococcus pneumoniae* (SPA-ГУС) [1, 2, 5, 6, 60].

Stx-ГУС ассоциирован с развитием диарей, которая вызывается энтерогеморрагическими штаммами *E.coli* (чаще *E.coli* O157:H7) (STEC-ГУС) и реже *Shigella dysenteriae* I типа. Все эти бактерии содержат шига-токсин или шига-подобные токсины, которые и обуславливают развитие ГУС [44, 50]. Это наиболее частая форма среди всех вариантов ГУС, встречается до 90-95% случаев.

ГУС, не ассоциированный с шига-токсином (non-Stx-ГУС), включает гетерогенную группу пациентов, у которых этиологическое значение инфекции, вызванной бактериями, образующими шига-токсин

и шига-подобные токсины, исключено. Основные варианты non-Stx-ГУС подразделяются на:

- ГУС, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующим нейроминидазу;
- ГУС, обусловленный генетическими дефектами белков системы комплемента – атипичный ГУС;
- вторичный ГУС, который относится к вторичным ТМА, осложняет различные заболевания и состояния.
- кобаламин С дефицитный ГУС (метилмалоновая ацидурия) (табл. 1).

Ранее в клиничко-практике выделяли только ГУС Д «+» (т.е. диарея-ассоциированный ГУС) и Д «-» (без диарей или атипичный). При поступлении ребенка в стационар и до выявления этиологиче-

Таблица 1

Классификация ГУС [1, 2, 42]

Stx-ГУС	STEC-ГУС (<i>E. coli</i> O157:H7 и др.)
	<i>Shigella dysenteriae</i> I типа
Non-Stx-ГУС	SPA – ГУС (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)
	аГУС
	Вторичный ГУС:
	Аутоиммунные заболевания (СКВ, склеродермия, антифосфолипидный синдром);
	Трансплантация костного мозга и солидных органов;
Злокачественные опухоли/химиотерапия;	
Прием лекарственных средств (хинина; циклоспорина А, такролимуса и др.);	
Злокачественная гипертензия;	
ВИЧ инфекция.	
	Кобаламин С дефицитный ГУС (метилмалоновая ацидурия)

ской причины ГУС, можно продолжать пользоваться этими терминами. Однако в последующем требуется уточнение варианта ГУС: STEC-ГУС, SPA-ГУС и т.д.

В Северной Америке и Западной Европе STEC-ГУС в 50-70% случаев является следствием инфекции *E.coli*, серотип O157:H7 [15, 21, 26, 67, 69]. Этот серотип обладает уникальным биохимическим свойством (отсутствие ферментации сорбитола), что позволяет легко отличать его от других фекальных *E.coli* [23]. Было доказано, что многие другие серотипы *E.coli* (O111:H8; O103:H2; O121; O145; O104:H4; O26 и O113) также вызывают STEC-ГУС [15, 40, 45, 61, 67]. В развивающихся странах Азии [62] и Африки [32] основной причиной ГУС является *Shigella dysenteriae*, серотип I, в отличие от индустриальных стран, где она встречается редко.

После контакта с энтерогеморрагической *E.coli* у 38-61% пациентов развивается геморрагический колит и только 3-9% (при спорадических инфекциях) и 20% (при эпидемических формах) заболевают ГУС [13, 46]. Общая заболеваемость STEC-ГУС в странах Европы различная и составляет 0,71 случая в год на 100 000 детей в возрасте <15 лет и 1,71 в возрасте <5 лет в Германии [26], 0,36 и 0,51 в Австрии [26], 0,7 и 2 в Нидерландах [33], 1,8 и 4,3 в Бельгии [20] и 0,28 и 0,75 в Италии [69]. Заболеваемость ГУС имеет сезонные колебания, при этом пик заболеваемости приходится на теплые месяцы года (июнь-сентябрь) [26].

Целью нашей работы было оценить заболеваемость ГУС у детей в республике Беларусь, изучить возрастные и половые различия, сезонные колебания, распространенность различных вариантов ГУС, а также гематологические и биохимические изменения крови и их динамику в процессе восстановления функции почек, степень диагностической значимости маркеров острого повреждения почек, активации комплемента, тромбоза и воспаления. В задачи исследования включались также оценка влияния организационно-диагностических и лечебных мероприятий на исход заболевания.

Материалы и методы

Проспективное, продольное, непрерывное исследование проводилось с 1 января 2005 года по 31 декабря 2014 года (10 лет) на базе Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии (2-я городская детская клиническая больница г. Минска). За этот период времени ГУС перенесли 218 детей. Диагноз ГУС выставлялся при наличии неиммунной (Кумбс-отрицательной) острой гемолитической анемии (снижение уровней гемоглобина менее 100 г/л), тромбоцитопении (уровень тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$ или снижение более чем на 25% от исходного) и острого почечного повреждения (повышение уровня креатинина

выше верхней границы возрастной нормы). Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Все обследуемые были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили дети, получавшие заместительную почечную терапию (ПД/ГД) – 149 человек, медиана возраста 1,6 лет (0,25-15,33), 2-ю – без диализа, 69 человек, медиана возраста 1,6 лет (0,33-10,17).

Гидробаланс ребенка при поступлении в диализный центр (ДЦ) рассчитывался ретроспективно и равнялся разности массы тела при поступлении в ДЦ и при переводе из отделения анестезиологии и реанимации (ОАР). Пациент переводился из ОАР в нефрологическое отделение при восстановлении адекватного диуреза, удалении ПД или ГД катетера и нормальных или субнормальных уровней креатинина и мочевины крови. Среднее время пребывания в ОАР составило $22,7 \pm 10,8$ дня для 1-й группы и $8,9 \pm 3,9$ дней для 2-й ($p < 0,001$).

Для выделения штаммов *E.coli* O157:H7 в образцах стула использовалась среда «Сорбитол *E.coli* O157:H7 агар» (Россия) у 17 детей за период времени с июля 2006 по июль 2007 года. В дальнейшем для определения антигенов *E.coli* O157 и веротоксинов 1 (Stx1) и 2 (Stx2) типов в кале пациентов при-

Таблица 2

Характеристика детей с ГУС (2005-2014 г.)

Показатель	n	%
Всего пациентов	218	-
Пол:		
Муж	106	48,6
Жен	112	51,4
Возраст, лет:		
0,25-1,99	125	57,3
2-4,99	71	32,6
Старше 5	22	10,1
Варианты ГУС:		
Δ «+»	210	96,3
Δ «-»	8	3,7
Житель:		
города	154	70,6
сельской местности	64	29,4
Первичный метод заместительной почечной терапии (ЗПТ):		
Перитонеальный диализ (ПД)	116	53,2
Гемодиализ (ГД)	33	15,1
Без диализа	69	31,7
Вспомогательная ЗПТ:		
Продленная вено-венозная гемо(диа)фильтрация ПВВГ/Δ в комбинации с ПД / ГД	31	14,2
Гидробаланс при поступлении в диализный центр (ДЦ):		
набор массы тела >10%	200	18

менялся иммунохроматографический экспресс-тест «Rida Quick Verotoxin/0157 Combi» (производитель «R-Biopharm AG», Германия) у 107 детей в период с июня 2008 года по декабрь 2014 года.

У всех детей проводился анализ данных анамнеза (длительность и характер диарей, использование антибиотиков (АБ) на догоспитальном этапе и др.), клинических проявлений заболевания (развитие судорог, наличие геморрагической сыпи и др.), а также лабораторных изменений (уровней гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови; креатинина, мочевины, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатамино-трансферазы (АсАТ), билирубина, С-реактивного белка (СРБ), общего белка и альбумина плазмы крови и др.).

Исследования биохимических показателей крови и мочи, фракций комплемента С3 и С4 проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus MU 400 (Beckman Coulter, США) методом турбидиметрии с использованием наборов BioSystems (Испания).

Общий анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе ABX Micros 60 (Франция) и Sysmex 800i (Япония), кислотно-щелочное состояние – на анализаторе «ABL 800 FLEX» (Radiometer, Дания).

Уровни общего витамина Д (25(ОН)D2+25(ОН)D3) и паратиреоидного гормона в плазме крови определялись методом электрохемилюминисценции на аппарате Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Дефицит витамина Д определялся при его уровне в крови менее 20 нг/мл, недостаточность – 20–29 нг/мл.

Определение уровней NGAL и прокальцитонина в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Human Lipocalin-2/NGAL (ELISA), R&D Systems (США) и Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия).

В процессе проведения исследования рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении признака, медиану и квартили (Me (P25; P75) и Me (Min-Max) – при распределении, отличном от нормального. Для сравнения переменных с нормальным распределением использовались

ли параметрические методы статистической обработки данных, при неправильном – непараметрические: хи-квадрат (χ^2), χ^2 с поправкой Йейтса ($\chi^2_{\text{Йейтса}}$), тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10. Данные по возрастному и половому составу детей Республики Беларусь получены из отчета национального статистического комитета [9].

Результаты

За 10-летний период (январь 2005 – декабрь 2014 года) в Республике Беларусь ГУС диагностирован у 218 детей (рис. 1, табл. 3). Средняя ежегодная заболеваемость ГУС составила 3,9 случая (2,7-5,3) на 100 000 детского населения в возрасте <5 лет и 1,5 (1-2) в возрасте <15 лет.

Заболеваемость ГУС регистрировалась выше в областях северной-западной и центральной части Беларуси (рис. 1, табл. 3): в г. Минске, Витебской и Гродненской областях была достоверно выше в сравнении с Гомельской областью, как у детей в возрасте <5 лет, так и <15 лет ($p < 0,05$). Ежегодное количество случаев ГУС у детей последние 10 лет остается достаточно постоянным $21,8 \pm 4,8$ (15-30) случаев в год.

В подавляющем большинстве случаев заболеваемость ГУС имела спорадический характер, эпидемические вспышки были редкие и малочисленные: в Минске в апреле-июле 2007 г. – 9, в мае-июле

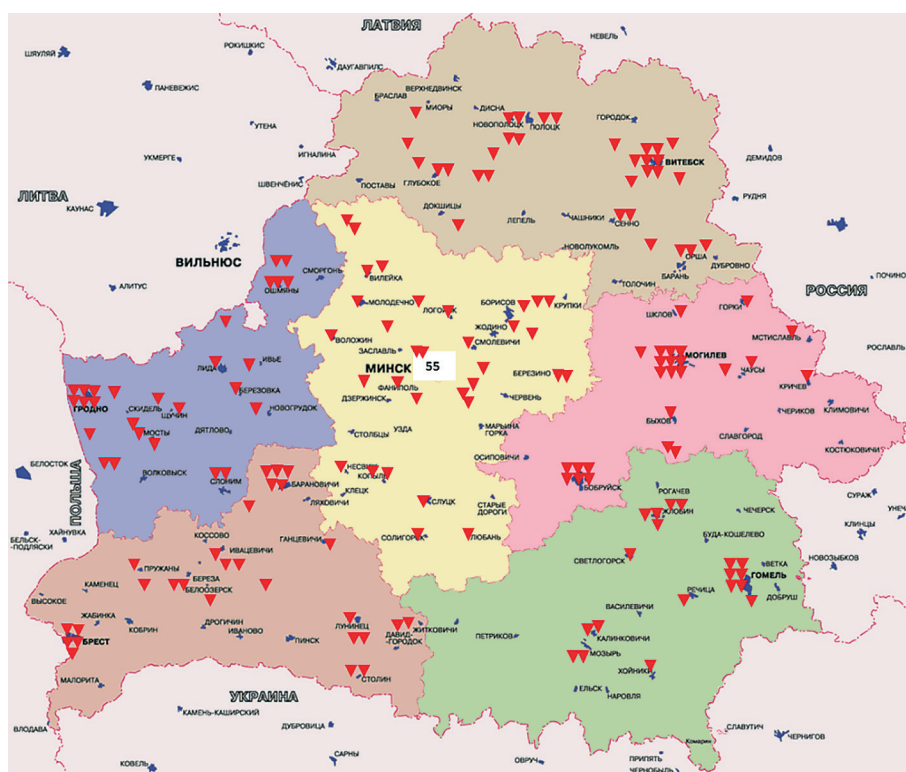


Рис. 1. Распределение случаев ГУС у детей (▼) в Беларуси (2005-2014 г.)

Таблица 3

Региональные различия заболеваемости ГУС у детей (на 100 тыс. детей соответствующего возраста)

	Количество детей с ГУС <5 / <15 лет	Численность детей <5 лет	Численность детей <15 лет	Заболеваемость ГУС в возрасте <5 лет	Заболеваемость ГУС в возрасте <15 лет
г. Минск	45 / 55	110458	280454	4,1*	2,0*
Минская область	29 / 32	87076	227681	3,3	1,4
Брестская область	26 / 28	88394	240193	2,9	1,2
Гродненская область	26 / 27	64027	169979	4,1**	1,6**
Витебская область	28 / 32	63773	172209	4,4***	1,9***
Могилевская область	24 / 25	61960	167674	3,9	1,5
Гомельская область	18 / 19	86367	230592	2,1****	0,8****

*,**,*** – степень различий $p < 0,05$

Таблица 4

Изменения показателей периферической крови и сроки их восстановления у детей с ГУС Д «+»

Показатель	n	%	Значения $M \pm SD / Me$ (P25; P75)
Уровень тромбоцитов при поступлении в ДЦ	ПА/ГА	205	–
	Без диализа	140	–
		65	–
Минимальный уровень тромбоцитов в ДЦ	ПА/ГА	206	–
	Без диализа	144	–
		62	–
Длительность нормализации уровней тромбоцитов, дней	ПА/ГА	199	–
	Без диализа	138	–
		61	–
Уровень гемоглобина при поступлении в ДЦ*	ПА/ГА	145	–
	Без диализа	113	–
		32	–
Уровень лейкоцитов при поступлении в ДЦ	ПА/ГА	211	–
	<11 × 10 ⁹ /л	143	100
	11-20 × 10 ⁹ /л	27	18,9
	21-30 × 10 ⁹ /л	78	54,5
	>30 × 10 ⁹ /л	29	20,3
	Без диализа	9	6,3
	<11 × 10 ⁹ /л	62	100
	11-20 × 10 ⁹ /л	17	27,4
	21-30 × 10 ⁹ /л	33	53,2
	>30 × 10 ⁹ /л	12	19,4
	0	0	

* исключены пациенты, которым переливалась эритроцитарная масса до госпитализации в диализный центр.

2009 г. – 4 и в мае-июне 2013 г. – 5 случаев ГУС, в г. Барановичи в декабре 2008 г. – 2 случая ГУС у братьев близнецов, в г. Бобруйске в июне-августе 2014 г. 3 заболевших ГУС. Во всех случаях не удалось выявить источник заражения. За 10-летний период времени не отмечалось случаев семейного ГУС, имел место рецидив у 1 ребенка.

Количество случаев ГУС имеет сезонные колебания с увеличением их числа в летние месяцы и пиком в июне (рис. 2).

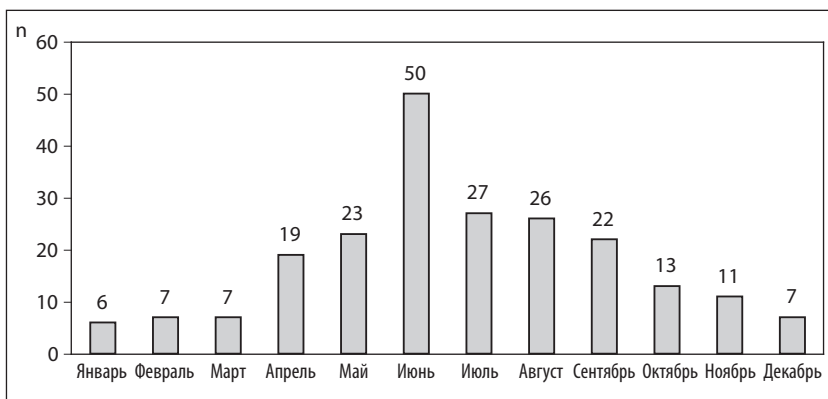


Рис. 2. Сезонные колебания заболеваемости ГУС у детей (2005-2014 г.)

У 210 детей (96,3%) развитию ГУС предшествовал продромальный период в виде диареи (ГУС Д «+»), в 43,9% случаев кровянистого характера (45,1% в 1-й группе и 41,3% во 2-й). Длительность от начала диареи до поступления в диализный центр в среднем составила 5,8 дня (1-21). В продромальном периоде и при поступлении в диализный центр рвота наблюдалась у 76,1% детей, у 77,9% – повышение температуры тела, чаще до субфебрильных цифр (в 64,4% случаев), у 54,3% – определялись пастозность или периферические отеки. Судорожный синдром отмечался у 17,4% в остром периоде ГУС (чаще у детей 1-й группы 23,3% против 4,5% во 2-й, $\chi^2_{\text{Фейтса}} = 10,05, p < 0,01$). Геморрагическая сыпь, сопровождающая тромбоцитопению, выявлялась в 17,4% случаев (16,4% и 19,4%, 1-й и 2-й групп соответственно). Проведение искусственной вентиляции легких, как одного из критериев тяжести состояния пациента, требовалось 20,2 % детям (в 1-й группе 28,6% и 2-й – 1,5%, $\chi^2_{\text{Фейтса}} = 19,05, p < 0,001$).

Общая летальность составила 2,3% (5 из 218 пациентов), у детей с ГУС Д «+» – 1,9% (4 из 210) и 2,8% у получавших диализ (4 из 145), при ГУС Д «-»: 12,5% (1 из 8) и 25% (1 из 4) у нуждавшихся в ЗИП. Причины смерти у пациентов с ГУС Д «+»: кома – 1, сепсис – 2, острая сердечно-сосудистая недостаточность – 1; с ГУС Д «-»: геморрагический инфаркт мозга – 1.

Выделить *E. coli* O157:H7 с использованием среды с сорбитолом удалось только у 3 (17,6%) детей из 17. Такой низкий процент обнаружения *E. coli* O157:H7, вероятнее всего, обусловлен частым использованием антибиотиков до поступления в диализный центр (в 95% случаев). Экспресс метод определения антигенов *E. coli* O157 и/или Stx1/Stx2 оказался эффективнее в подтверждении диагностической роли энтерогеморрагических *E. coli*: в группе без диализа он был положительным в 33,3% случаев, в группе диализа – у 52,3% пациентов.

Учитывая особый характер течения и исходов ГУС Д «-», все последующие результаты исследований представлены только для детей с ГУС Д «+».

Уровни гемоглобина и тромбоцитов были сопоставимы между группами, а лейкоцитов несколько ниже во 2-й группе ($p < 0,05$). Восстановление нормального уровня тромбоцитов происходило быстрее на 1 день в группе без диализа ($p < 0,001$) (табл. 4).

Выявлены существенные различия уровней биохимических параметров крови: значимое повышение уровней креатинина ($p < 0,001$), мочевины ($p < 0,001$), АДГ ($p < 0,001$), АлАт ($p < 0,001$), АсАТ ($p < 0,001$), СРБ ($p < 0,001$) в группе детей, получавших диализ. Нормализация показателей креатинина и мочевины в крови также происходила позже в этой группе ($p < 0,001$). В группе пациентов без диализа отмечалось более выраженное и частое повышение уровней общего билирубина в сравнении с группой ПА/ГА ($p < 0,001$) (табл. 5).

Анализ уровней белков и электролитов крови у детей с ГУС Д «+» выявил существенные различия между группами. Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, преобладание гипонатриемии, гиперкалиемии и гипокальциемии чаще выявлялись у пациентов, нуждавшихся в проведении заместительной почечной терапии (табл. 6).

В процессе исследования установлено, что уровень свороточного нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) отражает не только наличие почечного повреждения у детей с ГУС Д «+», но и его тяжесть, о чем свидетельствуют более высокие значения данного маркера в группе детей, нуждающихся в диализе ($p < 0,001$) (табл. 7).

ГУС является тромботической микроангиопатией, а растворимые мономеры фибрина появляются в крови уже на ранних стадиях коагуляции и, связываясь с фибриногеном, приводят к формированию растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Степень повышения последних отражает не только наличие тромбообразования, но и обширность этого процесса. Повышение уровней РФМК выявлено в обеих группах исследуемых, однако они не достигали значимых различий (табл. 7).

На выраженность системного воспаления у детей с ГУС указывает повышение уровней СРБ в крови, который является неспецифическим маркером данного состояния. Прокальцитонин является специфическим маркером наличия бактериальной инфекции, а степень его повышения отражает тяжесть воспаления. У детей с ГУС Д «+» с потребностью в диализной терапии определялись более высокие уровни как СРБ ($p < 0,001$), так и прокальцитонина ($p < 0,05$) (табл. 5 и 7).

В остром периоде диарея-ассоциированного ГУС имело место снижение уровней С3 фракции комплемента, более значимое у детей 1-й группы ($p < 0,001$), при нормальных уровнях С4 фракции (табл. 7). По-видимому, активация альтернативного пути комплемента может отражать тяжесть повреждения почек.

Основанием включения в исследование определения уровней витамина Д у детей с ГУС была многогранность его эффектов на организм, включая костный обмен, иммунную и эндокринную систему и др. Не было выявлено различий уровней по данному витамину между группами, при том, что у всех пациентов отмечался его дефицит. Уровни паратиреоидного гормона между группами были сопоставимы и в большинстве случаев находились в пределах возрастной нормы (табл. 7).

Лечения ГУС Д «+» с доказанной эффективностью не существует, и лечение во время острой фазы заболевания, как и в прошлом, остается исключительно поддерживающим. Комплекс лечебных мероприятий при ГУС включает: этиотропную, посиндромную, патогенетическую и заместительную почечную терапию.

Таблица 5

Изменения биохимических показателей крови у детей с ГУС Д «+»

Показатель	n	%	Значения Ме (P25; P75)
Креатинин при поступлении в ДЦ (норма: 27-71), мкмоль/л	206	–	–
	<i>ПА/ГА</i>	–	330 (262,1; 427,5)
	<i>Без диализа</i>	–	119,5 (87; 176) ($U=631,5, p<0,001$)
Максимальный креатинин в ДЦ, мкмоль/л	202	–	–
	<i>ПА/ГА</i>	–	483,5 (385; 578,5)
	<i>Без диализа</i>	–	142,3 (93; 198) ($U=150, p<0,001$)
Длительность нормализации креатинина, дней	179	–	–
	<i>ПА/ГА</i>	–	18 (15; 23)
	<i>Без диализа</i>	–	8 (5; 10) ($U=461, p<0,001$)
Мочевина при поступлении в ДЦ (норма: 1,8-7,1), ммоль/л	206	–	–
	<i>ПА/ГА</i>	–	28,6 (22,4; 36,8)
	<i>Без диализа</i>	–	16,4 (12,1; 24,8) ($U=1723, p<0,001$)
Максимальная мочевина в ДЦ, ммоль/л	201	–	–
	<i>ПА/ГА</i>	–	33,6 (28,6,4; 42,4)
	<i>Без диализа</i>	–	19,8 (14; 27) ($U=1176,5, p<0,001$)
Длительность нормализации мочевины, дней	151	–	–
	<i>ПА/ГА</i>	–	20 (15; 27)
	<i>Без диализа</i>	–	9 (5; 13) ($U=517, p<0,001$)
ЛДГ (норма: 0–850), Е/л	160	–	–
	<i>ПА/ГА</i>	–	4900 (3750; 6268)
	<i>Без диализа</i>	–	3250 (2363,4; 4900) ($U=1783,5, p<0,001$)
АлАТ (норма: менее 39), Е/л	179	–	–
	<i>ПА/ГА</i>	121	100
	доля повышенных значений	110	90,9*
	степень превышения по отношению к верхней границе нормы	110	–
	<i>Без диализа</i>	58	100
	доля повышенных значений	22	37,9*
степень превышения по отношению к верхней границе нормы	22	–	
		($\chi^2=56,8, p^*<0,001$)	1,6 (1,2; 2,4) ($U=459,5, p<0,001$)
АсАТ (норма: менее 56), Е/л	144	–	–
	<i>ПА/ГА</i>	91	100
	доля повышенных значений	84	92,3*
	степень превышения по отношению к верхней границе нормы	84	–
	<i>Без диализа</i>	53	100
	доля повышенных значений	38	71,7*
степень превышения по отношению к верхней границе нормы	38	–	
		($\chi^2=11, p^*<0,001$)	1,6 (1,3; 2,2) ($U=821,5, p<0,001$)
Билирубин общий (норма: 0-20,5), мкмоль/л	162	–	–
	<i>ПА/ГА</i>	112	100
	доля повышенных значений	34	30,4*
	<i>Без диализа</i>	50	100
	доля повышенных значений	36	72*
		($\chi^2=24,4, p^*<0,001$)	16 (11; 23,1) 30,8 (19,8; 42,6) ($U=1395,5, p<0,001$)
С-реактивный белок (норма: менее 6), мг/л	180	–	–
	<i>ПА/ГА</i>	126	100
	доля повышенных значений	95	75,4*
	степень превышения по отношению к верхней границе нормы	95	–
	<i>Без диализа</i>	54	100
	доля повышенных значений	25	46,3*
степень превышения по отношению к верхней границе нормы	25	–	
		($\chi^2=14,4, p^*<0,001$)	4 (2; 8) 2 (1,7; 4) ($U=817,5, p<0,05$)

Таблица 6

Изменения уровней белков и электролитов крови у детей с ГУС Д «+» при поступлении в диализный центр

Показатель	n	%	Значения Ме (P25; P75)
Общий белок (норма: 56-75), г/л	191	–	–
<i>ПА/ГА</i>	134	100	49 (44; 53)
доля пониженных значений	117	87,3*	–
<i>Без диализа</i>	57	100	57 (52; 59,8)
доля пониженных значений	23	40,4*	–
		($\chi^2=45,1, p^*<0,001$)	($U=1735,5, p<0,001$)
Альбумин (норма: 32-45), г/л	189	–	–
<i>ПА/ГА</i>	130	100	29 (26,4; 31)
доля пониженных значений	101	77,7*	–
<i>Без диализа</i>	59	100	34 (31; 36)
доля пониженных значений	16	27,1*	–
		($\chi^2=44, p^*<0,001$)	($U=1649, p<0,001$)
Калий (норма: 3,1-5,1), ммоль/л	206	–	–
<i>ПА/ГА</i>	144	100	4,4 (3,7; 5)
пониженный	5	3,5	–
повышенный	32	22,2*	–
<i>Без диализа</i>	62	100	4 (3,5; 4,4)
пониженный	8	12,9	–
повышенный	3	4,8*	–
		($\chi^2_{\text{Йейтса}}=8,1, p^*<0,05$)	($U=3058,5, p<0,001$)
Натрий (норма: 132-145), ммоль/л	206	–	–
<i>ПА/ГА</i>	144	100	130 (127; 133,1)
пониженный	90	62,5*	–
повышенный	2	1,4	–
<i>Без диализа</i>	62	100	136 (133,9; 138)
пониженный	12	19,4*	–
повышенный	0	0	–
		($\chi^2=32,3, p^*<0,001$)	($U=1946,5, p<0,001$)
Кальций общий (норма: 2,1-2,6), ммоль/л	152	–	–
<i>ПА/ГА</i>	108	100	2 (1,9; 2,1)
пониженный	73	67,6*	–
<i>Без диализа</i>	44	100	2,2 (2,1; 2,3)
пониженный	9	20,5*	–
		($\chi^2=28, p^*<0,001$)	($U=994,0, p<0,001$)
Магний ионизированный (норма: 0,45-0,6), ммоль/л	39	–	–
<i>ПА/ГА</i>	26	100	0,56 (0,5; 0,62)
пониженный	4	15,4	–
повышенный	7	26,9	–
<i>Без диализа</i>	13	100	0,47 (0,44; 0,54)
пониженный	4	30,8	–
повышенный	2	15,4	–

Всем детям с олигоанурией при поступлении в ДЦ выполнялась катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея для последующей оценки почасового диуреза. При сохранении анурии более 2-х суток катетер удалялся.

Необходимость проведения инфузионной терапии и контроля центрального венозного давления (для определения объема инфузии), а также гемодиализа, требовала катетеризации центральных вен. Всем детям, нуждавшимся в ЗПТ, имплантировался центральный венозный катетер (ЦВК) и 35% – без диализа. В 20,5% случаев пациенты поступали в ДЦ

из районных или областных больниц с ЦВК. На уровне этих учреждений предпочтение отдавалось постановке ЦВК в подключичные вены (72,7%), реже в яремные (18,2%) или бедренные (9,1%), в отличие от ДЦ, где приоритет отдавался катетеризации бедренных вен (80%). Это обусловлено тем, что риски осложнений при имплантации ЦВК в подключичные и яремные вены, намного выше, чем в бедренные, на фоне тяжелых тромбоцитопений.

Очень важным моментом в ведении детей с ГУС является обеспечение адекватного питания. Боль-

Таблица 7

Изменения маркеров повреждения почек, внутрисосудистого тромбообразования, воспаления, активации комплемента, гормонов костного метаболизма в крови у детей с ГУС Д «+» при поступлении в диализный центр

Показатель	n	%	Значения Me (P25; P75)
NGAL сыворотки крови (норма: 42-177), нг/мл	26	–	–
ПА/ГА	20	–	425,9 (347,1; 515,3)
Без диализа	6	–	119,6 (81,1; 281,1) (U=8, p<0,001)
РФМК (норма: 3,36-4), мг/дл	94	–	–
ПА/ГА	64	100	9,25 (4,5; 14,5)
доля повышенных значений	50	78,1	–
Без диализа	30	100	6,75 (4; 21)
доля повышенных значений	20	60,6	–
Прокальцитонин (норма: менее 0,5), нг/мл	17	–	–
ПА/ГА	13	–	9,16 (1,77; 14,35)
Без диализа	4	–	0,63 (0,19; 1,22) (U=6, p<0,05)
С3 фракция комплемента (норма: 0,9-1,8), г/л	35	–	–
ПА/ГА	28	100	0,73 (0,62; 0,84)
доля пониженных значений	24	85,7*	–
Без диализа	7	100	1,07 (0,89; 1,29)
доля пониженных значений	2	28,6*	–
		($\chi^2_{\text{Фейсера}}=6,8, p^*<0,01$)	(U=13,5, p<0,001)
Общий витамин Д (норма: 30-50), нг/мл	33	–	–
ПА/ГА	26	100	6,18 (3; 11,78)
доля значений <20 нг/мл	25	96,2	–
доля значений 20-29 нг/мл	1	3,8	–
Без диализа	7	100	10,48 (7,4; 13,15)
доля значений <20 нг/мл	7	100	–
доля значений 20-29 нг/мл	0	0	–
Паратиреоидный гормон (норма: 15-65), пг/мл	26	–	–
ПА/ГА	22	100	35,5 (16,4; 60,1)
доля повышенных значений	3	13,6	–
Без диализа	4	100	22,1 (12,9; 38,5)
доля повышенных значений	0	0	–

шинство пациентов при поступлении в ДЦ имели парез кишечника, что требовало проведения парентерального питания с покрытием суточного каллоража в основном за счет растворов глюкозы и аминокислот (использование жировых эмульсий при низком уровне тромбоцитов противопоказано). С целью оценки восстановления перистальтики и частично детоксикации каждые 3 часа по назогастральному зонду вводился физиологический раствор в объеме 5 мл/кг. Перед каждым введением физиологического раствора оценивался остаточный объем жидкости в желудке. Отсутствие остатка перед двумя последовательными введениями раствора в желудок расценивалось как восстановление перистальтики (также как и появление перистальтических шумов при аускультации кишечника). В последующем ребенка переводили на молочные смеси 25%-50%-75%-100% с постепенным увеличением объема залива на кормление до возрастной нормы. Каждое увеличение % молочной смеси и её объема

осуществлялось в течение 3-8 кормлений с оценкой толерантности к пище (отсутствие остатка по желудочному зонду, срыгиваний и рвоты, появления или усиления диарей и т.д.). Как правило, при восстановлении толерантности к пище и её объему назогастральный зонд удалялся, и ребенок переводился на питание через рот.

99% детей с ГУС получали антибиотикотерапию в ДЦ. 95% из них начинали лечение АБ в домашних условиях или в последующем в лечебных учреждениях районного или областного уровня. При поступлении ребенка в ДЦ наиболее часто назначаемыми АБ были цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) в 86% случаев, реже имипенем или меропенем (3,4%). Назначение только одного АБ в остром периоде ГУС в ДЦ требовалось в 1-й группе у 23% пациентов, а во 2-й – у 64% ($\chi^2=13,8, p<0,001$). Количество смен АБ в ДЦ составило 2 (1; 3) в 1-й группе и 1 (1; 2) во 2-й (U=2237,5, p<0,001).

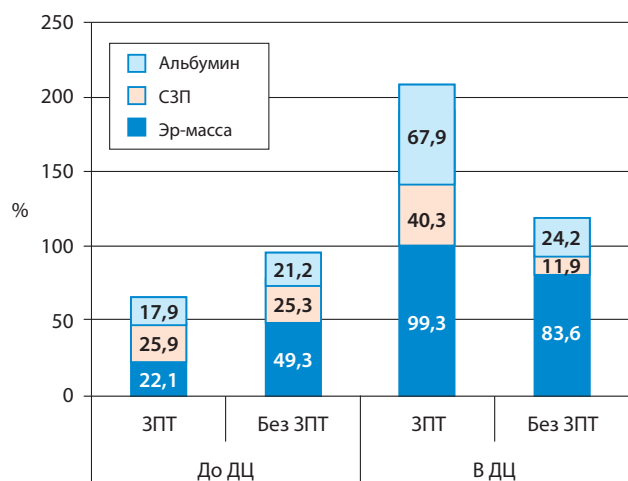


Рис. 3. Частота переливаний компонентов крови у детей с ГУС в зависимости от использования заместительной почечной терапии на этапах до и в ДЦ

Объем инфузионной терапии рассчитывался исходя из объема диуреза или объема ультрафильтрации (для ПД пациентов) за предыдущие сутки + потеря жидкости за счёт перспирации + текущие патологические потери (диарея, лихорадка и т.д.). Детям при развитии анурии (до начала ЗПТ) и в состоянии эволюции ограничение жидкости составляло 400 мл/м²/сутки. В процессе инфузионной терапии проводилась коррекция электролитных нарушений. В условиях ДЦ у 41,8 % детей с ГУС имелись показания для внутривенного введения бикарбоната натрия с целью коррекции тяжелого метаболического ацидоза (НСО₃ менее 15 ммоль/л), чаще в 1-й группе (55,9%), чем во 2-й (10,8%) ($\chi^2=17,9, p<0,001$).

Учитывая развитие тяжелой микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении, потребления, гипоальбуминемии, большинство детей с ГУС нуждались в переливаниях препаратов крови. В диализном центре трансфузия эритроцитарной массы (или отмытых эритроцитов) проведена 99% пациентов (в среднем $2,2 \pm 1,2$ раз), свежемороженой плазмы (СЗП) – 48,1%, тромбоцитарной массы – 12,1%, альбумина – 66%. Частота

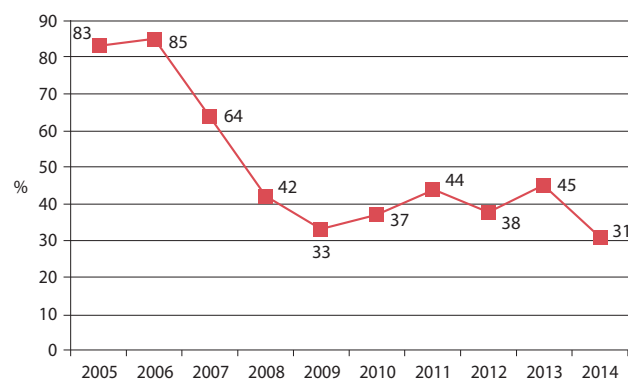


Рис. 4. Динамика изменения частоты переливаний СЗП у детей с ГУС Д «+» (2005-2014 г.)

переливаний компонентов крови в зависимости от группы (1-я – ЗПТ, 2-я – без ЗПТ), а также до поступления в ДЦ и в ДЦ, представлена на рисунке 3. На догоспитальном этапе чаще переливалась эритроцитарная масса пациентам 2-й группы ($\chi^2=7,74, p<0,01$), а в ДЦ чаще в трансфузии СЗП ($\chi^2=9,76, p<0,01$) и альбумина ($\chi^2=11,68, p<0,001$) нуждались дети 1-й группы.

Начиная работать с пациентами с ГУС в 2005 году, мы постоянно осознавали, что некоторые постулаты, используемые ранее, нуждаются в коррекции. Одним из них был предубеждение, что при развитии постдиализного ГУС обязательно необходимо переливать СЗП. Такая потребность, как правило, возникает при позднем поступлении ребенка с ГУС Д «+» и развитием уремической коагулопатии, а также в случаях атипичного и вторичного ГУС. Динамика применения СЗП в нашем ДЦ представлена на рисунке 4.

Следующей «привычкой» врачей интенсивной терапии и реанимации, особенно на районном и областном уровнях, было необоснованно частое назначение глюкокортикоидов (ГК). Динамика применения ГК отображена на рисунке 5.

Развитие артериальной гипертензии (АГ) осложняло течение ГУС и требовало назначения соответствующей антигипертензивной терапии. В условиях диализного центра у 93,4% детей диагностировалась АГ (т.е. превышение систолического и/или диастолического АД выше 95го перцентиля для данного возраста, пола, длины тела), которая сохранялась и нуждалась в медикаментозной коррекции у 82,6% пациентов при выписке из ДЦ. В ДЦ большинство детей получали 2 и более антигипертензивных препаратов, при выписке – чаще достаточно было монотерапии (рис. 6).

Наиболее часто назначаемыми антигипертензивными средствами у детей на ЗПТ в ДЦ были комбинации амлодипина и эналаприла (амл+энал), амлодипина и метопролола (амл+метопр), амлодипина/эналаприла/доксазозина (амл+энал+доксаз), монотерапия амлодипином или эналаприлом. В группе детей без диализа чаще использовалась монотерапия

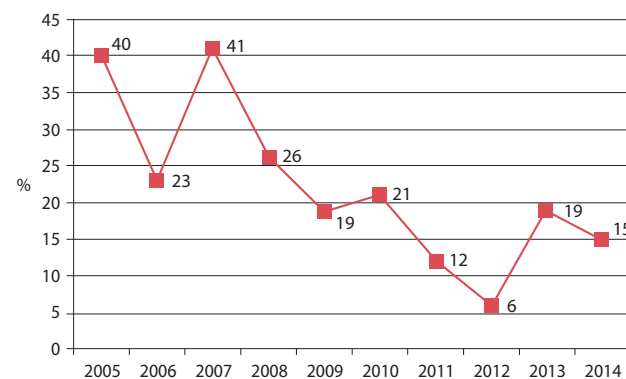


Рис. 5. Динамика изменений частоты назначений ГК детям с ГУС Д «+» (2005-2014 г.)

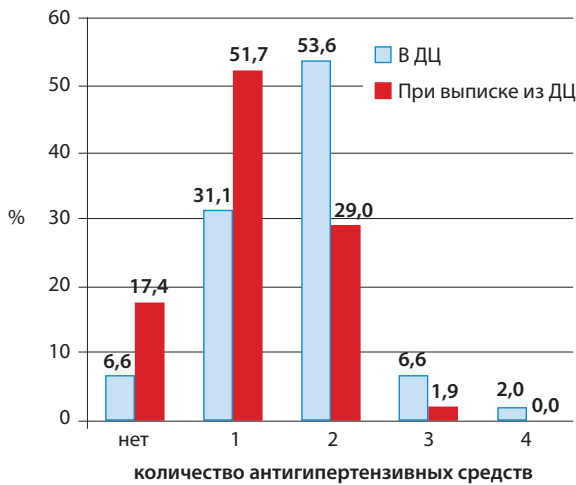


Рис. 6. Количество антигипертензивных средств у детей с ГУС

пия амлодипином или эналаприлом или их комбинация (рис. 7).

В обеих группах при выписке из ДЦ чаще использовался амлодипин, реже его комбинация с эналаприлом или только монотерапия последним. Назначение фуросемида в большинстве случаев связано не с целью понижения АД, а для снижения уровня калия в крови на фоне приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (рис. 8).

Таким образом, основными направлениями ведения детей с ГУС Д «+» являлись обеспечение адекватного питания, коррекция кислотно-основного баланса и электролитных нарушений, АБ терапия, трансфузии крови и ее компонентов, медикаментозный контроль АД, заместительная почечная терапия.

Лечение пациентов с ГУС Д «-» кроме мероприятий, описанных выше, включало проведение плазмообменов [2] 2 из 4 человек, нуждавшимся в диализной терапии. К сожалению, ни в одном из случаев не удалось добиться положительного результата: у 1-го ребенка к концу острого периода диагностирована терминальная почечная недостаточность, у 2-го – после 2 сеанса плазмообмена на фоне возникновения злокачественной АГ случилось кровоизлияние в мозг с последующим леталь-

ным исходом. У 3-го пациента для проведения такой терапии имелись противопоказания – исходно злокачественная артериальная гипертензия с геморрагическим инфарктом мозга при поступлении в ДЦ.

Обсуждение

Настоящая работа является первой на постсоветском пространстве, в которой прослежена эпидемиология ГУС у детей в отдельной стране за 10 летний период. Полученные данные свидетельствуют, что заболеваемость ГУС у детей в Беларуси является одной из самых высоких в Европе и сопоставима с таковой в Шотландии [43] и Бельгии [20]. Региональные различия в пределах одной страны также отмечены в Италии [69] и Великобритании [43], где ГУС чаще встречается в северных областях. Летальность за изучаемый период времени снизилась с 29,1% (за период 1994-2003 г. [7]) до 2,3%, что соответствует результатам лечения ГУС в развитых странах Европы, Канаде, США и Австралии [13, 26, 30, 33, 54, 69].

Достижение столь значимого снижения летальности удалось добиться благодаря реализации ряда организационно-диагностических и лечебных мероприятий:

1. С 2005 года дети с ГУС госпитализируются в детский диализный центр (до этого времени их лечением занимались анестезиологи-реаниматологи диализного центра для взрослых пациентов);
2. С 2005 года приоритетным методом заместительной почечной терапии стал перитонеальный диализ (до 2005 г. использовался только гемодиализ) (табл. 2);
3. Доступность всех возможных методов ЗПТ (ПД, ГД, ПБВГ/Д) позволила у 31 ребенка (14,2%) переходить с одного метода на другой при возникновении каких-либо осложнений или противопоказаний (табл. 2);
4. Госпитализация ребенка с ГУС напрямую в детский диализный центр при наличии триады основных симптомов ГУС и длительности олигоанурии более 8-12 часов (рис. 9).

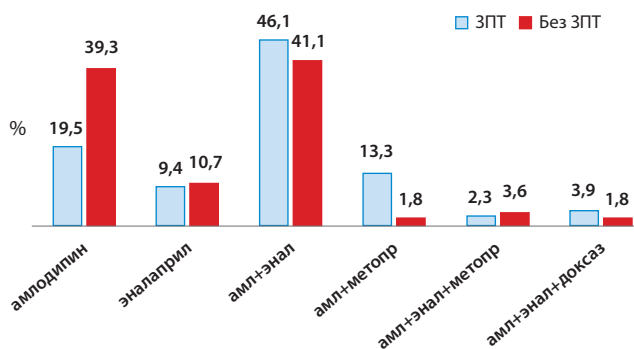


Рис. 7. Антигипертензивная терапия у детей с ГУС в ДЦ

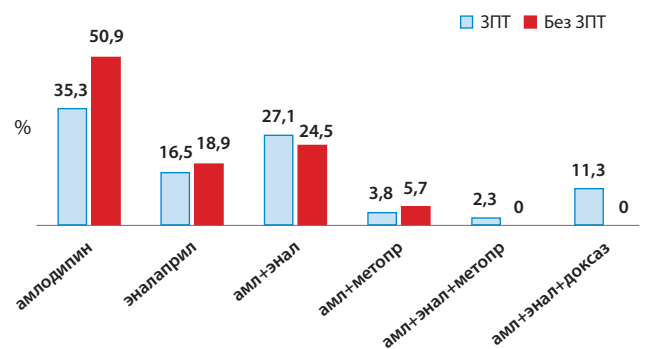


Рис. 8. Антигипертензивная терапия у детей с ГУС при выписке из ДЦ

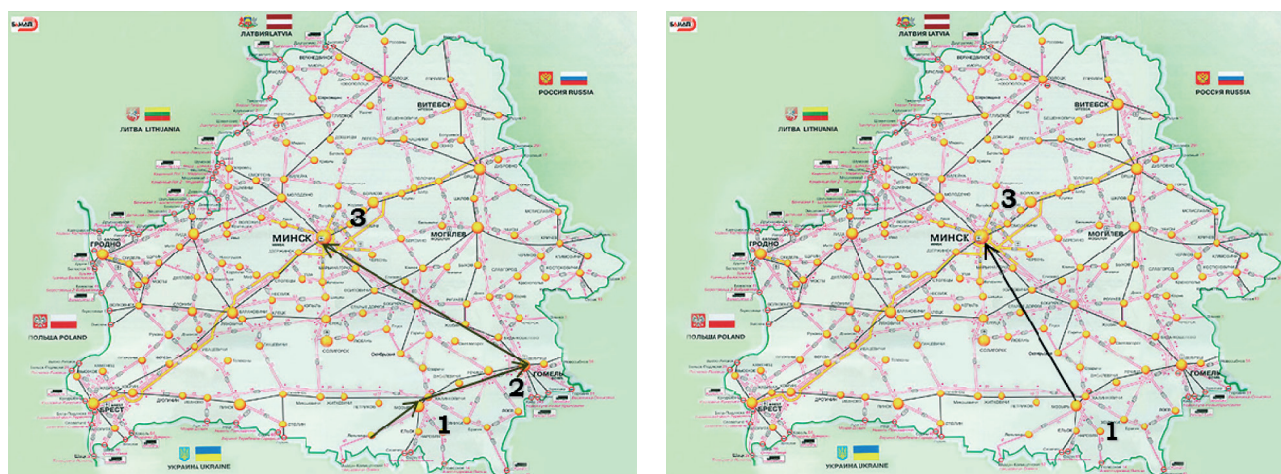


Рис. 9. Порядок госпитализации детей с ГУС и олигоанурией в ДЦ

До 2005 года ребенок с ГУС госпитализировался в районную больницу (1 на рис. 9), далее областную (2 на рис. 9) и только затем в диализный центр в Минске, что занимало не менее 1,5-2 суток, так как на каждом из этапов проводились диагностические и лечебные мероприятия. Итогом такой логистики было утяжеление состояния ребенка и высокая летальность.

В 2005 году в Беларуси открылся единственный в стране детский диализный центр, что позволило переориентировать поток детей с ГУС и олигоанурией напрямую из районных больниц в ДЦ в Минск (рис. 9). На уровне региональной клиники проводится лечебно-диагностический прием, включающий в себя инфузионную терапию в течение 6 часов для достижения эуволемии, а также введение фуросемида через 2, 4, 6 часа от начала инфузии в дозе 1-2 мг/кг в/в (при отсутствии ответа на дозу 10 мг/кг/сутки – мочегонные средства отменяются). Если в результате такой терапии не достигается восстановления адекватного диуреза (γ детей до 1 года жизни более 1 мл/кг/час), то организовывается перевод ребенка в диализный центр после согласования с его администрацией.

Роль энтерогеморрагических *E. coli* в генезе ГУС в нашем центре удалось подтвердить в среднем в 49,5% случаев с помощью метода экспресс диагностики антигенов *E. coli* O157 и/или Stx1/Stx2 в кале. Для постановки диагноза STEC-ГУС требуется про-

ведение комбинации диагностических тестов: посев кала или ректального мазка на среды для выявления STEC (с сорбитолом для *E. coli* O157:H7), выделение ДНК STEC или Stx в образцах кала; определение антител в сыворотке крови к липополисахаридам (LPS) наиболее распространенных серотипов STEC (табл. 8) [21, 22, 26, 42, 69].

При проведении больших эпидемиологических исследований в Европе [21, 26, 69] с использованием возможностей крупных микробиологических лабораторий или институтов выявляемость STEC составила 73,1-86% у детей с ГУС Д «+». В настоящее время диализные центры располагают ограниченным спектром диагностических возможностей, что определяет меньшую частоту подтверждения STEC при ГУС Д «+». Дополнение протокола диагностического поиска исследованием уровня антител к липополисахаридам STEC позволяет улучшить выявляемость данной группы инфекций [76]. Приведенные данные, указывают на правомочность сохранения диагноза диарея-ассоциированного ГУС (ГУС Д «+») у ряда пациентов, поскольку в 25-50% случаев невозможно подтвердить роль STEC и установить диагноз STEC-ГУС. Однако необходимо помнить, что нередко кишечная инфекция может быть триггером развития атипичного ГУС, и при тяжелом течении ГУС Д «+» без подтверждения STEC может потребоваться ведение ребенка по протоколам аГУС [42].

Таблица 8

Эффективность различных диагностических тестов в диагностике STEC-ГУС

Диагностические тесты	Франция [21]	Германия/Австрия [26]	Италия [69]	Нидерланды [76]
STEC-ГУС	86%	83%	73,1%	64%
– посев кала на STEC	29%	72%	7,9%	52%
– ДНК STEC или Stx методом ПЦР в стуле	58%	75%	28%	–
– антитела к LPS <i>E. coli</i> O157	67%	68%	50%	64%
– антитела к LPS STEC	74%	–	61,3%	–

Несмотря на разную тяжесть почечного повреждения (с и без потребности в ЗПТ) при ГУС Д «+», обращает на себя внимание отсутствие различий среди показателей периферической крови при поступлении в ДЦ: гемоглобина, тромбоцитов и лабораторно практически неразличимых уровней лейкоцитов (табл. 4). В 1989 году Walters и соавт. [73] установили, что высокий уровень полиморфноядерных нейтрофилов у пациентов с ГУС Д «+» определяет неблагоприятный прогноз. Важная роль лейкоцитов в патогенезе ГУС была подтверждена в последующем [16, 24, 29, 65, 66]. В экспериментах *in vivo*, Stx связывается с лейкоцитами и транспортируется к эндотелиальным клеткам [65]. Stx2 индуцирует развитие нейтрофилии и активацию нейтрофилов [24]. В нашем исследовании дети с ГУС Д «+», которые умерли в остром периоде (4 ребенка), имели выраженный лейкоцитоз при поступлении в ДЦ – $34 (16,1-53,8) \times 10^9/\text{л}$.

Среди различий уровней биохимических параметров крови необходимо подчеркнуть высокую частоту повышения уровней АЛАТ и АсАТ в обеих группах обследуемых (в 1-й у 90,9 и 92,3%, во 2-й у 37,9 и 71,7% соответственно), более значимое у нуждавшихся в диализе ($p < 0,001$) (табл. 5). По-видимому, степень снижения функции почек по выведению азотистых шлаков определяет степень их влияния на выраженность токсического гепатита, на что указывала нормализация уровней данных печеночных ферментов через 2-3 дня после начала диализной терапии. В работе Панкова Е.А. [8] показано, что высокие уровни АЛАТ и АсАТ могут служить неблагоприятным прогностическим фактором у детей со СПА-ГУС.

Выраженность микроангиопатической гемолитической анемии не различалась между группами детей с ГУС (табл. 4). Однако необходимо отметить разнонаправленность изменений, характеризующих степень гемолита. Уровни АДГ были существенно выше в группе, получавших диализ, в то время как, уровни билирубина (преимущественно за счет непрямого) у пациентов без ЗПТ (табл. 5).

Маркером раннего повреждения почек является NGAL, уровень которого существенно повышается как в сыворотке крови, так и в моче через часы после развития острого почечного повреждения [48]. В работе Н. Trachtman и соавт. впервые изучены изменения уровней NGAL в моче у детей с ГУС Д «+» в зависимости от тяжести почечного повреждения [70]. Авторы исследования отдают предпочтение измерению данного маркера в моче, т.к. в сыворотке уровень последнего может повышаться при системных заболеваниях [51] и без почечного повреждения. Поскольку ГУС Д «+» не является системным воспалительным заболеванием, а у большей части пациентов рано развивается анурия, нами предпринята попытка оценить уровни и динамику изменений NGAL в крови при данной патологии. При

поступлении в ДЦ выявлено повышение уровней NGAL у всех детей, нуждавшихся в ЗПТ, и у 33,3% без нее, что отражает развитие ренальных повреждений [4]. Значимое превышение NGAL отмечалось у пациентов с ГУС, которые в последующем получали ЗПТ ($p < 0,001$), отражая тяжесть повреждения проксимальных канальцев почек и, возможно, определяя дальнейший прогноз в плане выздоровления (табл. 7). Оценка концентрации NGAL в сыворотке крови и динамики его изменения может служить основой для разработки диагностических критериев почечного повреждения при ГУС и определения тактики лечения (необходимости начала диализной терапии).

Повреждение эндотелия является центральным патогенетическим механизмом ГУС и сопровождается активацией тромбоцитов, хемотаксисом и адгезией нейтрофилов, моноцитов под действием ядерного фактора κB , обуславливая тромбоз и воспаление на уровне микроциркуляторного русла [38, 79]. Фактором, определяющим подверженность эндотелиальных клеток воздействию веротоксина, является наличие на их поверхности рецепторов, обладающих высокой степенью сродства к токсину. При сравнении клеток эндотелия человека из разных тканей установлено, что эндотелиальные клетки почек чувствительны к веротоксину в 1000 раз больше, чем клетки эндотелия пупочной вены [1]. Характерной особенностью ГУС являются депозиты фибрина в клубочках почек, которые частично удаляются при помощи внутреннего механизма с вовлечением тканевого активатора плазминогена. В работе van Geet и соавт. при ГУС Д «+» выявлена преимущественно активация системы коагуляции с развитием локального внутрисосудистого свертывания в сравнении с системой фибринолиза [71]. Последующие исследования продемонстрировали повышение уровня ингибитора активатора плазминогена типа 1, что указывало на выраженное ингибирование фибринолиза [18, 52]. Одними из маркеров тромбообразования являются Д-димеры – специфические продукты деградации фибрина. Они образуются в процессе лизиса сгустка и их концентрация в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Повышение уровней Д-димеров у детей с ГУС Д «+» описано во многих публикациях [18, 35, 52, 71], однако практически не уделялось внимания более раннему процессу образования тромба – формированию растворимых фибрин-мономерных комплексов. Как известно, на конечном этапе тромбообразования переход фибриногена в фибрин происходит следующим образом: от фибриногена тромбин отщепляет 2 фибринопептида А и 2 фибринопептида В, образуя фибрин-мономеры. Затем формируются димеры, тримеры и олигомеры фибрина. В нашей работе мы выявили повышение РФМК в обеих группах, чаще у детей, требовавших ЗПТ (78,1 против 60,6%, $p > 0,05$) (табл. 7).

Снижение C3 фракции комплемента и продуктов его распада (C3b, C3c, C3d) у детей с ГУС Д «+» ранее было описано в литературе [49, 55]. Повышение уровней продуктов распада C3 и фактора В указывало на активацию альтернативного пути комплемента [49]. В последующем это подтверждено выявлением высоких уровней фактора Вв и мембраноатакующего комплекса комплемента C5b-9 у детей в острой фазе ГУС Д «+» [11, 39, 68]. Однако взаимосвязей между степенью активации комплемента и тяжестью почечных повреждений и исходов обнаружено не было [39, 68]. По результатам нашего исследования снижение уровней комплемента C3 при нормальном уровне C4 в крови свидетельствовало об активации комплемента по альтернативному пути у большинства пациентов. Кроме того, установлена взаимосвязь между активацией системы комплемента и тяжестью почечного повреждения: уровни C3 были существенно ниже и встречались чаще у детей, нуждавшихся в ЗПГ ($p < 0,001$) (табл. 7).

Последние десятилетия возобновился интерес к изучению витамина Д, прежде всего к его неклассическим эффектам. Одним из таких является его влияние на иммунную систему. Под действием витамина Д в макрофагах и эпителиальных клетках кишечника повышается экспрессия рецепторов витамина Д и активность α -гидроксилазы, что приводит к образованию 1,25 дигидроксивитамина Д в митохондриях клеток. Последний, связавшись с рецептором витамина Д, попадает в ядро клетки, где стимулирует образование антимикробного пептида – кателицидина (LL37) [74]. На модели животных [17] была продемонстрирована важность защитного действия кателицидина на слизистую кишечника против *E. coli* O157:H7. *In vitro* мышинный и человеческий LL37 разрушал *E. coli* O157:H7. У кателицидиндефицитных нокаутированных мышей отмечалась повышенная восприимчивость к экспериментальной *E. coli* O157:H7, что сопровождалось развитием истончения слизистой оболочки толстой кишки и более глубоким проникновением бактерий в слой эпителиальных клеток. В последующем у 80% мышей этой группы развилась анемия, тромбоцитопения и канальцевые повреждения почек [19]. Учитывая, что только 10% детей, инфицированных *E. coli* O157:H7, развивают ГУС, мы предположили, что одним из возможных факторов такого развития может быть дефицит кателицидина, опосредованный дефицитом витамина Д. В нашем исследовании у 100% детей с ГУС Д «+» обнаружен дефицит или недостаточность витамина Д, выраженность которого не различалась между исследуемыми группами (табл. 7).

Залогом успешного ведения детей с ГУС является ранняя диагностика заболевания и своевременное начало поддерживающей терапии. Лечение детей с ГУС является симптоматическим и направлено на предотвращение осложнений со стороны

следующих систем: желудочно-кишечного тракта (выраженный болевой синдром, колит), системы крови и гемостаза (анемия, тромбоцитопения, риск кровотечений), сосудистой системы (гиперволемия, артериальная гипертензия, повышение сосудистой проницаемости/отеки) и ренальной (нарушения водно-электролитного и кислотно-основного равновесия, интоксикация продуктами азотистого обмена). Должное внимание также необходимо уделять и другим органам и системам, питанию и психологической поддержке ребенка.

Ребенок с ГУС без снижения диуреза может наблюдаться в нефрологическом или педиатрическом отделении, при падении скорости мочеотделения до олигоанурии – в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Использование инфузионной терапии, преимущественно физиологического раствора, у детей с подтвержденной STEC инфекцией в течение первых 4 дней от начала диареи снижает риск развития олигоанурии при ГУС, но не самого ГУС [10, 34]. Инфузионная терапия в дальнейшем должна быть продолжена для поддержания состояния эуволемии, выбор раствора и объем инфузии определяются согласно международным рекомендациям [31, 41]. Водный баланс необходимо тщательно мониторить: измерение веса ребенка 1-2 раза в день, контроль поступления и выведения жидкости из организма каждые 6-12 часов, частоты сердечных сокращений и артериального давления каждые 1-3 часа. Перегрузка жидкостью у критических пациентов является независимым фактором риска смерти, ее следует избегать [25, 27, 28, 63].

Боль в животе очень часто сопровождает ГУС Д «+», особенно если он протекает с колитом. Желательно избегать назначения нестероидных противовоспалительных средств и антиперистальтических, а прибегать к использованию ацетаминофена (парацетамола) [1, 64]. Во всех случаях «острого живота» при ГУС необходимо исключение хирургической патологии.

Показаниями к переливанию эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов служат: снижение гемоглобина ниже 70 г/л, клинические проявления анемии (тахикардия, ортостатическая гипотензия, застойная сердечная недостаточность и др.) даже при более высоких значениях гемоглобина или быстрое снижение гематокрита. Показанием к переливанию тромбоцитарной массы служит продолжающееся кровотечение. Другие показания к переливанию тромбоконцентрата противоречивы. Большинство авторов избегают назначения таких трансфузий, поскольку предполагается, что они усиливают агрегацию и тромбообразование, ухудшая течение заболевания. Для профилактики кровотечений инфузии тромбоцитов применяют при снижении их уровня в крови менее 20×10^9 /л или перед предстоящим хирургическим вмешатель-

ством [12, 36, 58, 59, 75]. В настоящее время нет преимуществ переливаний свежезамороженной плазмы в сравнении с поддерживающей терапией при ГУС Д «+» [14, 47, 53], однако без такой терапии невозможно обойтись при позднем поступлении ребенка в ДЦ с развитием уремической коагулопатии или полиорганной недостаточности с ДВС синдромом. Применение плазмы противопоказано у пациентов с ГУС, вызванным *Streptococcus pneumoniae*, поскольку плазма человека содержит антитела против антигена Thomsen-Friedenreich, способные утяжелять течение болезни [2, 5].

По данным Кокрановского обзора различий по влиянию глюкокортикоидов (метилпреднизолона) на летальность не выявлено, развитие перитонитов у детей на ПД, артериальной гипертензии через 60 дней от дебюта ГУС Д «+» в сравнении с поддерживающей терапией. Антикоагулянтная (гепарин ± дипиридамола) или тромболитическая (урокиназа) терапия также не имела преимущественного влияния на летальность, развитие неврологической симптоматики у детей с судорожным синдромом, возникновение протеинурии в анамнезе в сравнении со стандартной терапией, однако существенно увеличивала риск кровотечений [47]. В нашем центре мы не используем ГК, антикоагулянты и тромболитики в лечении детей с ГУС Д «+», все случаи назначения стероидов приходятся на региональные клиники, которые редко видят такую патологию и «по привычке» их назначают (рис. 5).

Полного согласия по вопросу о необходимости применения антибиотиков для лечения инфекции, вызванной STEC, до сих пор не достигнуто. Wong и соавт. [77] показали, что антибиотикотерапия на стадии гастроинтестинальной инфекции STEC повышает (приблизительно в 17 раз) риск развития ГУС. Отсюда был сделан вывод о том, что повреждение мембраны бактерий, индуцируемое антибиотиками, может способствовать острому выделению токсина в больших количествах. Однако мета-анализ данных 26 отчетов не подтвердил увеличения риска развития ГУС, связанного с применением антибиотиков [57]. Следует отметить, что в исследовании Wong и соавт. не было ни одного случая бактериемии. Хотя бактериемия очень часто сопровождает ГУС, спровоцированный *S. dysenteriae* типа 1, и эти пациенты неизбежно погибают при отсутствии достаточно раннего назначения антибиотиков. Недавнее исследование Wong и соавт. [78] вновь подтвердили ранее полученные результаты и на основании многофакторного анализа доказали, что использование АБ при лечении диареи, вызванной *E. coli* O157:H7, повышает риск развития ГУС в 3,6 раз. Мы считаем, что показанием к назначению АБ служат инвазивные диареи, а в случае уже развившегося ГУС и поступлении ребенка в ДЦ такая терапия должна назначаться всем пациентам (так как имеются ЦВК, мочевого катетер и др.). В нашем ис-

следовании не было случаев выявления *S. dysenteriae* типа 1.

Показания для начала заместительной почечной терапии у детей с ГУС такие же, как при других вариантах ОПН.

Показания для начала ЗПТ в нашем центре.

Абсолютным показанием к началу ЗПТ при ГУС является: анурия в течение 12-24 часов или олигурия в течение более 24 часов.

У детей с ОПН и адекватным диурезом на первый план выступают следующие показания к ЗПТ:

1. развитие жизнеугрожающих состояний, не поддающихся консервативной терапии:

- гипергидратация с отеком легких, головного мозга и резистентностью к введению фуросемида;
- гиперкалиемия ($>6,5$ ммоль/л с ЭКГ признаками);
- уремическая энцефалопатия;
- злокачественная артериальная гипертензия;

2. метаболические расстройства, не поддающиеся консервативной терапии:

- тяжелый метаболический ацидоз ($pH < 7,2$, $BE < -10$);
- гипо- и гипернатриемия (<120 ммоль/л и >160 ммоль/л);
- уровень мочевины >40 ммоль/л (у новорожденных >30 ммоль/л).

Ведущую роль в прогнозе жизни и почечной выживаемости пациента играет раннее начало диализа, так как определяется прямая зависимость между сроком начала диализа и исходами. В большинстве центров наиболее частым методом ЗПТ у детей с ГУС Д «+» выступает перитонеальный диализ.

При выборе метода заместительной почечной терапии (ПД, ГД, ПВВГ/Д) учитывается тяжесть клинического состояния ребенка, степень метаболических нарушений, наличие противопоказаний к определенному виду диализа, а также возраст, длина и масса тела ребенка, доступность методов ЗПТ в организации здравоохранения.

Показаниями к перитонеальному диализу являются: преимущественно изолированное повреждение почек у детей в возрасте до 2 лет жизни, выраженные неврологические нарушения, наличие или высокий риск геморрагических осложнений, тяжелая недостаточность кровообращения, невозможность выполнения сосудистого доступа, противопоказания или отсутствие возможности проведения других методов ЗПТ.

ПВВГ используется в случаях выраженной гипергидратации с отеком легких, мозга; при нестабильной гемодинамике, обусловленной присоединением сепсиса, развитием полиорганной недостаточности; при наличии противопоказаний к проведению ПД. Присоединение к вышеперечисленным показаниям анурии с развитием тяжелой азотемии, требует перевода с ПВВГ на ПВВГ/Д.

ГД является методом выбора при лечении детей со стабильной гемодинамикой, выраженной азоте-

мией и гипергидратацией, противопоказаниями к другим методам ЗПГ.

Существенное изменение фармакокинетики всех лекарственных средств, элиминируемых с мочой, отмечается у пациентов с ГУС, что требует изменения дозы и кратности введения лекарственных средств в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации и метода ЗПГ [3].

Плазматерапия и использование экулизумаба, моноклонального антитела блокирующего образование мембраноатакующего комплекса C5b-9 компонента, а также полный спектр диагностических и лечебных мероприятий атипичного ГУС представлен в недавнем обзоре Loirat и соавт. [42].

Заключение

Таким образом, ГУС наиболее часто развивается у детей в возрасте до 5 лет (89,9%), встречается с одинаковой частотой среди представителей обоих полов, с преобладанием диарея-ассоциированного ГУС (96,3%), чаще среди городского населения. Наиболее высокая заболеваемость ГУС отмечается в северо-западных и центральных областях Беларуси (Витебской и Гродненской областях, г. Минске) и остается одной из самых высоких среди стран Европы. STEC инфекция в генезе ГУС Д «+» подтверждена в 49,5% случаев по результатам экспресс теста. Перитонеальный диализ был методом выбора у 77,9% пациентов, нуждавшихся в диализной терапии. Применение ряда организационных мероприятий, общепринятых диагностических и лечебных рекомендаций позволило снизить летальность у детей с ГУС до 2,3%. Остается нерешенной проблема лечения атипичного ГУС: из 4 детей, получавших диализ, 1 ребенок погиб и у 2-х развилась терминальная ХПН.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 1). Нефрология и диализ. 2007. 9(4): 370–377.
2. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 2). Нефрология и диализ. 2007. 9(4): 377–386.
3. Байко С.В., Сукало А.В. Фармакокинетика лекарственных препаратов у пациентов на перитонеальном диализе. Медицинская панорама. 2015. 161(8): 20-22.
4. Байко С.В., Сукало А.В., Бураковский А.И. и др. Диагностическая значимость NGAL в сыворотке крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом. Материалы III конгресса нефрологов новых независимых государств (Грузия, Тбилиси 25-27 сен-ября 2014). 2014: 223-227.
5. Каган М.Ю. Гемолитико-уремический синдром, ас-

социированный с пневмококковой инфекцией. Нефрология и диализ. 2013. 15(2): 116-119.

6. Краснова Е.И. Гемолитико-уремический синдром как осложнение острой кишечной инфекции у детей. Лечащий врач. 2010. 10: 45–47.

7. Миронов А.А. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности: монография. Минск: БелМАПО, 2006. 278 с.

8. Панков Е.А. Исходы гемолитико-уремического синдрома у детей. Автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук. 1995. СПбГПМА. 27 с.

9. Половозрастная структура населения Республики Беларусь на 1 января 2014 года и среднегодовая численность населения за 2013 год / Статистический бюллетень [Электронный ресурс]. – Национальный статистический комитет Республики Беларусь, 2014. – Режим доступа: http://belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/otrasli-statistiki/naselenie/demografiya_2/metodologiya-otvetstvennye-za-informatsionnoe-s_2/index_378/ – Дата доступа: 03.11.2015.

10. Ake J.A., Jelacic S., Ciol M.A. et al. Relative nephroprotection during Escherichia coli O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. Pediatrics. 2005. 115(6): 673-680.

11. Angioi A., Fervenza F.C., Sethi S. et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. Kidney Int. 2016. 89(2): 278-88.

12. Balestracci A., Martin S.M., Toledo I. et al. Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2013. 28(6): 919-925.

13. Banatvala N., Griffin P.M., Greene K.D. et al. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: Microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. J. Infect. Dis. 2001. 183(7): 1063-1070.

14. Bitzan M., Schaefer F., Raymond D. et al. Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. Semin. Thromb. Hemost. 2010. 36(6): 594-610.

15. Brooks J.T., Bergmire-Sweet D., Kennedy M. et al. Outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli O111:H8 infections among attendees of a high school cheerleading camp. Clin. Infect. Dis. 2004. 38(2): 190-198.

16. Buteau C., Proulx F., Chaibou M. et al. Leukocytosis in children with Escherichia coli O157:H7 enteritis developing the hemolytic-uremic syndrome. Pediatr. Infect. Dis. J. 2000. 19(7): 642-647.

17. Calderon Toledo C., Rogers T.J., Svensson M. et al. Shiga toxin-mediated disease in MyD88-deficient mice infected with Escherichia coli O157:H7. Am. J. Pathol. 2008. 173(5): 1428-1439.

18. Chandler W.L., Jelacic S., Boster D.R. et al. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. N. Engl. J. Med. 2002. 346(1): 23-32.

19. Chromek M., Arvidsson I., Karpman D. The Antimicrobial Peptide Cathelicidin Protects Mice from Escherichia coli O157:H7-Mediated Disease. PLoS One. 2012. 7(10): e46476.

20. Cornu G., Proesmans W., Dediste A. et al. Hemolytic uremic syndrome in Belgium: incidence and association with verocytotoxin-producing Escherichia coli infection. Clin. Microbiol. Infect. 1999. 5(1): 16-22.

21. *Decludt B., Bouvet P., Mariani-Kurkdjian P. et al.* Haemolytic uraemic syndrome and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in children in France. *Epidemiol. Infect.* 2000. 124(2): 215-220.
22. *Elliott E.J., Robins-Browne R.M., O'Loughlin E.V. et al.* Nationwide study of haemolytic uraemic syndrome: clinical, microbiological, and epidemiological features. *Arch. Dis. Child.* 2001. 85(2): 125-131.
23. *Farmer J.J., Davis B.R.* H7 antiserum-sorbitol fermentation medium: A single tube screening medium for detecting *Escherichia coli* O157:H7 associated with hemorrhagic colitis. *J. Clin. Microbiol.* 1985. 22(4): 620-625.
24. *Fernández G.C., Rubel C., Dran G. et al.* Shiga toxin-2 induces neutrophilia and neutrophil activation in a murine model of hemolytic-uremic syndrome. *Clin. Immunol.* 2000. 95(3): 227-234.
25. *Foland J.A., Fortenberry J.D., Warsaw B.L. et al.* Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit. Care Med.* 2004. 32(8): 1771-1776.
26. *Gerber A., Karch H., Allerberger F. et al.* Clinical Course and the Role of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection in the Hemolytic-Uremic Syndrome in Pediatric Patients, 1997–2000, in Germany and Austria: A Prospective Study. *J. Infect. Dis.* 2002. 186(4): 493-500.
27. *Gillespie R.S., Seidel K., Symons J.M.* Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr. Nephrol.* 2004. 19(12): 1394-1399.
28. *Goldstein S.L., Somers M.J., Baum M.A. et al.* Pediatric patients with multiorgan dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2005. 67(2): 653-658.
29. *Green D.A., Murphy W.G., Uttley W.S.* Haemolytic uraemic syndrome: prognostic factors. *Clin. Lab. Haematol.* 2000. 22(1): 11-14.
30. *Grisaru S., Midgley J.P., Hamivka L.A. et al.* Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. *Paediatr. Child. Health.* 2011. 16(3): 337-340.
31. *Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *JPGN.* 2014. 59(1): 132-152.
32. *Guerin P.J., Brasler C., Baron E. et al.* Shigella dysenteriae serotype 1 in west Africa: Intervention strategy for an outbreak in Sierra Leone. *Lancet.* 2003. 362(9385): 705–706.
33. *Havelaar A.H., Van Duynhoven Y.T., Nauta M.J. et al.* Disease burden in The Netherlands due to infections with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157. *Epidemiol. Infect.* 2004. 132(3): 467-484.
34. *Hickey C.A., Beattie T.J., Covieson J. et al.* Early Volume Expansion During Diarrhea and Relative Nephroprotection During Subsequent Hemolytic Uremic Syndrome. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011. 165(10): 884-889.
35. *Honda T., Ogata S., Mineo E. et al.* Novel Strategy for Hemolytic Uremic Syndrome: Successful Treatment With Thrombomodulin α . *Pediatrics.* 2013. 131(3): e928-933.
36. *Iijima K., Kamioka I., Nozu K.* Management of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Clin. Exp. Nephrol.* 2008. 12(1): P. 16-19.
37. *Karmali M.A., Steele B.T., Petric M. et al.* Sporadic cases of haemolytic uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet.* 1983. 1(8325): 619-620.
38. *Keir L., Coward R.J.* Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. *Pediatr. Nephrol.* 2011. 26(4): 523-533.
39. *Keir L.S., Saleem M.A.* Current evidence for the role of complement in the pathogenesis of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2014. 29(10): 1895-1902.
40. *Kempe M.J.* Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by *E.coli* O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. *Pediatr. Neph.* 2012. 27(2): 161-164.
41. *King C.K., Glass R., Bresee J.S. et al.* Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm. Rep.* 2003. 52(RR-16): 1-16.
42. *Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G. et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016. 31(1): 15-39.
43. *Lynn R.M., O'Brien S.J., Taylor C.M. et al.* Childhood Hemolytic Uremic Syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg. Infect. Dis.* 2005. 11(4): 590-596.
44. *Mayer C.L., Leibowitz C.S., Kurosawa S. et al.* Shiga Toxins and the Pathophysiology of Hemolytic Uremic Syndrome in Humans and Animals. *Toxins.* 2012. 4(11): 1261-1287.
45. *McCarthy T.A., Barrett N.L., Hadler J.L. et al.* Hemolytic-uremic syndrome and *Escherichia coli* O121 at a lake in Connecticut, 1999. *Pediatrics.* 2001. 108(4): E. 59.
46. *Mead P.S., Griffin P.M.* *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet.* 1998. 352(9135): 1207-1212.
47. *Michael M., Elliott E.J., Ridley G.F. et al.* Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst. Rev.*: John Wiley & Sons, Ltd., 2009. 60 p.
48. *Mishra J., Ma Q., Prada A. et al.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. 14(10): 2534-2543.
49. *Monnens L., Molenaar J., Lambert P.H. et al.* The complement system in hemolytic-uremic syndrome in childhood. *N. Engl. J. Med.* 1980. 13(4): 168-171.
50. *Mitlbjerg J., Schweppe C.H., Karch H. et al.* Shiga toxins, glycosphingolipid diversity, and endothelial cell injury. *Thromb. Haemost.* 2009. 101(2): 252–264.
51. *Ohlsson S., Wieslander J., Segelmark M.* Increased circulating levels of proteinase 3 in patients with antineutrophilic cytoplasmic autoantibodies-associated systemic vasculitis in remission. *Clin. Exp. Immunol.* 2003. 131(3): 528-535.
52. *Proesmans W.* The role of coagulation and fibrinolysis in the pathogenesis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2001. 27(3): 201-205.
53. *Rizzoni G., Claris-Appiani A., Edefonti A. et al.* Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: results of a multicenter controlled trial. *J. Pediatr.* 1988. 112(2): 284-290.

54. *Robitaille P., Clermont M.J., Mérouani A. et al.* Hemolytic Uremic Syndrome: Late Renal Injury and Changing Incidence—A Single Centre Experience in Canada. *Scientifica*. 2012. 2012: 341860. doi: 10.6064/2012/341860.
55. *Robson W.L., Leung A.K., Fick G.H. et al.* Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron*. 1992. 62(3): 296-299.
56. *Ruggenti P., Noris M., Remuzzi G.* Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*. 2001. 60(3): 831–846.
57. *Sajdar N., Said A., Gangnon R.E. et al.* Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: A meta-analysis. *JAMA*. – 2002. 288(8): 996-1001.
58. *Scheiring J., Andreoli S.P., Zimmerhackl L.B.* Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated Hemolytic Uremic Syndrome (HUS). *Pediatr. Nephrol*. 2008. 23(10): 1749-1760.
59. *Scheiring J., Rosales A., Zimmerhackl L.B.* Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated Hemolytic Uremic Syndrome (HUS). *Eur. J. Pediatr*. 2010. 169(1): 7-13.
60. *Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al.* Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology*. 2012. 158(3): P. 323–335.
61. *Sonntag A.K., Prager R., Bielaszewska M. et al.* Phenotypic and genotypic analyses of entero-hemorrhagic *Escherichia coli* O145 strains from patients in Germany. *J. Clin. Microbiol*. 2004. 42(3): 954-962.
62. *Srivastava R.N., Moudgil A., Bagga A. et al.* Hemolytic uremic syndrome in children in northern India. *Pediatr. Nephrol*. 1991. 5(3): 284–288.
63. *Sutherland S.M., Zappitelli M., Alexander S.R. et al.* Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am. J. Kidney Dis*. 2010. 55(2): 316-325.
64. *Tarr P.I., Gordon C.A., Chandler W.L.* Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005. 365(9464): 1073-1086.
65. *Te Loo D.M., Monnens L.A., van Der Velden T.J. et al.* Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic-uremic syndrome. *Blood*. 2000. 95(11): 3396-3402.
66. *Te Loo D.M., van Hinsbergh V.W., van den Heuvel L.P. et al.* Detection of verocytotoxin bound to circulating polymorphonuclear leukocytes of patients with hemolytic-uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2001. 12(4): 800-806.
67. *Thorpe C.M.* Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Clin. Infect. Dis*. 2004. 38(9): 1298–1303.
68. *Thurman J.M., Marians R., Emlen W. et al.* Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2009. 4(12): 1920-1924.
69. *Tozzi A.E., Caprioli A., Minelli F. et al.* Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections associated with hemolytic uremic syndrome, Italy, 1988-2000. *Emerg. Infect. Dis*. 2003. 9(1): 106-108.
70. *Trachtman H., Christen E., Cnaan A. et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr. Nephrol*. 2006. 21(7): 989-994.
71. *Van Geet C., Proesmans W., Arnout J. et al.* Activation of both coagulation and fibrinolysis in childhood hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1998. 54(4): 1324-1330.
72. *Verweyen H.M., Karch H., Brandis M. et al.* Enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections: following transmission routes. *Pediatr. Nephrol*. 2000. 14(1): 73-83.
73. *Walters M.D., Matthei I.U., Kay R. et al.* The polymorphonuclear leucocyte count in childhood haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr. Nephrol*. 1989. 3(2): 130-134.
74. *Wei R., Christakos S.* Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients*. 2015. 7(10): 8251-8260.
75. *Weil B.R., Andreoli S.P., Billmire D.F.* Bleeding risk for surgical dialysis procedures in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol*. 2010. 25(9): 1693-1698.
76. *Wijnsma K.I., Van Bommel S., Van Der Velden T. et al.* The value of serum antibody detection to shiga toxin producing *Escherichia coli* (STEC) O157 lipopolysaccharide in comparison to fecal diagnostics in children with STEC-HUS. *Pediatr. Nephrol*. 2015. 30(9): 1544.
77. *Wong C.S., Jelacic S., Habeeb R.L. et al.* The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N. Engl. J. Med*. 2000. 342(26): 1930-1936.
78. *Wong C.S., Mooney J.C., Brandt J.R. et al.* Risk Factors for the Hemolytic Uremic Syndrome in Children Infected With *Escherichia coli* O157:H7: A Multivariable Analysis. *Clin. Infect. Dis*. 2012. 55(1): 33-41.
79. *Zoja C., Buelli S., Morigi M.* Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatr. Nephrol*. 2010. 25(11): 2231-2240.

Дата получения статьи: 15.03.2016

Дата принятия к печати: 08.07.2016