

Т.Ю. Ерюшова¹, А.И. Аминова¹, С.А. Лахова¹, З.Ф. Гумбатова¹, М.К. Астамиров², О.Ю. Брунова²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

Трудности диагностики и лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с острой кишечной инфекцией, у подростка: клинический случай

Контактная информация:

Ерюшова Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119992, Москва, ул. Большая Пироговская д. 19, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-88-41, e-mail: tatyanaerushova@yandex.ru

Статья поступила: 19.08.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

Обоснование. Острые кишечные инфекции (ОКИ), вызванные шиготоксин-продуцирующей *Escherichia coli* и сопровождающиеся развитием гемолитико-уремического синдрома (ГУС), отличаются быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Как в раннем, так и в подростковом возрасте при наличии кровавистой диареи (гемоколита) необходимо своевременное обращение за медицинской помощью. Тяжелое течение ГУС на фоне ОКИ, обусловленной энтерогеморрагическим эшерихиозом, требует дополнительного врачебного внимания и своевременной заместительной почечной терапии (гемодиализа). **Описание клинического случая.** Представлены описание и анализ тяжелого течения ГУС, осложнившего ОКИ, у девочки-подростка в возрасте 14 лет. Отмечены трудности при постановке диагноза на начальных этапах заболевания и, как следствие, задержка начала патогенетической терапии. Дифференциальная диагностика проводилась между типичным и атипичным ГУС. Заболевание характеризовалось стремительным развитием острой почечной недостаточности, нарушением мозгового кровообращения и ишемией, наличием полиорганной недостаточности и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что привело к летальному исходу. **Заключение.** Атипичный ГУС является наиболее частой причиной полиорганной недостаточности на фоне острого почечного повреждения. Проблемы ранней диагностики атипичного ГУС в детском возрасте на сегодняшний день до конца не решены и требуют дополнительного внимания врачей педиатрического профиля. В статье рассмотрен клинический случай атипичного ГУС, осложнивший течение кишечной инфекции, вызванной энтерогеморрагической кишечной палочкой. Тяжесть течения заболевания была обусловлена ранней манифестацией экстрауремических симптомов и полиорганной недостаточностью.

Ключевые слова: острая кишечная инфекция, энтерогеморрагическая *Escherichia coli*, гемолитико-уремический синдром, острая почечная недостаточность, диагностика, лечение, дети, клинический случай.

(Для цитирования: Ерюшова Т.Ю., Аминова А.И., Лахова С.А., Гумбатова З.Ф., Астамиров М.К., Брунова О.Ю. Трудности диагностики и лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с острой кишечной инфекцией, у подростка: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (5): 354–361. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2059)

ОБОСНОВАНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) — острое заболевание с триадой симптомов: Кумбс-негативной гемолитической анемией с фрагментированными эритроцитами (шизоцитами), тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью [1]. Выделяют две основные формы ГУС — типичную и атипичную [2–4]. Типичный ГУС ассоциирован с шига-токсином и диареей на фоне инфицирования *Escherichia coli* или *Shigella dysenteriae* тип I. Атипичный ГУС не связан с шига-токсином и диареей. Причиной его возникновения могут быть болезни регуляции комплемента (генетические или приобретенные), бактерии (*Streptococcus pneumoniae*), вирусы (вирус иммунодефицита человека), лекарственные препараты (противоопухолевые, иммуносупрессивные,

антикоагулянты), аутоиммунные заболевания, беременность и роды. Тяжесть течения и прогноз ГУС определяются наличием и продолжительностью анурии, длительностью диализа, лейкоцитозом $> 10 \times 10^9/\text{л}$, повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем 1,3 раза и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 1,5 раза, поражением центральной нервной системы (ЦНС) [5].

В большинстве случаев (90%) в раннем детском возрасте развивается так называемый постдиарейный типичный ГУС [1, 6]. Главная роль в возникновении этой патологии принадлежит шига-токсину, который продуцируют энтерогеморрагические штаммы *E. coli* (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, STEC-ГУС). Наибольшее число случаев болезни регистрируется у детей в возрас-

те до 3 лет [1, 6]. Заболеваемость составляет 2–3 случая на 10 000 детей [6, 7]. В основе патогенеза заболевания лежит повреждение эндотелия артериальных сосудов шига-токсином с развитием распространенной окклюзии тромбами сосудов мелкого калибра, прежде всего сосудов почек, с развитием острой почечной недостаточности [1, 6, 7]. Течение STEC-ГУС, как правило, тяжелое, с развитием экстраренальных симптомов и полиорганной недостаточности в период развития заболевания [7]. В первую очередь на фоне острой почечной недостаточности в патологический процесс вовлекаются центральная нервная, сердечно-сосудистая и дыхательная системы, реже органы желудочно-кишечного тракта. Патологические изменения со стороны ЦНС являются угрожающими для жизни пациентов и определяют течение, прогноз и исход заболевания [7, 8]. Патогенез повреждения ЦНС при STEC-ГУС до конца не изучен. Мнения исследователей здесь разделились: одни считают, что в основе лежит тромботическая ангиопатия с развитием ишемии головного мозга [8], другие, основываясь на анализах результатов эпидемии 2011 г. в Германии, — что в основе лежит поражение астроцитов и микроглии [9]. Существуют предположения о смешанном (токсическом и воспалительном) и IgG-опосредованном механизме повреждения ЦНС при STEC-ГУС [10].

Атипичный ГУС обусловлен генетическими нарушениями или изменениями в иммунной системе, которые приводят к патологии системы комплемента [1, 6, 11]. Кишечная инфекция и диарея могут спровоцировать первичный эпизод атипичного ГУС, что иногда затрудняет дифференциальную диагностику с типичным вариантом заболевания. В основе патогенеза атипичного ГУС лежит нарушение активации альтернативного пути комплемента, приводящее к комплемент-опосредованному тромбо-

образованию, поражению эндотелия капилляров и артериол с развитием тромботической микроангиопатии [12, 13]. Наиболее чувствителен к повреждению гломерулярный эндотелий, что связано с поражением почек при атипичном ГУС. Однако изменения в микроциркуляторном русле могут проявляться и в других органах и системах (головной мозг, легкие, желудочно-кишечный тракт), что обуславливает развитие симптомов полиорганной недостаточности [11, 14].

Манифестирует ГУС в среднем на 6-е сут после появления первых симптомов основного инфекционного заболевания (в случае ОКИ таковыми являются диарея и гемоколит) с недомогания, слабости и развития олиго-/анурии [1, 10]. Уменьшение количества мочи на фоне геморрагического колита у ребенка указывает на развитие ГУС. Первоначально поражение ЦНС может протекать как судорожный синдром с развитием прекоматозных и коматозных состояний и наступлением летального исхода при вовлечении в патологический процесс ствола головного мозга [1, 7, 15]. Тяжелые метаболические нарушения при ГУС характеризуются развитием сердечно-легочных осложнений в форме ишемии миокарда и аритмии [5–7]. При поражении желудочно-кишечного тракта развиваются геморрагический колит и некроз кишечника [1, 2, 15].

Симптоматика атипичного ГУС аналогична клиническому течению STEC-ГУС, за исключением генерализованного или рецидивирующего течения тромботической микроангиопатии. Это обуславливает развитие экстраренальных признаков заболевания, связанных с поражением микроциркуляторного русла головного мозга, сердца, легких и желудочно-кишечного тракта. С целью верификации диагноза при подозрении на атипичный ГУС у всех пациентов необходимо исключить STEC-ГУС

Tatiana Yu. Eryushova¹, Alfiia I. Aminova¹, Sofiia A. Lakhova¹, Zarnigar F. Gumbatova¹, Murat K. Astamirov², Olga Yu. Brunova²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Speransky Children's Municipal Clinical Hospital № 9, Moscow, Russian Federation

Challenges in Diagnostics and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Acute Intestinal Infection in Adolescent: Clinical Case

Background. Acute intestinal infections (AII) caused by Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* and accompanied by hemolytic uremic syndrome (HUS) development are characterized by rapid progression and poor prognosis. Bloody diarrhea (hemorrhagic colitis) requires timely medical treatment both at young age and at adolescence. The severe course of HUS affected by AII caused by enterohaemorrhagic *Escherichia coli* requires additional medical attention and timely renal replacement therapy (hemodialysis). **Clinical Case Description.** The description and analysis of the severe course of HUS affected by AII in 14 years old adolescent girl is presented. There were some difficulties during diagnostics and thus the pathogenetic therapy onset was delayed. Differential diagnosis between typical and atypical HUS was performed. The disease was characterized by rapid progression of acute kidney injury, cerebrovascular disease and ischemia, multiple organ dysfunction syndrome and disseminated intravascular coagulation resulting in fatal case. **Conclusion.** Atypical HUS is the most frequent cause of multiple organ dysfunction syndrome alongside with acute kidney injury. The challenges of early diagnostics of atypical GUS in childhood are not fully solved nowadays and require additional attention of pediatricians. The clinical case of atypical GUS complicated by intestinal infection caused by enterohaemorrhagic *Escherichia coli* is described in this article. The severity of the disease course was due to the early manifestation of extrarenal symptoms and multiple organ failure.

Key words: acute intestinal infection, enterohaemorrhagic *Escherichia coli*, hemolytic uremic syndrome, acute kidney injury, diagnostics, management, children, clinical case.

(For citation): Eryushova Tatiana Yu., Aminova Alfiia I., Lakhova Sofiia A., Gumbatova Zarnigar F., Astamirov Murat K., Brunova Olga Yu. Challenges in Diagnostics and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Acute Intestinal Infection in Adolescent: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (5): 354–361. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2059

и тромбоцитическую тромбоцитопеническую пурпуру [1, 14]. Диагностическим критерием атипичного ГУС является наличие гемолитической анемии и тромбоцитопении. При этом уровень гемоглобина снижается < 80 г/л, в мазке крови определяются шизоциты до 10%, отмечается снижение количества тромбоцитов до $50-70 \times 10^9$ /л, возможен лейкоцитоз $> 20 \times 10^9$ /л. Развитие острой почечной недостаточности характеризуется анурией/олигоанурией и повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови [1, 2, 6].

Скрининг на STEC-ГУС включает посев кала и применение полимеразной цепной реакции на шига-токсины, серологическое исследование сыворотки крови на антиполисахаридные антитела [1, 14]. Для исключения тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры при атипичном ГУС определяют активность ADAMTS-13 (критерий пурпуры — снижение значений показателя $\leq 5\%$) [1, 14]. Всем пациентам необходимо также исследовать кровь на содержание C3, C4 компонентов комплемента и аутоантитела к фактору H для выбора тактики лечения [1, 14]. Молекулярно-генетическое исследование играет немаловажную роль при подготовке пациента с атипичным ГУС к трансплантации почки, хотя и не является необходимым для постановки этого диагноза [14].

Действия врачей в отношении пациентов с ГУС регламентированы соответствующими клиническими рекомендациями [1, 14]. При возникновении олиго- или анурии необходимо в кратчайшие сроки инициировать старт заместительной почечной терапии (диализ, продленная вено-венозная гемодиализация) с целью удаления из кровотока крупных молекул, патогенетически связанных с развитием ГУС [2, 11]. Включение в терапию высоких доз фуросемида не рекомендуется в связи с высоким риском развития дегидратации и ишемического повреждения почек и других органов [1, 11, 16]. Питание и прием воды пациентам рекомендуется проводить пероральным путем, однако при выраженной рвоте, диарее или колите возникает необходимость перехода на парентеральный путь введения жидкости [7, 11]. Переливание эритроцитарной массы начинают при снижении уровня гемоглобина < 70 г/л [2]. При тяжелом течении ГУС, особенно при поражении ЦНС, необходимо переливание свежезамороженной плазмы крови [11]. Введение тромбоцитарной массы рекомендовано только при значительной кровопотере в результате кровотечений, что связано с риском возникновения микротромбозов [1]. Антибиотикотерапия проводится с осторожностью, так как может способствовать повышению концентрации шига-токсина в результате лизиса микробных клеток [1]. При развитии хронической почечной недостаточности показана трансплантация почки [17]. Согласно российским клиническим рекомендациям [14], плазмаферез является более предпочтительным методом терапии у пациентов с олигурией, поражением ЦНС и сердца, так как не вызывает развития гиперволемии и гипергидратации. Критерием эффективности лечения служит исчезновение тромбоцитопении и прекращение гемолиза (нормализация уровня лактатдегидрогеназы). В случае течения атипичного ГУС с экстраренальными симптомами первой линией терапии является препарат группы комплементингибирующих антител (экулизумаб) [1, 14]. Терапия может продолжаться пожизненно, однако риск развития рецидивов заболевания и хронической почечной недостаточности при аГУС достаточно высокий.

Специфических методов профилактики и реабилитации не существует.

Своевременная и адекватная симптоматическая терапия ГУС значительно повышает вероятность выздоровления и предопределяет благоприятный прогноз для пациента. Однако следует учитывать, что летальность при типичном ГУС у детей составляет 1–5%, при атипичном ГУС — до 10% [16]. Основной причиной смерти при STEC-ГУС является поражение ЦНС [1, 7, 16]. В большинстве случаев триада симптомов ГУС на фоне своевременной и адекватной терапии исчезает в течение 2 нед, однако в некоторых случаях возможно развитие хронической почечной недостаточности [1, 11]. Высокая летальность при атипичном ГУС связана с более тяжелым течением, высоким риском рецидива болезни и развитием хронической почечной недостаточности [16].

Учитывая сложность дифференциальной диагностики типичного и атипичного ГУС на ранних этапах заболевания на фоне кишечной инфекции, обусловленной энтерогеморрагической *E. coli*, представляем описание клинического наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка К., возраст 13 лет 9 мес. В начале сентября была доставлена бригадой скорой помощи с подозрением на язвенный энтероколит и желудочно-кишечное кровотечение в приемное отделение хирургии Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского (Москва). При поступлении ребенок предъявлял жалобы на боли в животе, жидкий стул с кровью, слабость. После исключения острой хирургической патологии и с учетом тяжести состояния девочка была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Из анамнеза. Со слов родителей, ребенок рос и развивался без особенностей. Наследственный и аллергический анамнезы не отягощены, из эпидемиологического анамнеза известно, что в предыдущем месяце ребенок проживал в пригороде Вены (Австрия).

Девочка заболела остро, за три дня до поступления в стационар у нее появились рвота, жидкий стул до 10 раз/сут; повышения температура тела не отмечалось. На протяжении двух дней ребенок получал симптоматическую терапию (самолечение), направленную на поддержание водно-электролитного баланса (Регидрон 1000 мл дробно в течение суток) и кишечный антисептик (нифуроксазид — противомикробное средство нитрофуранового ряда по 200 мг 4 раза/сут). Однако положительной динамики в течение заболевания родители не отмечали, частота стула снизилась, но в каловых массах появились патологические примеси в виде крови и слизи, пациентка стала жаловаться на боли в животе, выраженную слабость, редкое мочеиспускание. В связи с ухудшением состояния ребенка родители вызвали бригаду скорой медицинской помощи.

Физикальная диагностика

На момент осмотра в ОРИТ состояние ребенка очень тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена экзикозом, токсикозом, интоксикационным, абдоминальным, кишечным и мочевым синдромами. Ребенок при поступлении был в сознании, поведение адекватное. Девочка контактна, на осмотр реагировала спокойно, отмечала

выраженную слабость. При осмотре зрачки равномерные, OS = OD, реакция на свет живая, содружественная. Видимой очаговой, менингеальной симптоматики и судорог не было. Отмечались признаки дегидратации и интоксикации: сухость кожных покровов и видимых слизистых оболочек, выраженная бледность, периорбитальные тени. Экзантема и энантема отсутствовали. Слизистая оболочка зева не гиперемирована, миндалины не увеличены. Губы бледно-розовые, сухие. Тургор тканей снижен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Катаральные симптомы отсутствовали. При перкуссии над легкими определялся ясный легочный звук. Дыхание в легких везикулярное, равномерно проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. Показатели сатурации на фоне дыхания атмосферным воздухом были в пределах нормы. Область сердца и магистральных сосудов визуально не изменена. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 111 уд./мин (норма 70–80). Пульс нитевидный, слабый. Живот умеренно вздут, при пальпации болезненный во всех отделах, урчит по ходу кишечника. Печень увеличена, край плотноватый, выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенку не пальпировали. Стула на момент осмотра не было. Ребенок не мочился более 8 ч.

Предварительный диагноз

Основной. Острая кишечная инфекция неясной этиологии, ГУС. *Осложнения.* Экзикоз 1-й степени, токсикоз 1–2-й степени.

Динамика и исходы

При поступлении в стационар выявлены следующие изменения в лабораторных исследованиях. *В клиническом анализе крови:* лейкоцитоз 36 тыс./мкл (норма 4,5–13), тромбоцитопения 28 тыс./мкл (норма 150–400). *В биохимическом анализе крови:* азотемия — мочевины 26 ммоль/л (норма 4,3–7,3), креатинин 501 мкмоль/л (норма 35–110); гипопропротеинемия — альбумин 23 г/л (норма 37–55); повышение активности печеночных ферментов — АЛТ 58 Ед/л (норма до 40), АСТ 146 Ед/л (норма до 40), С-реактивный белок 174 мг/л (норма < 5), прокальцитонин 39 нг/мл (норма до 0,05); глюкоза 8,3 ммоль/л (норма 3,3–5,6), лактат 2,8 ммоль/л (норма 0,5–2,2), натрий 114 ммоль/л (норма 32–156). По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости определялся гидроперитонеум: скопление жидкости в малом тазу, левом и правом латеральных каналах, в межпетлевых промежутках до 70 мл.

Терапия в ОРИТ: диета щадящая, режим охранительный, антибактериальная (цефепим в дозе 100 мг/кг в сутки в 3 приема) и антикоагуляционная терапия (далтепарин натрия 50 МЕ/кг в сутки подкожно в 2 приема); рекомендован внутривенно капельно кальция глюконат 10% 10 мл 2 раза/сут. С момента поступления в ОРИТ отмечалась отрицательная динамика, гемодинамика нестабильная с периодическим снижением артериального давления, в связи с чем пациентка получала комбинированную кардиотоническую поддержку: дофамин + добутамин внутривенно капельно по 10 мкг/кг в минуту. В связи с прогрессирующей гипотонией в терапию был включен адреналин 1% в дозировке 0,1 мкг/кг в минуту.

Через 3 ч после госпитализации на фоне лечения у ребенка появился судорожный синдром, отмечена рвота алой кровью, зафиксирована потеря сознания.

Судорожный синдром купирован введением диазепама 2,0 мл внутривенно струйно. Проведена интубация трахеи, и ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких. В связи с усилением геморрагического синдрома с гемостатической целью назначена транексамовая кислота 5 мг/кг, этамзилат 2,0 мл, менадиона натрия бисульфит 2,0 мл. Начата трансфузия (внутривенно капельно) 900 мл свежемороженой плазмы.

Для проведения дифференциальной диагностики между желудочным и носовым кровотечением в течение 50 мин после его возникновения девочка была осмотрена врачом-отоларингологом. Проведена тампонада носовых ходов, однако кровотечение остановить не удалось. Через 5 ч после возникновения геморрагического синдрома выполнена эзофагогастродуоденоскопия, выявлено диапедезное кровотечение из рото-гортаноглотки. За первые сутки пребывания в ОРИТ кровопотеря составила до 1300 мл. В связи с острой постгеморрагической анемией (гемоглобин 86 г/л, гематокрит 27%) проводилась гемотрансфузия эритроцитарной взвеси объемом 320 мл в течение 2 ч.

Через 9 ч после поступления в связи с признаками гидроперитонеума, выявленными при ультразвуковом исследовании брюшной полости, бригадой дежурных хирургов был проведен лапароцентез. Из брюшной полости получено около 100 мл серозно-геморрагической жидкости. На фоне анурии у ребенка нарастал отечный синдром и после стабилизации гемодинамики и волемического статуса был начат гемодиализ — сеанс заместительной почечной терапии в режиме непрерывной веновенозной гемофильтрации с параметрами кровотока до 130 мл/мин и объемом замещения 900 мл. В дальнейшем сеансы заместительной почечной терапии проводили в течение всего периода нахождения в ОРИТ. При этом у девочки сохранялась тахикардия до 120 уд./мин, артериальное давление повышалось до 160/100 мм рт. ст. На 4-е сут с момента госпитализации ребенку проведена повторная лапароскопия, некроз кишечника исключен и из брюшной полости получено 1,5 л геморрагической жидкости. Установлен дренаж по Генералову.

Несмотря на проводимую терапию, у девочки сохранялись анемия (концентрация гемоглобина от 53 до 103 г/л), тромбоцитопения (число тромбоцитов от 48 до 121×10^9 /л), лейкоцитоз (число лейкоцитов от 10,2 до $19,7 \times 10^9$ /л) с нейтрофильным сдвигом, повышенная скорость оседания эритроцитов (от 20 до 56 мм/ч). С момента поступления в стационар ребенок наблюдался невропатологом. Обращали на себя внимание симптомы тяжелого поражения ЦНС: развитие судорожного синдрома через 3 ч после поступления в ОРИТ и отека мозга на 4-е сут пребывания в стационаре, что подтверждает выявленная гиперперфузия интракраниального кровотока по результатам транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга. На 4-е сут получен результат исследования кала методом полимеразной цепной реакции: выделена ДНК энтерогеморрагического штамма *E. coli* O057. Ребенок был консультирован главным внештатным инфекционистом Департамента здравоохранения г. Москвы на 6-е сут госпитализации. Клинический диагноз: «Острая кишечная инфекция инвазивного типа, тяжелая форма ГУС, типичная форма, тяжелой степени тяжести. Отек головного мозга. Энцефалопатия смешанного генеза». На 7-е сут госпитализации на электроэнцефалограмме выявлены признаки выраженного диф-

фузного угнетения биоэлектрической активности мозга. На компьютерной томограмме головного мозга на 9-е сут пребывания в ОРИТ выявлен диффузный отек вещества мозга и пролабирование миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры на 4-е сут госпитализации был взят анализ крови для определения активности ADAMTS-13. В результатах, полученных на 14-е сут, выявлено снижение активности ADAMTS-13 до 42% (норма 80–110%), что характерно для атипичного ГУС. Также на 14-е сут госпитализации в крови были выявлены шизоциты до 6%.

В связи с отсутствием положительной динамики на фоне проводимой терапии заподозрен атипичный ГУС, в связи с чем ребенок был проконсультирован нефрологом центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа. Заключение: «ГУС. Острая почечная недостаточность (анурия 14-е сут), заместительная почечная терапия. Судорожный синдром. Отек мозга. Кома III (высокая степень риска формирования апаллического синдрома)». Было рекомендовано проведение комPLEMENTБЛОКИРУЮЩЕЙ терапии экулизимабом при снижении воспалительных маркеров крови. Высокие значения прокальцитонина (от 9 до 136 нг/мл) отмечали на протяжении всего периода наблюдения, что указывало на тяжелое пресептическое состояние. Отмечались выраженные признаки почечной недостаточности: азотемия (мочевина от 13,6 до 22 ммоль/л, креатинин от 214 до 467 мкмоль/л), усиливались признаки цитолиза (АСТ от 77 до 237 Ед/л), сохранялись высокие уровни воспалительных маркеров (С-реактивный белок от 65 до 212 мг/л). В коагулограмме — признаки гипокоагуляции: антитромбин III 61% (96–126), тромбиновое время 60 сек (14–21), активированное частичное тромбопластиновое время 54 сек (28–38). Только на 16-е сут госпитализации пациентке удалось начать терапию экулизимабом в дозе 900 мг по «программе быстрого старта» (4 нед по 900 мг 1 раз/нед; 5-я нед — 1200 мг, затем по 1200 мг 1 раз в 2 нед). На 2-е сут после подключения комPLEMENTБЛОКИРУЮЩЕЙ терапии число тромбоцитов крови увеличилось до 279×10^9 /л, уровень гемоглобина — до 84 г/л; уровень мочевины снизился до 19,9 ммоль/л, креатинина — до 142 мкмоль/л.

Однако в динамике на 18-е сут состояние пациентки было расценено врачом как крайне тяжелое, обусловленное аноксическим поражением головного мозга с развитием отека, комой III степени. На 4-е сут от начала терапии экулизимабом у больной отмечено восстановление диуреза (50–70 мл/сут), но продолжали нарастать изменения в системе гемостаза. К 20-м сут госпитализации уровень D-димера в крови увеличился до 2353 нг/мл (при поступлении 1467 нг/мл; в норме данный показатель соответствует 550 нг/мл).

При проведении генетического исследования для исключения наследственной тромбофилии (24-е сут пребывания в стационаре) были выявлены генотип 4G/4G гена ингибитора активатора плазминогена (*PAI1*), ассоциированный с высоким риском кровотечений и относительно низкой фибринолитической активностью крови, а также носительство генотипа T/T метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), ассоциированного с развитием гипергомоцистеинемии.

На 27-е сут ребенок консультирован выездной нейрореабилитационной бригадой. На основании неврологического осмотра и электрокардиографического исследования было сделано заключение о диффузном необратимом повреждении головного мозга и неблагоприятном реабилитационном прогнозе. Несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка оставалось крайне тяжелым за счет прогрессирования полиорганной недостаточности (мозговая, острая почечная, дыхательная, сердечно-сосудистая, кишечная) и ДВС-синдрома, что привело к летальному исходу на 49-е сут госпитализации.

Клинический диагноз

Основной диагноз. Острая кишечная инфекция (энтерогеморрагическая *E. coli*). ГУС, атипичная форма, тяжелое течение. **Осложнения.** Полиорганная недостаточность (мозговая, острая почечная, дыхательная, сердечно-сосудистая, кишечная). ДВС-синдром. Отек головного мозга. Кома. **Сопутствующий диагноз.** Состояние после лапароскопии и дренирования брюшной полости по Генералову. ОУ-кератит.

Патологоанатомическое исследование в связи с летальным исходом заболевания не проводилось из-за отказа родителей.

Временная шкала

1-е сут заболевания	3-и сут от начала заболевания	1-е сут пребывания в стационаре	14-е сут пребывания в стационаре	49-е сут пребывания в стационаре
<ul style="list-style-type: none"> Рвота, частый жидкий стул 	<ul style="list-style-type: none"> Кровь в стуле, олигурия, резкая бледность, вялость, слабость Госпитализация в стационар 	<ul style="list-style-type: none"> Через 3 ч после поступления в ОРИТ резкое ухудшение состояния, геморрагический синдром, ишемическое поражение ЦНС, судороги, прекоматозное состояние, кома, ОПН Диагностирован типичный ГУС 	<ul style="list-style-type: none"> ОПН сохраняется Нарастает полиорганная недостаточность Отсутствие положительной динамики на фоне проводимой терапии Диагностирован атипичный ГУС 	<ul style="list-style-type: none"> Летальный исход

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЦНС — центральная нервная система, ОПН — острая почечная недостаточность, ГУС — гемолитико-уремический синдром.

Note. ОРИТ — intensive care unit, ЦНС — central nervous system, ОПН — acute kidney injury, ГУС — hemolytic uremic syndrome.

ОБСУЖДЕНИЕ

Атипичный ГУС обусловлен генетическими нарушениями иммунной системы, приводящими к дисфункции системы комплемента и ее неконтролируемой активации по альтернативному пути, повреждением эндотелия сосудов с развитием тромботической микроангиопатии [12]. Атипичный ГУС можно считать орфанным заболеванием, т.к. его распространенность составляет 1–7 случаев на 1 000 000 населения [14].

Представленный клинический случай демонстрирует трудность дифференциальной диагностики атипичного и типичного ГУС на начальных этапах заболевания на фоне кишечной инфекции. Заболевание представляло угрозу для жизни ребенка и требовало немедленной адекватной терапии, чтобы избежать летального исхода в результате необратимого повреждения жизненно важных органов и систем [1, 5, 7].

Провоцирующими факторами, запускающими активацию комплемента с развитием атипичного ГУС, являются инфекции верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [1, 14]. В представленном клиническом случае триггером атипичного ГУС явилась диарея, вызванная кишечной инфекцией (энтерогеморрагический штамм *E. coli*), что затруднило дифференциацию с типичным ГУС в начале заболевания. При поступлении в ОРИТ диагноз типичного ГУС не вызывал сомнений. При лабораторных исследованиях в анализе крови выявлялись лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение нейтрофильного индекса, повышение скорости оседания эритроцитов и концентрации С-реактивного белка, гиперферментемия, гипопропротеинемия, выраженные гиперазотемия и тромбоцитопения. Содержание гемоглобина резко снизилось на фоне массивного кровотечения из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта через 3 ч после поступления в ОРИТ. Отклонений в коагулограмме выявлено не было. Через 9 ч на фоне прогрессирующего геморрагического синдрома, потери 1200 мл крови (в первые сут — 1300 мл), снижения гемоглобина до 86 г/л была начата гемостатическая терапия (неоднократное переливание свежезамороженной плазмы, тромбоконцентрата, трансфузии отмытых эритроцитов). Несмотря на гемостатическую терапию, падение гемоглобина продолжалось (к 20-м сут пребывания в стационаре до 64 г/л), предрасположенность к повторному развитию геморрагического синдрома сохранялась в течение всего времени пребывания ребенка в ОРИТ.

Клиническая картина атипичного ГУС характеризуется полиморфизмом симптомов и развитием тромботической микроангиопатии. Классической триадой симптомов являются тромбоцитопения ($< 150 \times 10^9 / \text{л}$), микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия (гемоглобин < 100 г/л, отрицательная реакция Кумбса, число шизоцитов в мазке периферической крови выше 0,1%) и острое почечное повреждение, проявляющееся анурией/олигоанурией [1, 14]. Экстраренальные проявления болезни связаны с диффузными нарушениями микроциркуляторного русла в различных органах и системах (головной мозг, сердце, желудочно-кишечный тракт), что приводит к развитию

полиорганной недостаточности. У пациентки на фоне гастроэнтероколита тяжелой степени развились тромботическая микроангиопатия с тромбоцитопенией (гемоглобин от 53 до 103 г/л), гемолитической анемией (+ появление шизоцитов в мазке периферической крови от 1 до 6%), острым почечным повреждением (анурия и азотемия). В первые сутки после поступления в ОРИТ у ребенка появились признаки тромботической микроангиопатии и развились экстраренальные симптомы, которые привели к полиорганной недостаточности с поражением ЦНС (на 3-и сут заболевания). Гипоперфузия головного мозга, ишемические очаги, отек мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие привели к развитию комы и определили неблагоприятный прогноз данного заболевания. Согласно опубликованным данным, для атипичного ГУС также характерно раннее поражение ЦНС, определяющее летальный исход заболевания [1, 5, 13].

У пациентов с атипичным ГУС заболевание развивается молниеносно, поэтому в случае развития тромботической микроангиопатии необходимо верифицировать диагноз, исключив STEC-ГУС и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Для исключения STEC-ГУС определяют наличие шига-токсина в кале и/или сыворотке крови и антител в сыворотке крови к *E. coli* серотипу O157:H7. Для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры необходимо исследовать уровень фактора ADAMTS-13 [14]. Для тромботической тромбоцитопенической пурпуры характерно существенное снижение уровня ADAMTS-13 — $< 5\%$ от референсной нормы, тогда как при атипичном ГУС уровень маркера превышает 10%, но остается ниже 50% [14]. У пациента с тромботической микроангиопатией исключение STEC-ГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпуры позволяет диагностировать атипичный ГУС.

Всем пациентам с выявленной тромботической микроангиопатией необходимо исследовать кровь на содержание С3 и С4 компонентов комплемента [1, 14]. Снижение показателя С3 является неоспоримым аргументом в пользу подтверждения диагноза атипичного ГУС [14]. Однако у большинства пациентов значение данного показателя остается в пределах нормы, что не исключает атипичный вариант течения заболевания. Для выявления дисфункции системы регуляции комплемента у пациентки исследовали кровь на содержание С3 и С4 компонентов комплемента. Однако снижения С3 выявлено не было, что не исключало диагноза атипичного ГУС [1, 14]. Для пациентов с атипичным ГУС характерны мутации в генах регуляторных белков и факторов комплемента (*CFH*, *MCP*, *CFI*, *THBD*, *CFB* и *C3*). Наличие антител к этим факторам приводит к повреждению эндотелиальных клеток сосудов и тромбозам в микроциркуляторном русле [12–14], их повреждению с последующим образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла [12–14]. Выявление данных генетических изменений наиболее информативно для определения прогноза трансплантации почек, поэтому в представленном клиническом случае оно не проводилось.

Эффективной терапией при атипичном ГУС считается введение свежезамороженной плазмы, при этом можно использовать как режим инфузий, так и плазмообмена [1, 14, 18]. Несмотря на то, что введение свежезамороженной плазмы позволяет сохранить жизнь большинству больных, летальность во время первого эпизода болезни у детей с мутациями фактора H до настоящего времени составляет 20–30% [1, 6, 14]. Критериями эффективности плазмотерапии являются исчезновение тромбоцитопении и нормализация уровня лактатдегидрогеназы [14]. Трансфузии тромбоконцентрата у пациентов с атипичным ГУС могут провоцировать новые эпизоды микротромбообразования [1, 14]. Сочетание плазмо- и гепаринотерапии через инфузomat возможно у пациентов с атипичным ГУС в том случае, если у них отсутствует выраженная кровоточивость и тромбоцитопения. Для коррекции анемии проводят переливание отмытых эритроцитов с индивидуальным подбором (проведение непрямого антиглобулинового теста, определение группы крови по системе АВО и резус-принадлежности реципиента) или эритроцитарной массы [1, 6, 14]. Пациентке с первых суток пребывания в ОРИТ проводилась заместительная почечная терапия в режиме непрерывной вено-венозной гемофильтрации. Для купирования геморрагического синдрома вводилась свежезамороженная плазма, с целью коррекции анемии проводили трансфузии отмытыми эритроцитами, однако на фоне терапии сохранялись острое почечное повреждение, тромбоцитопения и анемия. Обращала на себя внимание торпидность к терапии, что заставило усомниться в диагнозе типичного ГУС.

В случаях неэффективности плазмотерапии, а также при наличии у пациента полиорганной недостаточности следует назначать препарат группы иммунодепрессантов экулизумаб, представляющий собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело. Препарат способствует снижению провоспалительного, протромботического и литического действия С5 компонента комплемента за счет блокировки его расщепления, в результате чего прекращаются процессы микроциркуляторного тромбообразования, что в свою очередь предупреждает прогрессирование поражения почек и способствует ранней отмене плазмотерапии [14, 18]. Согласно международным рекомендациям, экулизумаб считается препаратом первой линии в случае диагностики атипичного ГУС [3]. При выявлении первых признаков атипичного ГУС своевременное начало терапии, блокирующей терминальную активность комплемента, способствует гематологической ремиссии и предотвращению летального исхода заболевания [14]. В рассмотренном случае терапия экулизумабом была начата в связи с тяжестью состояния пациентки и отсутствием ответа на проводимую терапию. Старт комбинированной терапии с инициальной дозой препарата в дозировке 900 мг внутривенно был отложен до 16-х сут пребывания в стационаре в связи с высокой активностью воспалительных маркеров крови. Ретроспективно можно констатировать, что позднее начало комбинированной терапии не оказало ожидаемого положительного влияния на течение заболевания.

Несмотря на то что на фоне терапии на 20-е сут отмечалось восстановление диуреза и повышение числа тромбоцитов, по-прежнему сохранялись признаки текущей активной бактериальной инфекции (С-реактивный белок 353 мг/л, прокальцитонин 35 мг/л), что усугубляло течение заболевания и являлось ограничением для дальнейшего применения экулизумаба [1, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики типичного и атипичного ГУС на ранних этапах заболевания на фоне триггера ОКИ (энтерогеморрагический штамм *E. coli*) в подростковом возрасте. Именно этот факт играет немаловажную роль в подборе адекватной терапии и существенно влияет на течение и исход заболевания. Своевременность и быстрота диагностического процесса при атипичном ГУС является сложным процессом и может занимать достаточно длительное время. Верифицировать диагноз можно только после проведения дифференциальной диагностики со STEC-ГУС, наследственной или приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Атипичный ГУС относят к редким заболеваниям, при которых существуют определенные трудности с постановкой диагноза. Дифференциальная диагностика STEC-ГУС, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и атипичного ГУС представляет собой достаточно продолжительный и сложный процесс, поскольку отдельные клинико-лабораторные проявления заболеваний имеют выраженное сходство. Атипичный ГУС является одной из наиболее частых причин полиорганной недостаточности на фоне развития острого почечного повреждения. Проблемы ранней диагностики и своевременной терапии в детском возрасте на сегодняшний день до конца не решены и требуют дополнительного внимания врачей педиатрического профиля.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациента согласие на публикацию описания клинического случая не запрашивали, поскольку представленные материалы не содержат персональных данных и изображений пациента.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Т. Ю. Ерюшова

<https://orcid.org/0000-0001-7659-1765>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом // Педиатрическая фармакология. — 2015. — Т. 12. — № 4. — С. 447–455. [Tsygin AN, Vashurina TV, Margieva TV, et al. Federal clinical guidelines on rendering help to children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(4):447–455. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v12i4.1427.
2. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1035–1050. doi:10.1681/ASN.2004100861.
3. Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*. 2006;70(3):423–431. doi: 10.1038/sj.ki.5001581.
4. George JN, Terrell DR, Swisher KK, Vesely SK. Lessons learned from the Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome registry. *J Clin Apher*. 2008;23(4):129–137. doi: 10.1002/jca.20169.
5. Байко С.В., Сукало А.В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей // Нефрология и диализ. — 2016. — Т. 18. — № 4. — С. 404–415. [Baiko SV, Sukalo AV. Faktory riska neblagopriyatnogo iskhoda gemolitiko-uremicheskogo sindroma u detey. *Nephrology and dialysis*. 2016;18(4):404–415. (In Russ.)]
6. Байко С.В., Сукало А.В., Судновская К.А. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование) // Нефрология и диализ. — 2016. — Т. 18. — № 3. — С. 282–299. [Baiko SV, Sukalo AV, Sudnovskaya KA. Hemolytic uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory findings, treatment and outcomes (Single center study). *Nephrology and dialysis*. 2016;18(3):282–299. (In Russ.)]
7. Шпикалова И.Ю., Панкратенко Т.Е., Эмирова Х.М., и др. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (обзор литературы) // Нефрология и диализ. — 2014. — Т. 16. — № 3. — С. 328–338. [Shpikalova IYu, Pankratenko TE, Emirova KhM, et al. Neurological involvement in patients with STEC-Associated Hemolytic Uremic Syndrome (STEC-HUS): modern aspects of pathogenesis, clinical features and treatment modalities. *Nephrology and dialysis*. 2014;16(3):328–338. (In Russ.)]
8. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1218–1228. doi: 10.2215/CJN.08921209.
9. Magnus T, Rother J, Simova O, et al. The neurological syndrome in adults during the 2011 northern German E. coli serotype O104:H4 outbreak. *Brain*. 2012;135(Pt 6):1850–1859. doi: 10.1093/brain/aww090.
10. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, et al. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with Escherichia coli O104:H4 associated hemolytic-uremic syndrome: a prospective trial. *Lancet*. 2011;378(9797):1166–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61253-1.
11. Луара Ш. Гемолитико-уремический синдром. В кн.: Детская нефрология. Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра, 2010. — 400 с. [Luara Sh. *Gemolitiko-uremicheskii sindrom*. In: *Detskaya nefrologiya. Prakticheskoye rukovodstvo*. Ed by E. Loymann, A.N. Tsygin, A.A. Sarkisyan. Moscow: Litterra; 2010. 400 p. (In Russ.)]
12. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2195–2202. doi: 10.1093/ndt/gfq010.
13. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:15–20. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.15.
14. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома // Нефрология и диализ. — 2015. — Т. 17. — № 3. — С. 242–264. [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma. *Nephrology and dialysis*. 2015;17(3):242–264. (In Russ.)]
15. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):687–696. doi: 10.1007/s00467-008-0964-1.
16. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated haemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol*. 2008;23(10):1749–1760. doi: 10.1007/s00467-008-0935-6.
17. Bresin E, Daina E, Noris M, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):88–99. doi: 10.2215/cjn.00050505.
18. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2013;33(1):27–45. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781.