

Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с *Campylobacter*-инфекцией у детей: два клинических случая

Карпович Г.С.¹, Васюнин А.В.¹, Краснова Е.И.¹, Карпов М.А.¹, Извекова И.Я.¹, Сурдина Т.Г.², Ениватова Л.И.², Кузнецова В.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (Новосибирск)

Campylobacter-associated hemolytic uremic syndrome in children: two case histories

Karpovich G.S.¹, Vasyunin A.V.¹, Krasnova E.I.¹, Karpov M.A.¹, Izvekova I.Ya.², Surdina T.G.², Enivatova L.I.², Kuznetsova V.G.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²Children's City Hospital No. 3 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) представляет собой особую форму тромботической микроангиопатии (ТМА), характеризующуюся облигатным поражением почек. Развитие ГУС наиболее часто связывают с заболеванием энтерогеморрагическим эшерихиозом и шигеллёзом, однако на современном этапе появляются сообщения о новых бактериальных патогенах, которые могут быть ответственны за развитие данной формы ТМА. Одним из них является *Campylobacter*. Патогенез ГУС при инфекциях, вызванных *Campylobacter*, неизвестен, что не позволяет выработать адекватные подходы к диагностике, терапии и реабилитации данных состояний. В Новосибирске в 2018 г. зафиксировано два случая ГУС у детей, когда в качестве этиологического агента был выявлен *Campylobacter*. Приводим описание данных случаев, которое демонстрирует сложность ведения пациентов и высокую urgency ГУС, ассоциированного с *Campylobacter*. Проведенный анализ вызывает сомнение в том, что развитие ТМА при кампилобактерных инфекциях опосредуется токсином Шига, однако не позволяет исключить как нейраминидазный, так и аутоиммунный генез развития подобных состояний.

Таким образом, ГУС, развивающийся при кампилобактерной инфекции, требует дальнейшего изучения с целью выработки и оптимизации подходов к его диагностике и терапии.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, *Campylobacter*, инфекционные болезни, тромботическая микроангиопатия, педиатрия.

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a special form of thrombotic microangiopathy (TMA) characterized by obligate kidney damage. The development of HUS is most often associated with enterohemorrhagic escherichiosis and shigellosis, however, at the present stage there are reports of new bacterial pathogens that may be responsible for the development of this form of TMA. One of them is *Campylobacter*. The HUS pathogenesis in infections caused by *Campylobacter* is unknown, which does not allow us to develop adequate approaches to the diagnosis, treatment and rehabilitation of these conditions. In 2018 there were recorded two cases of HUS in children in Novosibirsk, *Campylobacter* was identified as the etiological agent. These cases are described in the article. The presented description demonstrates the complexity of patient management and the high urgency of *Campylobacter*-associated HUS. The analysis makes the Shiga-toxin mediated mechanism of TMA development in campylobacter infections doubtful, however, it does not allow to exclude both the neuraminidase and autoimmune genesis of such changes.

Thus, *Campylobacter*-associated HUS requires further study in order to develop and optimize approaches to the diagnosis and treatment of this condition.

Keywords: hemolytic uremic syndrome, *Campylobacter*, infectious diseases, thrombotic microangiopathy, pediatrics.

Поступила 05.06.2020
Принята 24.06.2020

*Автор, ответственный за переписку
Карпович Глеб Сергеевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Received 05.06.2020
Accepted 24.06.2020

*Corresponding author
Karpovich Gleb Sergeyevich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

К одной из форм тромботической микроангиопатии (ТМА) традиционно относится гемолитико-уремический синдром (ГУС) — состояние, характеризующееся облигатным поражением почек с развитием острого почечного повреждения (ОПП), тромбоцитопенией, неиммунной гемолитической анемией. ГУС является одной из ведущих причин развития ОПП у детей [1]. Согласно современным представлениям, ГУС принято разделять на типичный (тГУС) и атипичный (аГУС), а также ГУС, ассоциированный с пневмококковой инфекцией (пГУС). Различные по этиологии формы ГУС отличаются по патогенезу и имеют разный прогноз. Наиболее частыми возбудителями, ассоциированными с развитием ГУС, являются энтерогеморрагические кишечные палочки (STEC), шигеллы и пневмококки [2–8]. На современном этапе появляются сообщения о новых бактериальных патогенах, которые могут быть ответственны за развитие данной формы ТМА. Одним из них является *Campylobacter* [9–16]. Патогенез развития ГУС при инфекциях, вызванных *Campylobacter*, неизвестен [17, 18], что не позволяет выработать адекватные подходы к диагностике, терапии и реабилитации данного состояния. В Новосибирске в 2018 г. зафиксировано два случая развития ГУС у детей, этиологическим агентом которого был *Campylobacter*. Приводим описание данных случаев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентка Б., 6 мес. Анамнез заболевания: заболела 04.09.2018 остро, с появления жидкого необильного стула до 6 раз в сутки, мелкой сыпи геморрагического характера в естественных складках кожи. На следующий день отмечалась повторная рвота; 06.09.2018 вновь повторная рвота, появление желтушной окраски кожи. Осмотрена участковым педиатром, направлена на госпитализацию в ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (ДГКБ № 3).

В стационар поступила 06.09.2018. Состояние при поступлении расценено как тяжелое, лихорадка до фебрильных цифр. Сознание ясное, на осмотр реагировала выраженным беспокойством. Отмечены пастозность нижних конечностей, снижение диуреза. Лабораторное исследование (табл. 1) выявило признаки острого гемолиза, в связи с чем ребенок переведен в ОРИТ. При поступлении диурез составлял 0,6 мл/кг/ч. В связи с выраженностью гемолиза, развитием анемии тяжелой степени 06.09.2018 проведена процедура терапевтического плазмообмена

INTRODUCTION

Traditionally one of the thrombotic microangiopathy (TMA) forms is hemolytic uremic syndrome (HUS) which is defined as a state characterized by obligate kidney damage causing acute kidney injury (AKI), thrombocytopenia, nonimmune hemolytic anemia. HUS is one of the most frequent causes of AKI in children [1]. The present understanding of HUS is that there are typical HUS (tHUS), atypical HUS (aHUS) and pneumococcal infection-associated HUS (pHUS). HUS forms differ both in pathogenesis and prognosis. The most frequent etiological agents are enterohemorrhagic *Escherichia coli* (STEC), shigellas and pneumococci [2–8]. There are reports on new bacterial pathogens, that can cause the abovementioned TMA form. One of them is *Campylobacter* [9–16]. The pathogenesis of HUS associated with *Campylobacter* infection is unknown [17, 18], which prevents creating adequate diagnostics, therapy and rehabilitation of this condition. In 2018 in Novosibirsk there were two cases of HUS in children registered, the etiological factor of which was *Campylobacter*. These cases are described below.

CLINICAL CASE NO. 1

Patient B., 6 months old girl. Anamnesis morbi: the patient fell ill on 09.04.2018 acutely with the appearance of scanty liquid stools up to 6 times a day, a small hemorrhagic rash in natural skin folds. The next day there was repeated vomiting; on 09.06.2018 — repeated vomiting again, and icteric discoloration of skin. The patient was examined by local pediatrician and referred for admission to Novosibirsk Children's Hospital No. 3.

The patient was admitted to hospital on 09.06.2018. Her condition was assessed as severe, body temperature was febrile. The patient was fully conscious, the examination made her anxious. The lower limbs swelling and diminished diuresis were noticed. The gross hemolysis signs were revealed in laboratory test (Table 1), the patient was transferred to ICU. On admission the diuresis amounted to 0.6 ml/kg/h. On 09.06.2018 due to severity of both hemolysis and anemia, the therapeutic plasma exchange was conducted (1.5 volume of plasma circulation). To reverse anemia the filtered red blood cell transfusion (120 ml) was performed. As a result, the severity of hemolysis decreased, jaundice was reversed. Further laboratory tests revealed signs of *Campylobacter* DNA in feces detected by PCR method and revealed no signs of shigellosis or enterohemorrhagic colibacillosis (bacteriological and serological tests).

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациентки Б.
Table 1. Patient's B. laboratory tests dynamics

Общий анализ крови / Complete blood count														
Показатель / Value	6.09	6.09	7.09	8.09	15.09	19.09	26.09	1.10	3.10	8.10	13.10	16.10	19.10	22.10
Эритроциты, · 10 ¹² /л Red blood cells, · 10 ¹² /л	3.8	1.6	3.3	3.5	4.8	3.6	3.4	2.4	4.6	3.0	2.6	3.2	3.6	3.0
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	100	48	91	99	144	109	102	73	126	84	73	91	104	87
Гематокрит, % / Hematocrit, %	26	12	23	26	40	29	28	19	36	23	20	26	29	24
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л White blood cells, · 10 ⁹ /л	15.7	29.9	13.8	20	21	23.6	24.4	17.1	15.9	11.8	17.4	14.2	34.2	18.1
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %	55	73	—	71	75	62	79	40	—	72	43	34	75	64
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	33	17	—	22	17	23	19	27	—	20	43	41	11	28
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л Platelets, · 10 ⁹ /л	277	74	—	78	420	476	299	329	338	291	189	524	464	564
СОЭ, мм/ч BSR, mm/h	17	11	—	14	10	10	10	25	26	25	10	18	16	15
Общий анализ мочи / Common urine examination														
Показатель / Value	06.09	07.09	18.09	20.09	27.09	03.10	13.10	16.10	19.10	22.10				
Белок, г/л Protein, g/l	9.8	9.5	3.6	1.8	0.3	2.1	8.5	1.64	4.0	5.9				
Лейкоциты, ед. в поле зрения White blood cells, per FOV	7–9	10–15	8–10	10–12	10–15	7–12	1–2	10–12	2–3	4–5				
Эритроциты, ед. в поле зрения Red blood cells, per FOV	40–60	Сплошь All over the place	40–50	Сплошь All over the place	3–5	2–4	5–7	1–3	3–4	6–8				
Биохимическое исследование крови / Biochemical blood test														
Показатель / Value	06.09	07.09	10.09	15.09	20.09	24.09	01.10	05.10	09.10	19.10	22.10			
АЛТ, ед./л ALT, U/l	17.2	32.7	279	27.8	4	4	4	4	—	4	—			
АСТ, ед./л AST, U/l	91.7	165.7	286.7	20	13.4	19	6.8	12.5	—	10.1	—			
Билирубин прямой, мкмоль/л Direct bilirubin, μmol/l	284.7	166	19	—	—	—	—	—	—	—	—			
ЛДГ, ед./л LDH, U/l	—	2311	5401.8	—	535	—	372	634	—	—	—			
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	57.9	75.4	73.4	318	364	237.5	143.4	205.2	220.2	136.9	182.5			
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	13.3	18.1	7.1	16.6	21	20.6	12.2	30.9	33.1	13.8	16.5			
ПТИ, % / PR, %	108	—	86	100	—	—	—	93	—	—	—			
СРБ, мг/л CRP, mg/l	9.2	4.2	136.9	28.4	—	2	41.2	7	—	2.9	—			
Копрологическое исследование / Coproscopy														
Показатель / Value	06.09	11.09	17.09	29.09										
Лейкоциты, ед. в поле зрения / White blood cells, per FOV	Сплошь / All over the place	18–20	6–7	8–10										
Эритроциты, ед. в поле зрения / Red blood cells, per FOV	—	5–6	—	—										
Слизь / Mucus	+++	++	+	+										
Реакция на скрытую кровь / Occult blood reaction	Отрицательная / Negative	+++	Отрицательная / Negative	Отрицательная / Negative										
Примечание. В табл. 1, 2 СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПТИ — протромбиновый индекс; СРБ — С-реактивный белок.														
Note. In Tables 1, 2 BSR — blood sedimentation rate; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; LDH — lactate dehydrogenase; PR — prothrombin ratio; CRP — C-reactive protein; per FOV — number per field of vision.														

Примечание. В табл. 1, 2 СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛТ — аспартатаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПТИ — протромбиновый индекс; СРБ — С-реактивный белок.
 Note. In Tables 1, 2 BSR — blood sedimentation rate; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; LDH — lactate dehydrogenase; PR — prothrombin ratio; CRP — C-reactive protein; per FOV — number per field of vision.

(1.5 объема циркулирующей плазмы), с целью купирования анемии произведена трансфузия фильтрованных эритроцитов (120 мл). Выраженность гемолиза уменьшилась, купирована желтуха. При проведении дальнейших обследований обнаружено наличие ДНК *Campylobacter* в кале методом ПЦР; шигеллёз и энтерогеоморрагический эшерихиоз исключены (бактериологически, серологически).

Проводилась комплексная терапия (антибактериальная, антитромботическая). С целью коррекции факторов свертывания 07.09.2018 проведена трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) (240 мл). На 08.09.2018 состояние с отрицательной динамикой, нарастание азотемии, диурез — анурия, ОПП, стадия 3. Появление дыхательной недостаточности (ДН) с прогрессированием до 3-й степени (ст.), что потребовало перевода на ИВЛ, рентгенологически — картина интерстициального отёка лёгких без признаков гиперволемии. Развитие энтеральной недостаточности с периодической рвотой, жидким стулом, что потребовало назначения частичного парентерального питания. Начата процедура продленной вено-венозной гемodiafiltrации (ПВВГДФ) в течение 72 ч, с дальнейшим переводом на перитонеальный диализ (с 11.09.2018).

На фоне проводимой комплексной интенсивной терапии на 15.09.2018 состояние тяжелое с положительной динамикой. Купирована дыхательная недостаточность, отмечено появление диуреза — 1.3 мл/кг/ч, однако сохранялись проявления энтеральной недостаточности. В динамике снижение азотемии. К 02.10.2018г. снижение креатинина до 139 мкмоль/л, диурез более 2.5 мл/кг/ч, в связи с чем произведено удаление перитонеального катетера. В целях коррекции анемии проведена трансфузия фильтрованных эритроцитов (130 мл).

С 04.10.2018 состояние вновь с отрицательной динамикой, нарастание явлений ДН до 3-й ст., перевод на ИВЛ, остро развивающийся отёк лёгких при диурезе не менее 3.0 мл/кг/ч; 05.10.2018 — отёк лёгких купирован, несмотря на это стабилизации состояния не наступило, сохранялась потребность в ИВЛ. Признаки церебральной недостаточности (угнетение), нарастание азотемии, снижение диуреза до 0.8 мл/кг/ч. Прогрессирующее снижение диуреза и нарастание азотемии, в связи с чем 09.10.2018 произведена процедура ПВВГДФ (в течение 72 ч), с 13.10.2018 возобновлен перитонеальный диализ. Прогрессирование признаков энтеральной недостаточности, девочка нестабильно усваивала минималь-

The comprehensive treatment was implemented (antibacterial and antithrombotic). On 09.07.2018 the fresh frozen plasma (FFP) transfusion (240 ml) was performed to improve blood-coagulation factors. On 09.08.2018 the negative changes in patient's condition were registered: azotemia augmentation, diuresis — anuria, stage 3 of AKI. Respiratory distress (RD), advancing up to stage 3, the patient was put on a ventilator. X-ray showed interstitial pulmonary edema with no evidence of hypervolemia. Development of intestinal failure, periodic vomiting and liquid stool which required a partial parenteral nutrition. The procedure of continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) was started (for 72 h) with further transfer to peritoneal dialysis (on 09.11.2018).

On 09.15.2018 during comprehensive intensive therapy the patient's condition was serious but with positive dynamics. Respiratory distress was reversed, diuresis appeared (1.3 ml/kg/h). However, the intestinal failure manifestations remained. Azotemia decrease was progressing. On 10.02.2018 creatinine level decreased to 139 $\mu\text{mol/l}$, diuresis was more than 2.5 ml/kg/h, in this connection the peritoneal catheter was removed. To reverse anemia, the filtered red blood cell transfusion (130 ml) was performed.

On 10.04.2018 the patient's condition deteriorated, respiratory distress aggravated up to stage 3; the patient was transferred to ALV. Acute progressing pulmonary edema was diagnosed. Diuresis level at least 3.0 ml/kg/h. On 10.05.2018 pulmonary edema was reversed, but in spite of that patient's condition remained unstable, ALV was still necessary. Cerebral deficiency signs appeared (depression), azotemia increased, diuresis decreased to 0.8 ml/kg/h. Due to diuresis decreasing and azotemia progression on 10.09.2018 the CVVHDF procedure was performed (for 72 h). On 10.13.2018 peritoneal dialysis was resumed. Intestinal failure manifestations were progressing. The girl was unstably assimilating the minimum amount of feeding, frequent copious regurgitations persisted. On 10.17.2018 comprehensive bacteriologic monitoring results revealed no microflora growth, feces analysis did not find any evidence of *Clostridia* and clostridial toxin; hemogram did not show apparent inflammatory changes. However, by 10.21.2018 the appearance of pronounced leukocytosis ($34.2 \cdot 10^9$ cells/l) and fever up to 38.2°C were noted. Along with the *B. cepacia* colonization of sputum and signs of bilateral infiltrative shadows on chest X-ray. By

ный объем кормления, сохранялись частые обильные срыгивания. По результатам системного бактериологического мониторинга на 17.10.2018 — нет роста микрофлоры, кал на клостридии и токсин клостридий — отрицательный, гемограмма — без выраженных воспалительных изменений. Однако к 21.10.2018 отмечено появление выраженного лейкоцитоза ($34.2 \cdot 10^9/\text{л}$), лихорадки до 38.2°C . Колонизация мокроты *B. ceracia*, признаки двусторонних инфильтративных теней на рентгенограмме органов грудной клетки. К 30.10.2018 — состояние крайне тяжелое, развитие и прогрессирование полиорганной дисфункции: ДН 3-й ст., ОПП 3-й стадии (острая почечная недостаточность), церебральная недостаточность (кома 3 по шкале Глазго), декомпенсированная энтеральная недостаточность (парез кишечника), развитие сердечно-сосудистой недостаточности с переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия неэффективны, констатирована биологическая смерть.

Заключительный диагноз. Основной: кишечная инфекция, уточненной бактериальной этиологии (ДНК *Campylobacter* +), гастроэнтероколит, тяжелой степени тяжести, осложненное течение. Осложнения: гемолитико-уремический синдром, ОПП (стадия 3), ПБВГДФ, перитонеальный диализ. Анемия тяжелой степени тяжести. Лёгочный отёк, ИВЛ-ассоциированная типичная внутрибольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, *B. ceracia*, ДН (ст. 3). *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция.

Патолого-анатомический диагноз. Основное заболевание: острая кишечная инфекция, бактериальной этиологии (ПЦР от 07.09.2018: ДНК *Campylobacter* +): эрозивно-язвенный энтероколит. Осложнения: острое венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов. Гемолитико-уремический синдром, подострая форма с внепочечными проявлениями: очаговый гломерулосклероз (склероз 50 % клубочков), гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина миокарда левого желудочка 0.9 см), мелкопятнистые кровоизлияния под плеврой. Двусторонняя тотальная фибринозно-продуктивная пневмония. Острая почечная недостаточность: очаговый нефронекроз. Острая лёгочно-сердечная недостаточность.

Клинико-патологоанатомический эпикриз. При патолого-анатомическом вскрытии обнаружены явления эрозивно-язвенного энтероколита, с осложненным течением в связи с проявлениями гемолитико-уремического синдрома, форми-

10.30.2018 an extremely serious condition, development and progression of multiorgan dysfunction syndrome: stage 3 RD, stage 3 AKI, cerebral deficiency (coma 3 on the Glasgow Coma Scale), decompensated intestinal failure (enteroparesis), heart failure progressing to asystolia. Resuscitation procedures were ineffective, biological death was pronounced.

Final diagnosis. Main: intestinal infection, bacterial etiology specified (DNA *Campylobacter* +), gastroenterocolitis, severe, complicated course. Complications: hemolytic uremic syndrome, AKI (stage 3), CVVHDF, peritoneal dialysis. Severe anemia. Pulmonary edema, ALV-associated typical nosocomial bilateral multisegmental pneumonia, *B. ceracia*, RD (stage 3). *Clostridium difficile*-associated infection.

Postmortem diagnosis. Main disease: acute enteric infection, bacterial etiology was proved (PCR on 09.07.2018: *Campylobacter* DNA +): erosive-ulcerative enterocolitis. Complications: acute venous congestion and internal organs dystrophic changes. Subacute form of hemolytic uremic syndrome with extrarenal manifestations: focal glomerulosclerosis (sclerosis of 50% of the glomeruli), left ventricular hypertrophy (left ventricular myocardium thickness up to 0.9 cm), subpleural petechial hemorrhages. Bilateral total fibrinous and organizing pneumonia. Acute kidney injury: local nephron-crosis. Acute pulmonary and heart failure.

Clinical and pathological epicrisis. Postmortem examination revealed evidences of ulcerative enterocolitis with complications due to hemolytic uremic syndrome, formation of nephrosclerosis (glomerulosclerosis), hemolytic uremic syndrome with extrarenal manifestations (left ventricular myocardial hypertrophy, subpleural petechial hemorrhages) and bilateral fibrinous and organizing pneumonia. The main disease and its complications were accompanied with acute congestion, dystrophic changes of internal organs and acute pulmonary heart failure which become the immediate cause of death.

CLINICAL CASE NO. 2

Patient K., a girl of 5 years old. Anamnesis morbi: the patient fell ill acutely on 07.12.2018 with complaints of single-shot vomit, loose stools up to 5 times a day with occasional blood streaks, no fever. The patient was taken to Central District Hospital (CDH) admission ward by emergency medical service team. The child's mother refused hospitalization. On 07.14.2018 there was a house call. Local pediatrician on a home visit was addressed with

рующимися нефросклерозом (гломерулосклероз), внепочечными проявлениями гемолитико-уремического синдрома (гипертрофия миокарда левого желудочка, мелкопятнистые кровоизлияния под плеврой), двусторонней фибринозно-продуктивной пневмонией. Течение основного заболевания и его осложнений сопровождалось острым венозным полнокровием и дистрофическими изменениями внутренних органов, острой лёгочно-сердечной недостаточностью, послужившей непосредственной причиной смерти больной.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка К., 5 лет. Анамнез заболевания: заболела остро 12.07.2018, доставлена в приёмный покой ЦРБ бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на однократную рвоту, жидкий стул до 5 раз, с единичными прожилками крови, без лихорадки. От предложенной госпитализации мама ребенка отказалась. 14.07.2018 — вызов участкового педиатра на дом, жалобы на жидкий стул прежней характеристики, температура тела не повышалась. Дано направление на госпитализацию в ЦРБ. При поступлении — лейкоцитоз, повышенная СОЭ, признаки раздражения брюшины, в связи с чем проведена аппендэктомия. Данных, свидетельствующих о наличии острого аппендицита, не получено, в брюшной полости обнаружен выпот серозного характера, увеличение лимфатических узлов брыжейки. Ребенок находился в ОРИТ. В течение суток состояние с отрицательной динамикой, признаки почечно-печеночной недостаточности. Принято решение перевода пациентки для дальнейшего лечения в ДГКБ № 3.

В ДГКБ № 3 поступила 15.07.2018. Состояние при поступлении расценено как тяжелое, температура нормальная, состояние сознания — оглушенность, неглубокий сон. На осмотр реагировала кратковременным беспокойством, быстро истощалась. Отеков не было, диурез 30 мл за сутки. Стул 2-кратно, обильный, с прожилками крови. При проведении дальнейших исследований (табл. 2) выявлены выраженная азотемия, гиперкалиемия (калий 6.5 ммоль/л), анемия средней степени тяжести, при проведении ЭКГ — высокие зубцы Т. Учитывая состояние ребенка, уровень азотемии, начата процедура ПБВГДФ. Проводилась комплексная терапия — комбинированная антибактериальная, антитромботическая, симптоматическая. При этиологической верификации исключены шигеллы, энтерогеморрагические кишечные палочки (бактериологически, серологически), методом ПЦР обнаружена ДНК

complaints of loose stool with blood streaks; body temperature did not rise. The patient was admitted to the CDH. On admission — leukocytosis, elevated BSR and peritoneal irritation signs, therefore a decision was made in favor of appendectomy. No data confirming acute appendicitis were found; there were serous effusion in the abdominal cavity and mesenteric lymph nodes hyperplasia. The child was in the ICU. During 24-hour period the patient's condition deteriorated, there were liver and renal failure evidences. The patient was transferred to Children's City Hospital No. 3 for subsequent treatment.

On 07.15.2018 the girl was admitted to Novosibirsk Children's Hospital No. 3. On admission patient's condition was rated as serious, body temperature was normal, conscious state: cloudiness and not deep sopor. The examination made her worried for a short time; she was easily exhausted. There were not edema signs, diuresis amounted to 30 ml a day. There were two voluminous stools with blood streaks. The further laboratory tests (Table 2) revealed severe azotemia, hyperkalemia (potassium 6.5 mmol/l) and medium severity anemia; ECG showed high T waves. Considering the child's state and azotemia level the CVVHDF was started. The comprehensive therapy was implemented: combined antibacterial, antithrombotic and symptomatic. Laboratory tests revealed signs of *Campylobacter* DNA in feces detected by PCR method, and did not revealed any signs of *Shigella* and enterohemorrhagic colibacillosis (bacteriological and serological tests). On 07.15.2018 to reverse anemia the filtered red blood cell transfusion (200 ml) was performed. On 07.16.2018 to correct coagulation and anticoagulation factors, the FFP transfusion (240 ml) was administered. But despite all therapy measures, the patient's condition remained unstable. On 07.17.2018 RD advancing up to stage 3 appeared, and the patient was put on ALV. On 07.18.2018 the peritoneal dialysis was performed.

With all therapeutic measures, the patient's condition did not showed any positive dynamics, diuresis — anuria till 08.07.2018, later not more than 0.5–0.6 ml/kg/h. Intestinal failure manifestations were progressing, partial nutritional support was prescribed. On 07.30.2018 direct Coombs' test was positive. On 07.19.2018 the chest X-ray revealed mediastinal shadow enlargement to the left and pericardial effusion signs. On 07.14.2018 bilateral pneumonia evidences were detected (*P. aeruginosa* growth

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей пациентки К.
Table 2. Patient's K. laboratory tests dynamics

Показатель / Value	Общий анализ крови / Complete blood count															
	14.07	15.07	16.07	19.07	24.07	29.07	03.08	07.08	12.08	16.08	19.08	23.08	26.08	27.08		
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$ Red blood cells, $\cdot 10^{12}/л$	3.5	3.6	4.7	3.7	4.0	1.5	2.6	2.4	3.0	3.2	3.3	2.9	3.6	3.6		
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	90	99	127	97	114	50	112	104	87	96	100	88	111	112		
Гематокрит, % Hematocrit, %	25	26	35	27	31	12	31	30	24	26	27	24	30	31		
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$ White blood cells, $\cdot 10^9/л$	27.4	31.1	28	29.7	27.9	23.8	19.6	11.1	21.8	18.8	18.3	13.1	18.5	15.7		
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	50	73	77	42	69	72	73	59	71	81	79	78	70	—		
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	40	20	10	17	14	19	14	21	21	11	12	14	24	—		
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$ Platelets, $\cdot 10^9/л$	80	110	95	172	210	92	126	34	73	185	132	63	43	80		
СОЭ, мм/ч BSR, mm/h	30	39	20	44	20	20	21	25	10	10	20	16	15	—		
Показатель / Value	Общий анализ мочи / Common urine examination															
	07.08	09.08	11.08	13.08	23.08											
Белок, г/л Protein, g/l	5.4	3.7	2.6	2.5	1.7											
Лейкоциты, ед. в поле зрения White blood cells, per FOV	12–15	Сплошь All over the place	25–30	3–4	20–25											
Эритроциты, ед. в поле зрения Red blood cells, per FOV	10–13	80–100	60–80	11–15	60–80											
Показатель / Value	Биохимическое исследование крови / Biochemical blood test															
	14.07	16.07	19.07	26.07	30.07	04.08	08.08	13.08	16.08	20.08	23.08					
АЛТ, ед./л ALT, U/l	345	—	165.5	61.3	11.6	—	6.1	4	4	4	4					
АСТ, ед./л AST, U/l	231	—	291.7	687.5	37.1	—	13.6	9	7.6	6.2	6					
ЛДГ, ед./л LDH, U/l	—	—	—	—	504.8	—	510.4	674.4	691.9	469.9	537.6					
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	534.6	338.4	230.2	470.1	293.2	370.9	412.2	490.7	481	149.2	234.1					
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	39.4	16.7	16.1	31	27.1	23.8	25	21	19.9	4.4	12					
ПТИ, % / PR, %	—	—	98	76	—	96	—	88	—	—	—					
СРБ, мг/л CRP, mg/l	—	—	78	—	5.5	—	28.6	10.8	6.1	5.8	5.1					
Показатель / Value	Контрологическое исследование / Coproscopy															
	15.07	27.07	10.08	20.08												
Лейкоциты, ед. в поле зрения / White blood cells, per FOV	30–40	4–6	—	0–1												
Эритроциты, ед. в поле зрения / Red blood cells, per FOV	8–9	—	—	—												
Слизь / Mucus	++	+	—	+												
Реакция на скрытую кровь / Occult blood reaction	++	Отрицательная / Negative	+++	Отрицательная / Negative												

Campylobacter в кале. С целью коррекции анемии 15.07.2018 выполнена трансфузия фильтрованных эритроцитов (200 мл), трансфузия СЗП (240 мл) с целью коррекции свертывающих, противосвертывающих факторов — 16.07.2018, однако стабилизации состояния не отмечалось, 17.07.2018 — нарастание проявлений ДН, вплоть до 3-й ст., в связи с чем переведена на ИВЛ. С 18.07.2018 проводился перитонеальный диализ.

Несмотря на проводимую терапию, с момента поступления не наблюдалось положительной динамики в состоянии больной, диурез — анурия, вплоть до 07.08.2018, далее не более 0.5–0.6 мл/кг/ч. Нарастающие признаки энтеральной недостаточности, частичное парентеральное питание. 30.07.2018 зафиксирована положительная прямая проба Кумбса. С 19.07.2018, по данным R-граммы органов грудной клетки, увеличение срединной тени влево, признаки перикардального выпота, с 14.08.2018 — признаки двусторонней пневмонии (в мокроте — рост *P. aeruginosa*), развитие сегментарного ателектаза S5 справа к 22.08.2018. К 23.08.2018 — отрицательная динамика состояния за счет грубых полиорганных нарушений. 26.08.2018 — признаки кровотечения в брюшную полость, купировано введением факторов свертывания. 27.08.2018 — асистолия, реанимационные мероприятия не эффективны, констатирована биологическая смерть.

Заключительный диагноз. Основной: кишечная инфекция, уточненной бактериальной этиологии (в кале ДНК *Campylobacter* +), гастроэнтероколит, тяжелой степени тяжести, осложненное течение. Осложнения: гемолитико-уремический синдром, ОПП 3 (ОПН), ПБВГДФ, перитонеальный диализ, диализный перитонит. Анемия тяжелой степени тяжести. Продленная ИВЛ, интерстициальный отёк лёгких, ИВЛ-ассоциированная типичная двусторонняя полисегментарная пневмония, вызванная *P. aeruginosa*, осложненная ателектазом S5 правого легкого, ДН 3. Желудочно-кишечное кровотечение. Внутривнутрибрюшное кровотечение неуточненное. Острая легочно-сердечная недостаточность. Сопутствующий: аппендэктомия 14.07.2018.

Патолого-анатомический диагноз. Основное заболевание: острая кишечная инфекция, бактериальной этиологии (ПЦР кала 16.07.2018: ДНК *Campylobacter* +; биологическое исследование кала: *P. aeruginosa*): эрозивный серозно-катаральный энтероколит. Осложнения: двусторонняя тотальная фибринозно-продуктивная пневмония. Острое венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов.

in sputum). On 08.22.2018 the S5 atelectasis was detected. Negative dynamics in patient's condition due to severe multiorgan dysfunction syndrome by 08.23.2018. On 08.26.2018 — hemorrhage into abdominal cavity was reversed with coagulation factors. On 08.26.2018 — asystolia, resuscitation procedures were ineffective, biological death was pronounced.

Final diagnosis. Main: intestinal infection, specified bacterial etiology (*Campylobacter* DNA+ in feces), gastroenterocolitis, severe, complicated course. Complications: hemolytic uremic syndrome, AKI (stage 3) (acute renal failure), CVVHDF, peritoneal dialysis, dialysis-associated peritonitis. Severe anemia. Sustained mechanical ventilation, interstitial pulmonary edema, ALV-associated typical nosocomial bilateral multisegmental pneumonia caused by *P. aeruginosa*, complicated by S5 atelectasis of the right lung, RD (stage 3). Gastrointestinal hemorrhage. Not otherwise specified intra-abdominal hemorrhage. Acute pulmonary heart disease. Concomitant: appendectomy on 07.14.2018.

Pathological diagnosis. Main disease: acute intestinal infection, of specified bacterial etiology (PCR on 07.16.2018: *Campylobacter* DNA +; biological feces test: *P. aeruginosa*): erosive and serous catarrhal enterocolitis. Complications: bilateral total fibrinous and organizing pneumonia. Acute venous congestion and dystrophic changes in internal organs. Subacute form of hemolytic uremic syndrome with extrarenal manifestations: focal nephrosclerosis (sclerosis of 50% glomeruli), splenomegaly (77 g), cardiac hypertrophy (99 g), petechial hemorrhages on mucous and serous membranes and at splenic hilum as well. Acute kidney injury: focal nephron necrosis. Acute pulmonary and heart failure.

Clinical and pathological epicrisis: postmortem examination revealed signs of the main disease — erosive serous catarrhal enterocolitis of mixed bacterial etiology (*Campylobacter* DNA+, biological feces test: *P. aeruginosa*), complicated by acute kidney injury and bilateral total fibrinous organizing pneumonia. The course of the main disease was accompanied by acute venous congestion, dystrophic changes in internal organs, hemolytic uremic syndrome with renal scarring and extrarenal manifestations, subacute course (fresh foci of proximal tubules epithelium necrosis), and acute pulmonary and heart failure which was the immediate cause of death.

Гемолитико-уремический синдром, подострая форма с внепочечными проявлениями: формирование нефросклероза (50 % клубочков), спленомегалия (масса 77 г), гипертрофия сердца (масса 99 г), мелкопятнистые кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки, а также в ворота селезёнки. Острая почечная недостаточность: очаговый нефронекроз. Острая легочно-сердечная недостаточность. *Клинико-патолого-анатомический эпикриз*: при патолого-анатомическом вскрытии обнаружены проявления основного заболевания — эрозивного серозно-катарального энтероколита смешанной бактериальной этиологии (ДНК *Campylobacter*, биологическое исследование кала: *P. aeruginosa*), осложнившегося острой почечной недостаточностью, двусторонней тотальной фибринозно-продуктивной пневмонией. Течение основного заболевания сопровождалось развитием острого венозного полнокровия и дистрофическими изменениями внутренних органов, гемолитико-уремическим синдромом со сморщиванием почек и внепочечными проявлениями, с подострым характером течения (свежие очаги некроза эпителия проксимальных канальцев), острой легочно-сердечной недостаточностью, послужившей непосредственной причиной смерти больной.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные выше клинические наблюдения демонстрируют сложность ведения пациентов с ГУС, развившимся при кампилобактерной инфекции. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГУС [1] не описана тактика ведения пациентов с кампилобактерным ГУС. Редкие публикации, а также отсутствие четких представлений о патогенезе этого вида ГУС не позволяют выработать адекватные подходы к терапии данного состояния. Таким образом, врачам приходится действовать практически вслепую, ориентируясь лишь на собственный клинический опыт, а также текущее состояние и лабораторные показатели у конкретного пациента.

Данная форма ТМА не отличается благоприятным течением. На это указывают, прежде всего, выраженные полиорганные нарушения, зафиксированные у наших пациентов. При дифференциальной диагностике ГУС, включающей обширный ряд состояний, требуется проведение комплексного высокоспецифичного обследования. Все это делает затруднительным диагностику такого состояния на уровне центральных районных больниц, что было наглядно продемонстрировано на примере пациентки К. Проведен-

DISCUSSION

The presented above clinical observations demonstrate the complexity of *Campylobacter*-associated HUS patients management. The tactics of *Campylobacter*-dependent HUS patient management are not included into clinical guidelines on HUS diagnostics and treatment [1]. There are just a few papers on this topic, there is no clear pathogenesis picture of HUS, that prevents developing appropriate approaches to treatment of this condition. As a result, physicians have to act almost blindly, taking into account their own clinical experience, as well as current patient's condition and laboratory tests results.

This form of TMA is not characterized by a favorable course. This statement is proved first of all by the pronounced multiorgan dysfunction syndrome found in our patients. Differential diagnostics of HUS including a wide range of conditions requires a comprehensive highly specific examination. All this makes diagnostics of HUS at the level of CDH difficult, which was clearly demonstrated by the example of patient K. The comprehensive etiological diagnostics that was carried out on basis of the Children's City Hospital No. 3 made it possible to establish *Campylobacter* as an etiological agent and exclude other more common etiological agents of HUS (*Shigella*, STEC). Normal hemostasis characteristics (prothrombin ratio, international normalization ratio and activated partial thromboplastin time) in every case and constant bacteriological monitoring of body fluids (blood, urine, sputum and ultrafiltrate) enabled physicians to exclude disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome and sepsis, and consequently to register the TMA.

The observation materials share a number of common features: pronounced condition severity, massive initial damage to kidneys, multiorgan lesions (kidneys, lungs, intestinal canal, liver, heart and brain), high level of humoral activity in blood, as well as the lack of positive response to comprehensive therapy. Common features of pathological changes in organs: severe intestinal failure, recurrent lung tissue damage, manifested as interstitial edema in the absence of hypervolemia, allow us to consider the above mentioned organ lesions as TMA consequences. These features made Shiga toxin (Stx)-mediated HUS progression mechanism doubtful. Typical HUS course is usually described as relatively favorable: in most cases during less than 1–2 weeks hemolytic anemia and thrombocytopenia disappear and diuresis is normalized [1, 19]. More-

ная на базе ДГКБ № 3 комплексная этиологическая диагностика позволила установить в качестве этиологического агента именно *Campylobacter* и, с практически максимальной вероятностью, исключить другие, более известные этиологические агенты ГУС (шигеллы, STEC). Нормальные показатели гемостаза (протромбинский индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время) в каждом случае, а также постоянный бактериологический контроль сред (кровь, моча, мокрота, ультрафильтрат) позволили исключить развитие ДВС-синдрома и сепсиса, следовательно, у данных пациентов регистрировалась именно ТМА.

Приведенные наблюдения объединяет ряд общих черт: выраженная тяжесть состояния, массивное первоначальное повреждение почек, развитие мультиорганных поражений (почки, лёгкие, кишечник, печень, сердце, головной мозг), высокий уровень гуморальной активности в крови, а также отсутствие положительной динамики при проведении комплексной терапии. Общее в характере патолого-анатомических изменений в органах: тяжелая энтеральная дисфункция, рецидивирующее поражение лёгочной ткани, проявляющееся в виде интерстициального отека, регистрировавшегося при отсутствии признаков общей гиперволемии — позволяют считать данные органные поражения следствием ТМА. Наличие таких особенностей позволяет усомниться в механизме развития ГУС, опосредованном токсином Шига (Stx), ведь тГУС характеризуется относительно благоприятным течением: в большинстве случаев в течение менее чем 1–2 нед исчезают гемолитическая анемия и тромбоцитопения, нормализуется диурез [1, 19]. Кроме того, для тГУС не характерно столь широкое мультиорганное поражение в силу высокого тропизма Stx к ткани почечного эндотелия [18]. Окончательным ответом на данный вопрос могло бы послужить прямое выявление Stx различными методами, в том числе ИФА и ПЦР, однако в повседневной практике отсутствует возможность проведения данных методик.

Проведенный анализ двух указанных случаев выявил ряд закономерностей. В частности, обращает на себя внимание цикличность развития ухудшений состояния, зачастую связанных с трансфузиями СЗП или фильтрованной Ег-массы (рис. 1). Подобная ситуация характерна для пГУС. Нейраминидаза *S. pneumoniae* атакует N-ацетилнейраминовую кислоту, расположенную на поверхности клеток, обнажая при этом криптоанти-

over, massive multiorgan lesions are not typical for tHUS due to high tropism of Stx to kidney endothelium [18]. The final answer to the question could be given if the Stx was detected with various methods, including ELISA and PCR, but in everyday practice there is no such option.

The analysis of these two cases revealed a number of regularities. In particular, the condition deterioration cycles stand out. The cycles are often connected to FFP and red blood cells transfusions (Fig. 1). Such situation is typical for pHUS. *S. pneumoniae* neuraminidase attacks N-acetyl-neuraminic acid located on the cell surface, thus exposing the cryptoantigen. Natural antibodies to T-antigen, present in humans, lead to red blood cells agglutination, endothelium damage, thrombosis activation, and triggering other processes that result in HUS development [1, 8, 19]. Due to the fact that FFP contains natural antibodies to the T-antigen exposed by pneumococcal neuraminidase, administration of FFP in these cases is contraindicated with the exception of life threatening hemorrhage and DIC syndrome, as the FFP transfusion will contribute to deterioration of patient's condition [20]. The contraindication also applies to unwashed red blood cells because they contain plasma residues with above mentioned antibodies [21]. Thus, considering the data obtained, the neuraminidase mechanism of *Campylobacter* infection-associated HUS development is not excluded.

In addition, this hypothesis is supported by pronounced cytolytic syndrome, that was documented in both patients. A Thomsen-Friedenreich cryptoantigen is present on hepatocytes, so the development of cytolysis in HUS, mediated by neuraminidase mechanism, is quite natural. In addition, such high levels of humoral activity (C-reactive protein) are rather not characteristic of tHUS, but can be explained by antibody-dependent inflammation in various tissues, supported by FFP and unwashed erythrocytes infusions.

It should be noticed that the severity of the course was influenced by serious complications, namely *Clostridium difficile*-associated infection and nosocomial ventilation-associated pneumonia.

We suppose that the replacement of some plasma volume with serum albumin can explain positive dynamics after FFP infusion in patient B. And finally, direct Coombs' test positive result in one of the cases indicates the presence of an immune mechanism of hemolysis. This unique feature is characteristic only of neuraminidase HUS mechanism.

ген. Естественные антитела к Т-антигену, имеющиеся у человека, приводят к агглютинации эритроцитов, повреждению эндотелия, активизации тромбообразования и запуску других процессов, приводящих в итоге к развитию ГУС [1, 8, 19]. В силу того, что в СЗП содержатся естественные антитела к Т-антигену, оголяемому нейраминидазой пневмококка, введение СЗП у этих пациентов противопоказано, за исключением случаев угрожающего жизни кровотечения или ДВС-синдрома, так как будет способствовать ухудшению состояния [20]. Противопоказание распространяется и на введение неотмытых эритроцитов, так как они содержат остатки плазмы, способные содержать вышеупомянутые антитела [21]. Таким образом,

The lung injury registered in both cases is a subject of interest. E.E. Bowen et al. in their observation of *Campylobacter*-associated HUS in an adult 22-year-old patient also described the development of pulmonary edema, subsequently complicated with pulmonary hemorrhage. The methylprednisolone pulse therapy was prescribed with a pronounced positive dynamics: the RD was reversed in 3 days, ventilator dependence was overcome. From the authors' point of view, lung injury in HUS associated with *Campylobacter* has immune mechanisms [16]. The described results of further kidney biopsy with the traces of antibodies and complement detected in the glomeruli of this patient, are consistent with the hypothesis put forward.

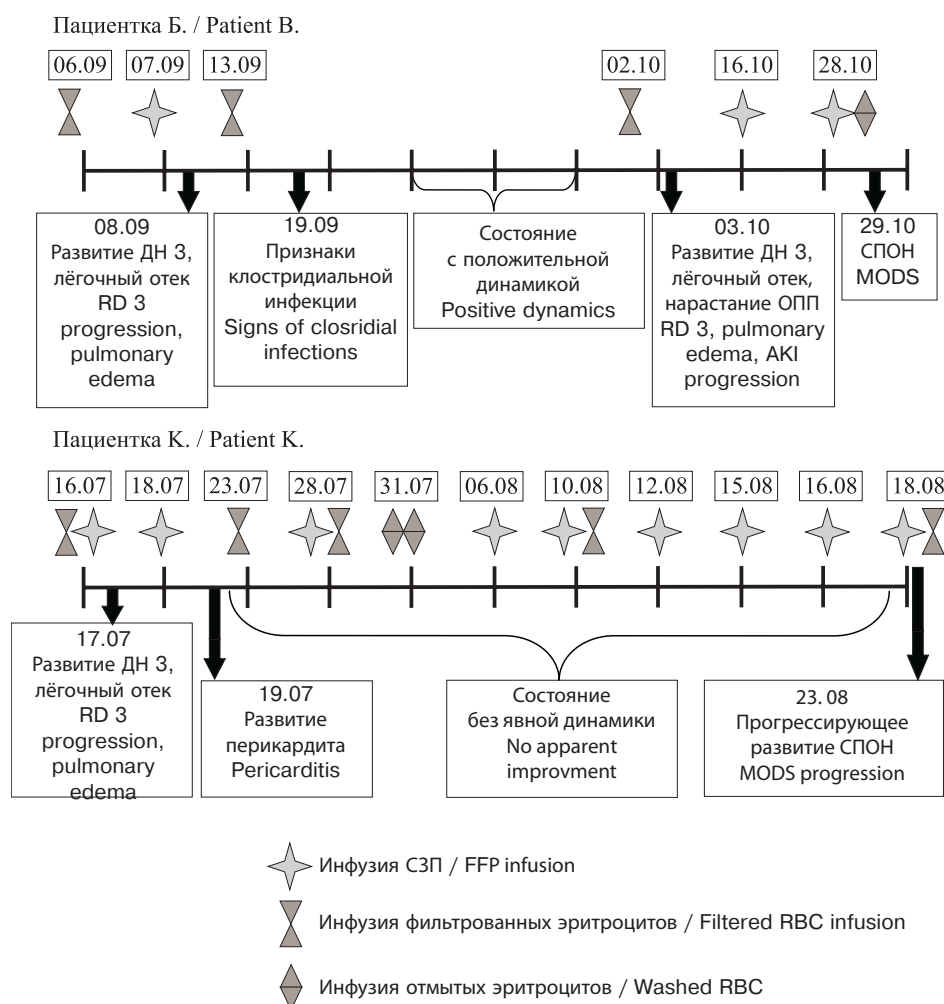


Рис. 1. Динамика состояния пациентов с кампилобактерным ГУС в зависимости от проводимой терапии (СЗП — свежесзамороженная плазма; ДН 3 — дыхательная недостаточность 3-й ст.; ОПП — острое почечное повреждение; СПОН — синдром полиорганной недостаточности)

Fig. 1. Dynamics in patients' state with *Campylobacter*-associated HUS in relation to conducted therapy (FFP — fresh frozen plasma; RD 3 — respiratory distress stage 3; AKI — acute kidney injury; MODS — multiple organ dysfunction syndrome)

учитывая полученные данные, не исключена реализация нейраминидазного механизма развития ГУС при инфекциях, вызываемых *Campylobacter*.

Помимо этого, в пользу данной гипотезы свидетельствует наличие выраженного цитолитического синдрома, зафиксированного у обеих пациенток. Криптоантиген Thomsen — Friedrich присутствует на гепатоцитах, поэтому развитие цитолиза при нейраминидазном механизме реализации ГУС является вполне закономерным. Кроме того, настолько высокие показатели гуморальной активности (С-реактивный белок) скорее не характерны для тГУС, однако могут объясняться антитело-опосредованным воспалением в различных тканях, поддерживаемым инфузиями СЗП и неотмытых эритроцитов.

Следует отметить, что на тяжесть течения также оказало влияние наличие тяжелых осложнений этой патологии в виде *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции, а также нозокомиальных ИВЛ-ассоциированных пневмоний.

Улучшение состояния пациентки Б. после проведения процедуры плазмообмена, по нашему мнению, связано с уменьшением концентрации аутоантител, в силу замещения определенного объема плазмы раствором альбумина. В довершение всего в одном из наблюдений зафиксировано наличие положительной прямой пробы Кумбса, что свидетельствует о наличии иммунного механизма гемолиза. Данная уникальная особенность характерна только для нейраминидазного механизма ГУС.

Обращает на себя внимание поражение легких, зарегистрированное в обоих случаях. Е.Е. Wopen et al. в своем наблюдении кампилобактерного ГУС у взрослой 22-летней пациентки также описывают развитие лёгочного отека, осложнившегося впоследствии лёгочным кровотечением. В качестве терапии была назначена пульс-терапия митилпреднизолоном, с ярко выраженной положительной динамикой: в течение 3 дней удалось купировать симптомы ДН, преодолеть зависимость от ИВЛ. С позиции авторов, поражение лёгких при ГУС, ассоциированном с *Campylobacter*, имеет иммунные механизмы [16]. Описанные результаты проведенной в дальнейшем нефробиопсии с обнаружением в гломерулах у указанной пациентки следов антител и комплемента согласуются с выдвигаемой гипотезой.

Campylobacter традиционно ассоциируется с различными аутоиммунными нарушениями, включая синдром Гийена — Барре, реактивные артриты и др. [22–24]. Учитывая вышесказанное, на современном этапе не следует исключать воз-

Campylobacter is traditionally associated with various autoimmune disorders including Guillain-Barre syndrome, reactive arthritis and others [22–24]. Given the above, at the present moment we should not exclude the possibility of another autoimmune mechanism for the development of TMA in *Campylobacter* infections, not connected with neuraminidase.

Thus, HUS associated with *Campylobacter* is a challenge for modern medicine. It's low incidence rate and an extensive list of necessary laboratory data required for diagnosis verification result in slow knowledge accumulation concerning this pathology. The lack of clinical guidelines and protocols and the unclear HUS pathogenesis do not allow developing adequate approaches to diagnosis, and most importantly, to the therapy of such a serious condition which is usually characterized by multi-organ damage. Taking into account the data obtained, it seems reasonable to limit the use of FFP in the treatment of such a serious condition, with the exception of cases of life threatening hemorrhage and DIC syndrome. In addition, only washed erythrocytes should be used to correct anemia, since this procedure allows to remove up to 95% of plasma contained in red blood cell concentrate. Reports on successful treatment and possible immune genesis of such conditions enable us to consider glucocorticosteroid therapy as the front-line therapy, provided a careful comparison of the risks of benefit and harm.

CONCLUSION

Campylobacter-associated HUS is a complex urgent pathology with a reliably unknown pathogenesis, which requires further studies in order to develop and optimize approaches to the diagnosis and therapy of this condition.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

можность и иного, не связанного с нейраминидазой, аутоиммунного механизма развития ТМА при кампилобактерных инфекциях.

Таким образом, ГУС, ассоциированный с *Campylobacter*, является сложной проблемой современной медицины. Редкая частота встречаемости, а также обширный перечень необходимых данных лабораторной диагностики, требуемый для верификации диагноза, приводят к медленному накоплению знаний о данной патологии. Отсутствие клинических рекомендаций и протоколов и неясный патогенез указанного со-

стояния не позволяют выработать адекватные подходы к диагностике, а самое главное, к терапии столь тяжелого состояния, характеризующегося, как правило, мультиорганным поражением. Учитывая полученные данные, представляется рациональным ограничение применения СЗП в терапии подобных состояний, за исключением случаев жизнеугрожающего кровотечения, а также ДВС-синдрома, кроме того, с целью коррекции анемии следует использовать только отмытую Ег-массу, так как данная процедура позволяет убирать до 95 % содержащейся в ней плазмы. Сообщение об успешном лечении, а также вероятный иммунный генез подобных состояний позволяют рассматривать терапию глю-

кокортикостероидами в качестве терапии выбора, при тщательном сравнении рисков пользы и вреда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГУС, развивающийся при кампилобактерной инфекции, является сложной ургентной патологией, с достоверно неизвестным патогенезом, что требует дальнейшего изучения вопроса с целью выработки и оптимизации подходов к диагностике и терапии данного состояния.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Министерство здравоохранения России. Гемолизико-уремический синдром: клин. рекомендации / Союз педиатров России. 2014 г. URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/GUC_deti_SIP.v2.pdf. Дата обращения: 22.10.2020.
2. Garg A.X., Suri R.S., Barrowman N. et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *JAMA*. 2003. Vol. 290 (10). P. 1360–1370. doi: 10.1001/jama.290.10.1360.
3. Center for Disease Control and Prevention. Hemolytic Uremic Syndrome, Post-diarrheal (HUS). URL: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/hemolytic-uremic-syndrome-post-diarrheal/>. Дата обращения: 15.06.2020.
4. Michael M., Elliott E.J., Craig J.C. et al. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 53 (2). P. 259–272. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.038.
5. Srivastava R.N., Moudgil A., Bagga A. et al. Hemolytic uremic syndrome in children in northern India // *Pediatr. Nephrol.* 1991. Vol. 5 (3). P. 284–288. doi: 10.1007/bf00867477.
6. Guerin P.J., Brasher C., Baron E. et al. *Shigella dysenteriae* serotype 1 in west Africa: intervention strategy for an outbreak in Sierra Leone // *Lancet*. 2003. Vol. 362 (9385). P. 705–706. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14227-4.
7. Nathanson S., Deschênes G. Prognosis of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2001. Vol. 16 (4). P. 362–365. doi: 10.1007/s004670100564.
8. Constantinescu A.R., Bitzan M., Weiss L.S. et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43 (6). P. 976–982. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010.
9. Макарова Т.П., Мрасова В.К., Шакиров И.Д., Сенек С.А., Осипова Н.В. Гемолизико-уремический синдром у детей // *Практ. медицина*. 2006. № 5 (19). С. 18–20.

REFERENCES

1. Ministry of Healthcare of Russia. Hemolytic uremic syndrome: Clinical Guidelines / Union of Pediatricians of Russia. 2014. Retrieved on Oct 22, 2020 from http://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/GUC_deti_SIP.v2.pdf.
2. Garg A.X., Suri R.S., Barrowman N. et al. (2003). Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA*, 290 (10), 1360–1370. doi: 10.1001/jama.290.10.1360.
3. Center for Disease Control and Prevention. Hemolytic Uremic Syndrome, Post-diarrheal (HUS). Retrieved on June 11, 2020 from <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/hemolytic-uremic-syndrome-post-diarrheal>.
4. Michael M., Elliott E.J., Craig J.C. et al. (2009). Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Kidney Dis.*, 53 (2), 259–272. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.038.
5. Srivastava R.N., Moudgil A., Bagga A. et al. (1991). Hemolytic uremic syndrome in children in northern India. *Pediatr. Nephrol.*, 5 (3), 284–288. doi: 10.1007/bf00867477.
6. Guerin P.J., Brasher C., Baron E. et al. (2003). *Shigella dysenteriae* serotype 1 in west Africa: intervention strategy for an outbreak in Sierra Leone. *Lancet*, 362 (9385), 705–706. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14227-4.
7. Nathanson S., Deschênes G. (2001). Prognosis of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 16 (4), 362–365. doi: 10.1007/s004670100564.
8. Constantinescu A.R., Bitzan M., Weiss L.S. et al. (2004). Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am. J. Kidney Dis.*, 43 (6), 976–982. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010.
9. Makarova T.P., Mrasova V.K., Shakirov I.D., Senek S.A., Osipova N.V. (2006). Hemolytic uremic syndrome in children. *Pract. Medicine*, 5 (19), 18–20. In Russ.

10. Keenswijk W., Degraeuwe E., Dhont E., Raes A., Vande Walle J. Hemolytic uremic syndrome associated with non-Shigatoxin-producing infectious agents: Expanding the Shigatoxin theory // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2019. Vol. 41 (3). P. e179–e181. doi: 10.1097/MPH.0000000000001196.
11. May T., Gerard A., Voiriot P. et al. Campylobacter jejuni associée à un syndrome hémolytique et urémique [Campylobacter jejuni enteritis associated with hemolytic-uremic syndrome] // *Presse Med.* 1986. Vol. 15 (17). P. 803–804.
12. Carter J.E., Cimolai N. Hemolytic-uremic syndrome associated with acute *Campylobacter upsaliensis* gastroenteritis // *Nephron.* 1996. Vol. 74 (2). P. 489. doi: 10.1159/000189403.
13. Chamovitz B.N., Hartstein A.I., Alexander S.R. et al. Campylobacter jejuni-associated hemolytic-uremic syndrome in a mother and daughter // *Pediatrics.* 1983. Vol. 71 (2). P. 253–256.
14. Soper C.P., Sampson S.A., Velasco N. Renal thrombotic microangiopathy, *Campylobacter gastroenteritis* and anti-cardiolipin antibody // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15 (8). P. 1261–1262. doi: 10.1093/ndt/15.8.1261-a.
15. Jenssen G.R., Vold L., Hovland E. et al. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: nationwide retrospective study from 1999–2008 // *BMC Infect. Dis.* 2016. Vol. 16: 285. doi: 10.1186/s12879-016-1627-7.
16. Bowen E.E., Hangartner R., Macdougall I. Campylobacter-associated hemolytic uremic syndrome associated with pulmonary-renal syndrome // *J. Gen. Intern. Med.* 2016. Vol. 31 (3). P. 353–356. doi: 10.1007/s11606-015-3403-6.
17. Smith J.L., Gunther IV N.W. Commentary: Campylobacter and hemolytic uremic syndrome // *Foodborne Pathog. Dis.* 2019. Vol. 16 (2). P. 90–93. doi: 10.1089/fpd.2018.2513.
18. Карпович Г.С., Краснова Е.И., Васюнин А.В. и др. Гемолитико-уремический синдром. Возможная этиологическая роль инфекции, вызванной *Campylobacter* // *Альманах клин. медицины.* 2020. 48. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-017.
19. Научное общество нефрологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома // *Нефрология и диализ.* 2015. Т. 17, № 3. С. 242–264.
20. Krysan D.J., Flynn J.T. Renal transplantation after *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37 (2). P. e15.1–e15.8. doi: 10.1053/ajkd.2001.21359.
21. Каган М.Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией (обзор литературы) // *Нефрология и диализ.* 2013. Т. 15, № 2. С. 116–119.
22. World Health Organization. Campylobacter. URL: https://www.who.int/foodsafety/areas_work/foodborne-diseases/campylobacter/en/. Дата обращения: 11.06.2020.
23. Ajene A.N., Fischer Walker C.L., Black R.E. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of Campylobacter, Salmonella and Shigella-associated
10. Keenswijk W., Degraeuwe E., Dhont E., Raes A., Vande Walle J. (2019). Hemolytic uremic syndrome associated with non-Shigatoxin-producing infectious agents: Expanding the Shigatoxin theory. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 41 (3), e179–e181. doi: 10.1097/MPH.0000000000001196.
11. May T., Gerard A., Voiriot P. et al. (1986). Campylobacter jejuni associée à un syndrome hémolytique et urémique [Campylobacter jejuni enteritis associated with hemolytic-uremic syndrome]. *Presse Med.*, 15 (17), 803–804.
12. Carter J.E., Cimolai N. (1996). Hemolytic-uremic syndrome associated with acute *Campylobacter upsaliensis* gastroenteritis. *Nephron.*, 74 (2), 489. doi: 10.1159/000189403.
13. Chamovitz B.N., Hartstein A.I., Alexander S.R. et al. (1983). Campylobacter jejuni-associated hemolytic-uremic syndrome in a mother and daughter. *Pediatrics*, 71 (2), 253–256.
14. Soper C.P., Sampson S.A., Velasco N. (2000). Renal thrombotic microangiopathy, *Campylobacter gastroenteritis* and anti-cardiolipin antibody. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 15 (8), 1261–1262. doi: 10.1093/ndt/15.8.1261-a.
15. Jenssen G.R., Vold L., Hovland E. et al. (2016). Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infect. Dis.*, 16, 285. doi: 10.1186/s12879-016-1627-7.
16. Bowen E.E., Hangartner R., Macdougall I. (2016). Campylobacter-associated hemolytic uremic syndrome associated with pulmonary-renal syndrome. *J. Gen. Intern. Med.*, 31 (3), 353–356. doi: 10.1007/s11606-015-3403-6.
17. Smith J.L., Gunther IV N.W. (2019). Commentary: *Campylobacter* and hemolytic uremic syndrome. *Foodborne Pathog. Dis.*, 16 (2), 90–93. doi: 10.1089/fpd.2018.2513.
18. Karpovich G.S., Krasnova E.I., Vasyunin A.V. et al. (2020). The hemolytic uremic syndrome a possible etiological role of *Campylobacter* infection. *Almanac of Clinical Medicine*, 48. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-017. In Russ.
19. Nephrologists research society of Russia (2015). Clinical guidelines on diagnostics and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis*, 17 (3), 242–264.
20. Krysan D.J., Flynn J.T. (2001). Renal transplantation after *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.*, 37 (2), e15.1–e15.8. doi: 10.1053/ajkd.2001.21359.
21. Kagan M.Ju. (2013). Pneumococcus-associated hemolytic uremic syndrome (literature review). *Nephrology and Dialysis*, 15 (2), 116–119.
22. World Health Organization. Campylobacter. Retrieved on June 11, 2020 from https://www.who.int/foodsafety/areas_work/foodborne-diseases/campylobacter/en/.
23. Ajene A.N., Fischer Walker C.L., Black R.E. (2013). Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of Campylobacter, Salmonella and Shigella-associated

- reactive arthritis // *J. Health Popul. Nutr.* 2013. Vol. 31 (3). P. 299–307. doi: 10.3329/jhpn.v31i3.16515.
24. Dua K., Banerjee A. Guillain-Barré syndrome: A review // *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. 2010. Vol. 71 (9). P. 495–498. doi: 10.12968/hmed.2010.71.9.78159.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпович Глеб Сергеевич — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Васюнин Александр Васильевич — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Карпов Михаил Александрович — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Извекова Ирина Яковлевна — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Сурдина Татьяна Геннадьевна — заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (Новосибирск).

Ениватова Лилия Ивановна — врач-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (Новосибирск).

Кузнецова Вера Гавриловна — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Образец цитирования: Карпович Г.С., Васюнин А.В., Краснова Е.И., Карпов М.А., Извекова И.Я., Сурдина Т.Г., Ениватова Л.И., Кузнецова В.Г. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с *Campylobacter*-инфекцией у детей: два клинических случая // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 3. С. 93–107.

associated reactive arthritis. *J. Health Popul. Nutr.*, 31 (3), 299–307. doi: 10.3329/jhpn.v31i3.16515.

24. Dua K., Banerjee A. (2010). Guillain-Barré syndrome: A review. *Br. J. Hosp. Med. (Lon.)*, 71 (9), 495–498. doi: 10.12968/hmed.2010.71.9.78159.

ABOUT THE AUTHORS

Karpovich Gleb Sergeyevich — Assistant, Infectious Disease Department, Novosibirsk State Medical University.

Vasyunin Aleksandr Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Infectious Disease Department, Novosibirsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Head, Infectious Disease Department, Novosibirsk State Medical University.

Karpov Mihail Aleksandrovich — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Pathological Anatomy Department, Novosibirsk State Medical University.

Izvekova Irina Yakovlevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Infectious Disease Department, Novosibirsk State Medical University.

Surdina Tatyana Gennadyevna — Deputy Chief Doctor, Children's City Hospital No. 3 (Novosibirsk).

Enivatova Liliya Ivanovna — Emergency Physician, Head, Resuscitation and Intensive Care Department, Children's City Hospital No. 3 (Novosibirsk).

Kuznetsova Vera Gavriilovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Infectious Disease Department, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Karpovich G.S., Vasyunin A.V., Krasnova E.I., Karpov M.A., Izvekova I.Ya., Surdina T.G., Enivatova L.I., Kuznetsova V.G. (2020). *Campylobacter*-associated hemolytic uremic syndrome in children: two case histories. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 93–107.