

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.3.001>



Байко С.В.¹ ✉, Самойлович Е.О.², Семейко Г.В.², Чередниченко М.Д.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Вспышка гемолитико-уремического синдрома у детей в Беларуси: эпидемиология, особенности клинического течения и лабораторных изменений, исходы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Байко С.В. – концепция, сбор материала, обработка литературных источников, написание и окончательное редактирование; Самойлович Е.О. – концепция, микробиологическая часть исследований, окончательное редактирование; Семейко Г.В. – микробиологическая часть исследований, окончательное редактирование; Чередниченко М.Д. – сбор клинических данных и биологического материала, написание.

Подана: 30.08.2022

Принята: 26.09.2022

Контакты: baiko@yandex.ru

Резюме

Введение. Вспышки гемолитико-уремического синдрома (ГУС) описаны во многих странах мира, однако такая информация отсутствует по странам Восточной Европы.

Цель. Определить клинические и лабораторные различия, оценить заболеваемость и исходы во время и вне вспышки ГУС у детей в Беларуси.

Материалы и методы. В исследование включены 80 детей с установленным диагнозом ГУС в 2021 году в Республике Беларусь, 64 из них поступили в детский диализный центр г. Минска и были разделены на 2 группы: 1-я (29 детей) – вне вспышки ГУС, 2-я (35 детей) – во время вспышки. Кроме стандартных лабораторных исследований, у 52 пациентов проведен анализ кала на шигатоксинпродуцирующие *E. coli* методом ПЦР в реальном времени (TaqMan Array Card).

Результаты. Заболеваемость ГУС в 2021 году составила 5,0 на 100 000 детей <15 лет (80 случаев) и 10,6 на 100 000 детей <5 лет (59 случаев). Доля мальчиков – 52%, детей <5 лет – 74%, пациентов с атипичным ГУС – 2,5%. 27.09.2021–29.10.2021 зафиксирована вспышка ГУС – 45 детей преимущественно из 3 регионов страны: город Минск – 17, Минская область – 16, Витебская область – 11. Группы пациентов не различались по возрасту – 2,5 (1,6; 5,1) и 3,6 (2,2; 5,1) года, доле пациентов с гемоколитом – 62% и 69%, исходным уровням гемоглобина – 85 (77; 99) и 102 (90; 105) г/л и тромбоцитов – 45 (25; 71) и 53 (29; 78) $\times 10^9$ /л, потребности в диализе – 79% и 57%, длительности анурии – 13 (7; 16) и 12 (8; 15) дней, летальности – 3,4% (аГУС) и 2,9% (на фоне COVID-19), частоте выявления шигатоксинпродуцирующей *E. coli* в образцах фекалий – 33% и 37%. Причину вспышки ГУС установить не удалось.

Выводы. Заболеваемость ГУС у детей в Беларуси остается одной из самых высоких в Европе. Требуется разработка национального алгоритма действий по выявлению источника заражения, индикации и идентификации возбудителя при STEC-инфекциях.

Ключевые слова: вспышка, гемолитико-уремический синдром, дети, исходы

Baiko S.¹ ✉, Samoilovich E.², Semeiko G.², Charadnichenka M.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Outbreak of Hemolytic-Uremic Syndrome in Children in Belarus: Epidemiology, Features of Clinical Course and Laboratory Changes, and Outcomes

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Baiko S. – conception, collection of material, processing of literary sources, writing and final editing; Samoilovich E. – conception, microbiological part of research, final editing; Semeiko G. – microbiological part of research, final editing; Charadnichenka M. – collection of epidemiological data and biological material, writing.

Submitted: 30.08.2022

Accepted: 26.09.2022

Contacts: baiko@yandex.ru

Abstract

Introduction. Outbreaks of hemolytic uremic syndrome (HUS) have been described in many countries around the world, but no such information is available for Eastern European countries.

Purpose. To determine clinical and laboratory differences, and to evaluate morbidity and outcomes during and outside the outbreak of HUS in children in Belarus.

Materials and methods. A total of 80 children diagnosed with HUS in 2021 in Belarus were included in the study; 64 of them were admitted to the pediatric dialysis center in Minsk and divided into 2 groups: group 1 (29 children) – outside the HUS outbreak, and group 2 (35 children) – during the outbreak. In addition to standard laboratory tests, 52 children underwent stool analysis for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* by real-time PCR (TaqMan Array Card).

Results. The incidence of HUS in 2021 was 5.0/100 000 children <15 years (80 cases) and 10.6/100 000 children <5 years (59 cases). Boys were 52%, children <5 years old were 74%, patients with atypical HUS were 2.5%. Between 27.09.2021 and 29.10.2021 an outbreak of HUS was registered in 45 children, mostly from three country's regions: Minsk city – 17, Minsk region – 16 and Vitebsk region – 11. Patients of groups 1 and 2 did not differ in terms of age, 2.5 (1.6; 5.1) and 3.6 (2.2; 5.1) years, respectively, incidence of hemocolitis: 62% and 69%, respectively, baseline hemoglobin levels, 85 (77; 99) and 102 (90; 105) g/L, respectively, and platelet counts, 45 (25; 71) × 10⁹/L and 53 (29; 78) × 10⁹/L, respectively, need for dialysis, 79% and 57%, respectively, duration of anuria, 13 (7; 16) and 12 (8; 15) days, respectively, mortality, 3.4% (aHUS) and 2.9% (on the background of COVID-19), respectively, incidence of Shigatoxin-producing *E. coli* in faecal samples, 33% and 37%, respectively. The cause of HUS outbreak remained undetermined.

Conclusions. Thus, the incidence of HUS in children in Belarus remains one of the highest in Europe. A national algorithm should be developed to detect the source of infection and to indicate and identify the pathogen in STEC infections.

Keywords: outbreak, hemolytic uremic syndrome, children, outcomes

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) относится к жизнеугрожающим состояниям и диагностируется при развитии клинико-лабораторного симптомокомплекса: неиммунной (Кумбс-отрицательной) гемолитической анемии, тромбоцитопении и острого почечного повреждения (ОПП) [1]. ГУС относится к тромботическим микроангиопатиям с преимущественным поражением сосудов почек и является одной из наиболее частых причин ОПП в детском возрасте [1, 2]. Среди основных вариантов ГУС 80–90% от всех случаев приходится на STEC-ГУС, возникающий после диареи, обусловленной энтерогеморрагическими *E. coli*, продуцирующими шига-токсин (STEC); 5–10% случаев составляет атипичный ГУС (аГУС), который развивается вследствие генетически обусловленной неконтролируемой активации альтернативного пути системы комплемента; менее 5% случаев ГУС вызываются *Streptococcus pneumoniae*, преимущественно у пациентов с пневмонией или менингитом [1, 3, 4].

Сотни серотипов STEC были описаны на основе их соматических (O) и жгутиковых (H) антигенов, десятки из которых связаны с заболеваниями человека [5, 6]. Первым описанным серотипом был O157:H7, который по сей день остается преобладающим в мире и ответственен ежегодно более чем за 1 миллион случаев диареи и приблизительно 2000 случаев STEC-ГУС [6, 7]. Классический штамм *E. coli* O157:H7 в процессе эволюции потерял способность ферментировать сорбит, в отличие от большинства комменсальных и других патогенных *E. coli*, что используется для идентификации штаммов *E. coli* O157 [6, 8].

Существование неподвижного штамма *E. coli* O157:H–, ферментирующего сорбит, было идентифицировано в нескольких вспышках в Центральной Европе. Этот штамм проявлял повышенную вирулентность с высоким риском развития ГУС (30%), частой потребностью в диализе и существенной летальностью (11%) [6, 9, 10].

В Северной Америке и Европе серогруппы, отличные от O157 (не-O157), все чаще ассоциируются со STEC-ГУС, а с 2010-х гг. их количество в ряде стран превысило число случаев инфекций, вызванных *E. coli* O157:H7 [11–13]. Считается, что заражения серотипами не-O157 *E. coli* в сравнении с серотипами O157 реже приводят к вспышкам инфекции и риск развития STEC-ГУС ниже (1% против 11%, $p < 0,001$) [6, 11, 14, 15]. Исключением является серотип *E. coli* O104:H4, который в мае – июле 2011 г. явился причиной вспышки инфекции, когда было зарегистрировано 3816 случаев гастроэнтерита (включая 54 летальных), из которых в 845 (22,0%) случаях развился ГУС [16].

Выделяемые STEC шига-токсины 1-го типа (Stx1) и 2-го типа (Stx2), несмотря на сходные аминокислотные последовательности, оказывают различное повреждающее действие на ткани. Показано, что различия являются клинически значимыми, в частности *E. coli*, продуцирующие Stx2, обладают более высокой патогенностью и приводят к более тяжелому течению заболевания и более высокой частоте осложнений [17]. Согласно современной классификации термин Stx без порядкового номера применяется только к токсину, продуцируемому *Shigella dysenteriae* типа 1, а Stx-подтипы, выделяемые *E. coli*, обозначаются Stx1a, Stx1c, Stx1d и Stx2a, Stx2b, Stx2c, Stx2d, Stx2e, Stx2f, Stx2g, Stx2h, Stx2k [17].

В подавляющем большинстве случаев заболеваемость ГУС в Беларуси имеет спорадический характер, эпидемические вспышки были редкие и малочисленные: в Минске в апреле – июле 2007 г. – 9 случаев, в мае – июле 2009 г. – 4, в мае – июне 2013 г. – 5, в г. Барановичи в декабре 2008 г. – 2 случая ГУС у братьев-близнецов, в г. Бобруйске в

июне – августе 2014 г. – 3 заболевших ГУС [4]. В период с 27 сентября по 29 октября 2021 г. зафиксирована самая массовая вспышка ГУС в Беларуси, включавшая 45 случаев.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клинические и лабораторные различия, оценить заболеваемость и исходы во время и вне вспышки ГУС у детей в Беларуси.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 80 детей с установленным диагнозом ГУС в 2021 году в Беларуси, 64 из них поступили в Республиканский центр детской нефрологии и заместительной почечной терапии (РЦДНиЗПТ) на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (29 детей) – вне вспышки ГУС, 2-я (35 детей) – во время вспышки.

Пациенты с ГУС также разделялись по степени тяжести заболевания: на легкую – наличие анемии, тромбоцитопении, ОПП без нарушений скорости мочеотделения; среднюю – та же триада, осложненная судорожным синдромом и (или) артериальной гипертензией, без нарушений скорости мочеотделения; тяжелую – те же симптомы на фоне олигоанурии и наличия потребности в проведении диализной терапии [18].

Вспышка определялась как два или более случая ГУС с наличием эпидемиологической связи между ними [12].

У всех детей проводился анализ анамнестических данных (длительность и характер диареи, использование антибиотиков на догоспитальном этапе и др.), клинических проявлений заболевания (развитие судорог, наличие геморрагической сыпи и др.), а также лабораторных изменений (уровней гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови; креатинина, мочевины, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), билирубина, С-реактивного белка (СРБ), общего белка и альбумина плазмы крови и др.). Анализ показателей периферической крови и биохимического анализа крови осуществлялся на момент поступления ребенка в РЦДНиЗПТ. Не включался в анализ уровень гемоглобина ребенка в случае переливания ему отмытых эритроцитов или эритроцитарной массы до поступления в диализный центр.

Проводилось анкетирование родителей заболевших детей с целью оценки эпидемиологического анамнеза и выяснения причин развития диареи.

Кроме стандартных лабораторных исследований, у 52 детей проведен анализ кала на *E. coli*, продуцирующие шига-токсин, методом ПЦР в реальном времени с использованием микропроточных карт (TaqMan Array Card, ThermoFisher Scientific) на анализаторе QuantStudio 7 (Applied Biosystems, США). STEC-ГУС подтверждался при выявлении Stx1 и/или Stx2.

Обработку статистических данных проводили с использованием программы Statistica 13.3. Рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении признака, медиану и квартили (Me (P25; P75) и Me (Min–Max)) – при распределении, отличном от нормального. Для сравнения переменных с нормальным распределением использовали параметрические методы статистической обработки данных, при неправильном распределении – непараметрические: двухсторонний вариант точного критерия Фишера, тест Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость ГУС в Беларуси в 2021 году, с учетом вспышки, оказалась самой высокой с 2005 года (2005 – 19 случаев, 2006 – 15, 2007 – 23, 2008 – 19, 2009 – 27, 2010 – 30, 2011 – 19, 2012 – 18, 2013 – 21, 2014 – 27, 2015 – 25, 2016 – 38, 2017 – 38, 2018 – 30, 2019 – 43, 2020 – 25, 2021 – 80), что составляет 10,6 на 100 000 детей в возрасте <5 лет (59 случаев) и 5,0 на 100 000 детей <15 лет (80 случаев). Ежегодная средняя заболеваемость ГУС за периоды 2005–2014 гг. и 2015–2019 гг. составляла 20 (15–30) и 38 (25–43) случаев в год, что соответствует 3,8 (2,9–5,6) и 5,0 (3,8–6,6) случая в год на 100 000 детей в возрасте <5 лет, 1,4 (1,0–2,1) и 2,3 (1,6–2,7) случая на 100 000 детей <15 лет [19].

Распределение случаев ГУС во время и вне вспышки в 2021 году имело региональные различия (рис. 1А и 1В). Вне вспышки ГУС диагностировался у детей во всех областях республики (рис. 1А), а во время вспышки преимущественно в 3 регионах: г. Минске – 17 случаев, Минской области – 16 и Витебской области – 11 (рис. 1В). Пик заболеваемости ГУС также сместился за период наблюдения с 2005 года. Наибольшее суммарное количество случаев в 2005–2009 гг. зафиксировано в июне и составило 22 случая, в 2010–2014 гг. – в июне, 28 пациентов, в 2015–2019 гг. – в августе, 38 заболевших [19], а в 2021 году пик пришелся на октябрь и диагностирован 41 случай ГУС.

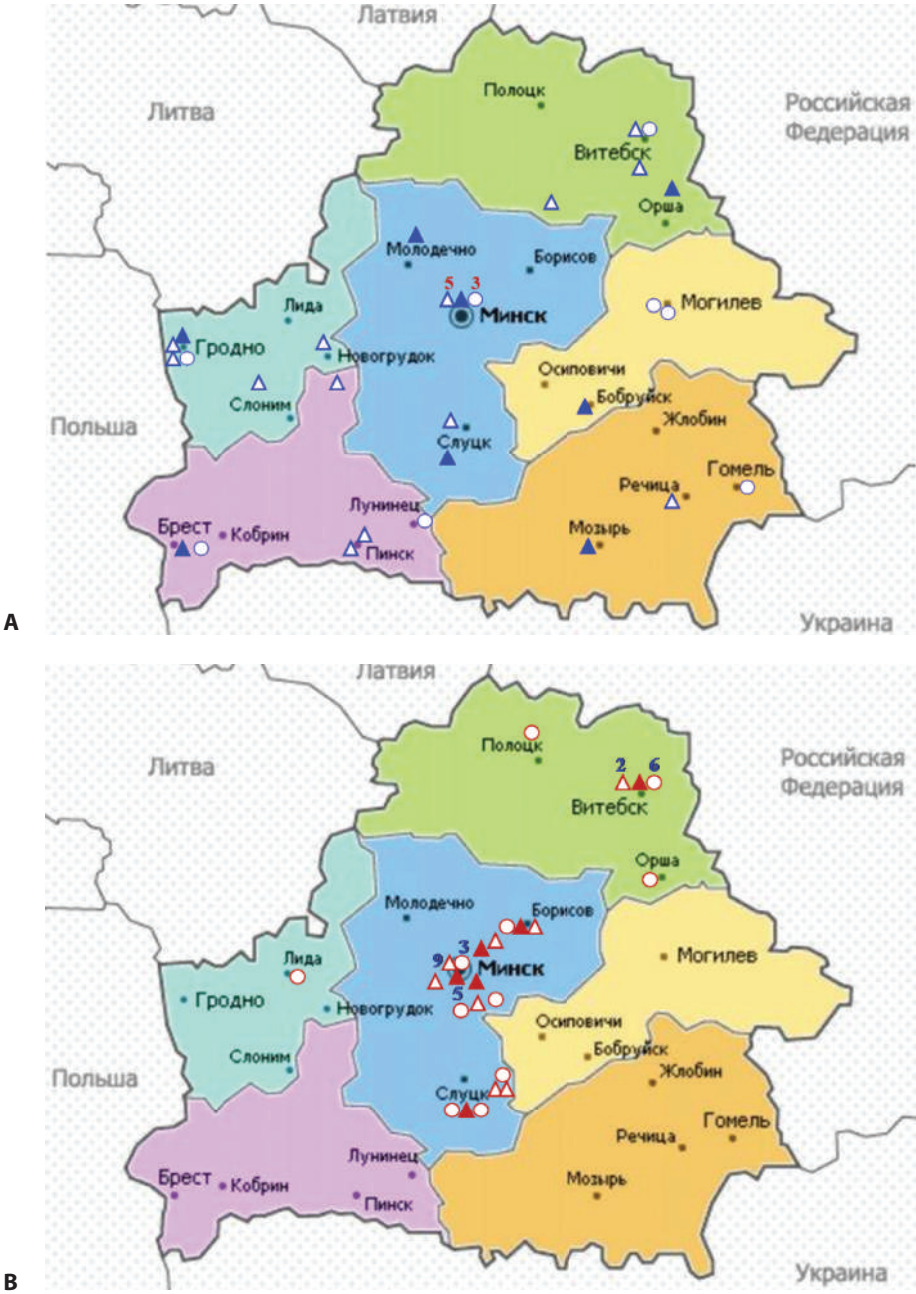
В дальнейшем в исследовании участвовали только пациенты, госпитализированные в Республиканский центр детской нефрологии и заместительной почечной терапии.

Характеристики пациентов представлены в табл. 1. Группы не различались по возрасту и полу, клиническим проявлениям (геморрагическая сыпь и неврологические расстройства), длительности продромального периода (от начала диареи до развития ГУС), потребности в ИВЛ и диализе (табл. 1). Высокую долю пациентов вне вспышки ГУС, нуждавшихся в диализной терапии, можно объяснить тем, что в РЦДНиЗПТ переводились в основном дети с тяжелым течением ГУС (согласно клиническому протоколу 2017 года [18]). Доля пациентов с атипичным ГУС была небольшой в обеих группах (табл. 1). Течение аГУС у ребенка во время вспышки было средней степени тяжести, а у пациента вне вспышки – тяжелое с летальным исходом.

Анализ лабораторных данных детей с ГУС при поступлении в РЦДНиЗПТ и проводимая трансфузионная терапия представлены в табл. 2. Уровень тромбоцитов при поступлении в диализный центр, их наименьшее число на период госпитализации, продолжительность восстановления их нормального количества не различались между группами. Концентрация гемоглобина значимо выше была у детей в период вспышки ГУС, а признаки воспаления – у пациентов вне вспышки: более выраженный лейкоцитоз и степень повышения СРБ, значимо выше доля детей с лейкоцитозом $>20 \times 10^9/\text{л}$, кроме того, эта группа пациентов чаще нуждалась в переливаниях свежезамороженной плазмы и альбумина (табл. 2).

Еще один из прогностических факторов неблагоприятного исхода ГУС [20] – длительность анурии, она не различалась между пациентами вне и во время вспышки ($n=21$, 13 (7; 16) дней против $n=14$, 12 (8; 15) дней, $p=0,63$).

Использование анкетирования с целью уточнения эпидемиологического анамнеза позволило предположить, что наиболее частыми причинами диареи и ГУС могут выступать прием в пищу непастеризованного молока и продуктов из него, немытых



Распределение случаев ГУС у детей в Беларуси в 2021 году вне вспышки (А: ПЦР-анализ кала на Stx1/Stx2: не проводился – ○, результат отрицательный – △, положительный – ▲) и во время вспышки (В: ПЦР-анализ кала на Stx1/Stx2: не проводился – ○, результат отрицательный – △, положительный – ▲) Distribution of cases of HUS in children in Belarus in 2021 outside the outbreak (A: PCR analysis of faeces for Stx1/Stx2: was not carried out – ○, negative result – △, positive result – ▲), and during the outbreak (B: PCR analysis of faeces for Stx1/Stx2: was not carried out – ○, negative result – △, positive result – ▲)

Таблица 1

Характеристики пациентов с ГУС вне и во время вспышки

Table 1

Characteristics of patients with HUS outside and during the outbreak

Параметры	Группы		Р
	1-я (n=29), вне вспышки	2-я (n=35), во время вспышки	
Возраст, лет	2,5 (1,6; 5,1)	3,6 (2,2; 5,1)	0,32
Пол (мальчики), % (абс.)	55 (16/29)	49 (17/35)	0,62
аГУС, % (абс.)	3,4 (1/29)	2,9 (1/35)	1,00
Гемоколит, % (абс.)	62 (18/29)	69 (24/35)	0,61
Длительность продрома, дней	5,0 (4,0; 6,5)	5,0 (3,0; 7,0)	0,67
Геморрагическая сыпь, % (абс.)	24 (7/29)	9 (3/35)	0,16
Судорожный синдром или другие неврологические расстройства, % (абс.)	24 (7/29)	6 (2/35)	0,13
Потребность в ИВЛ, % (абс.)	21 (6/29)	6 (2/35)	0,28
Потребность в диализе, % (абс.)	79 (23/29)	57 (20/35)	0,07

Таблица 2

Лабораторные данные и трансфузионная терапия у пациентов с ГУС вне и во время вспышки

Table 2

Laboratory data and transfusion therapy in patients with HUS outside and during the outbreak

Параметры	Группы		Р
	1-я (n=29), вне вспышки	2-я (n=35), во время вспышки	
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	45 (25; 71)	53 (29; 78)	0,69
Минимальный уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	20 (14; 32)	29 (18; 56)	0,066
Длительность восстановления нормального уровня тромбоцитов, дней	9 (7; 10)	8 (4; 10)	0,13
Уровень гемоглобина, г/л	85 (77; 99)	102 (90; 105)	0,021
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	16,7 (13,7; 22,6)	13,6 (12,0; 19,9)	0,093
Доля пациентов с уровнем лейкоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$, % (абс.)	38 (11/29)	14 (5/35)	0,043
Степень превышения креатинином крови верхней границы нормы, раз	8 (7; 11)	6 (2; 10)	0,065
Мочевина крови, ммоль/л	23 (19; 29)	23 (13; 33)	0,39
Степень превышения ЛДГ крови верхней границы нормы, раз	9 (7; 11)	8 (5; 11)	0,20
Степень превышения АлАТ крови верхней границы нормы, раз	2,8 (1,6; 4,9)	2,0 (0,9; 4,0)	0,18
Степень превышения СРБ крови верхней границы нормы, раз	3,7 (2,4; 8,8)	1,2 (0,4; 3,4)	0,001
Эр. масса / отмытые эритроциты, % (абс.)	100 (29/29)	94 (31/33)	0,50
Свежезамороженная плазма, % (абс.)	28 (8/29)	9 (3/33)	0,094
Тромбоцитарная масса, % (абс.)	38 (11/29)	29 (10/31)	0,79
Альбумин, % (абс.)	86 (25/29)	38 (12/32)	0,045

овощей и фруктов – по 27%, реже прием говядины и продуктов из нее – 22%, другие причины представлены в табл. 3. Каждый третий родитель не смог указать возможную причину диареи.

Этиологический диагноз ГУС удалось подтвердить у 18 (34,6%) из 52 пациентов, у которых производился забор образцов стула для ПЦР-исследования. Частота положительных проб среди детей вне и во время вспышки ГУС значительно не различалась (32,0% (8/25) против 37% (10/27), $p=0,77$). Не выявлено разницы между промежутками времени от начала диареи до получения образца стула с положительной ДНК на Stx – вне вспышки 8 (5; 10) дней и во время вспышки 9 (7; 12) дней, $p=0,08$. Максимальный период от начала диареи до выявления ДНК Stx составил 13 дней. В большинстве случаев (61%, 11/18) выявлялся только Stx2, в остальных случаях комбинация Stx1/Stx2. Необходимо подчеркнуть, что 51 ребенок на момент забора фекалий получал кишечные противомикробные или антибактериальные средства.

Доля пациентов с тяжелым течением ГУС и потребностью в диализе, включая не госпитализированных в РЦДНиЗПТ детей, была выше вне вспышки ГУС (65,7%, 23/35), а во время вспышки преобладали случаи легкой и средней степени тяжести (55,6%, 25/45). Среди методов заместительной почечной терапии чаще использовалась вено-венозная гемо(диа)фильтрация (ВВГ(Д)Ф) на начальном этапе с последующим переходом на гемодиализ (ГД) или автоматический перитонеальный диализ (АПД) у 24 пациентов (56%), проводилась только ВВГ(Д)Ф у 2 (5%), ВВГ(Д)Ф и плазмаферез – у 3 (7%), только ГД – у 13 (30%) или АПД – у 1 (2%).

Таблица 3
Результаты оценки эпидемиологического анамнеза по данным анкетирования родителей детей с ГУС, % (абс.)

Table 3
Results of epidemiological history assessment based on the survey of parents of children with HUS, % (abs.)

Вопросы	Все	Группы		p
		1-я (n=18), вне вспышки	2-я (n=19), во время вспышки	
1. Возможное употребление в пищу:				
– немытых овощей и фруктов;	27 (10/37)	33 (6/18)	21 (4/19)	0,48
– непастеризованного молока или продуктов из него (творога, сыра);	27 (10/37)	39 (7/18)	16 (3/19)	0,50
– говядины и продуктов из нее (фарш, котлеты и т. д.)	22 (8/37)	17 (3/18)	26 (5/19)	0,69
2. Были ли контакты ребенка с крупным рогатым скотом, посещал ли фермы, зоопарк	16 (6/37)	17 (3/18)	16 (3/19)	1,00
3. Купался ли ребенок в открытых водоемах, бассейнах	11 (4/37)	17 (3/18)	5 (1/19)	0,34
4. Отмечалась ли диарея у членов семьи	24 (9/37)	28 (5/18)	21 (4/19)	0,71
5. Не предполагают каких-либо причин диареи у ребенка	30 (11/37)	28 (5/18)	32 (6/19)	1,00
6. Принимал ли ребенок до госпитализации противомикробные кишечные препараты (нифуроксазид, фуразолидон)	76 (28/37)	83 (15/18)	68 (13/19)	0,45

97% пациентов как вне, так и во время вспышки ГУС восстановили функцию почек и были выписаны на амбулаторный этап наблюдения. В группе вне вспышки умер 1 ребенок (3,4%) с аГУС, триггером которого была диарея, и 1 пациент (2,9%) во время вспышки, у которого была диагностирована еще острая инфекция COVID-19.

С учетом анализа клинических проявлений ГУС, лабораторных изменений, тяжести течения патологического процесса, сложно предположить серотип STEC. Исследования по его идентификации пока не закончены. При анализе данных других исследователей стоит отметить, что во Франции (2007–2016 гг.) частота встречаемости серотипов *E. coli* среди 1215 детей с ГУС была следующей: O157 – 23%, O26 – 11%, O80 – 8%, O145 – 1,5% и единичные случаи O10, O55, O111, O146 и др. [12, 17]. В этом исследовании продромальный период ГУС составил 6 (4; 8) дней, у 50% детей имел место гемоколит, при поступлении в стационар уровень креатинина был 188 (73–389) мкмоль/л, тромбоцитов – $39 (23; 65) \times 10^9/\text{л}$, 49% пациентов нуждались в гемотрансфузиях и 32% в диализной терапии, летальность составила 0,9% [12]. Сопоставляя эти данные с полученными в нашем исследовании, можно констатировать, что доля пациентов с тяжелым ГУС в 2021 году в Беларуси была выше (54% детей получали диализную терапию). Несомненно, требуются дальнейшие исследования для установления серотипов STEC, циркулирующих в Беларуси.

В ранее упомянутом исследовании, выполненном во Франции, предполагаемые причины инфицирования STEC были следующими: употребление в пищу сырого молока (5%) или сыра на основе сырого молока (22%), говяжьего фарша (54%), включая случаи недостаточной его термической обработки; купание в бассейне или открытых водоемах (19%); контакт с сельскохозяйственными животными (20%) [12, 17]. Предполагаемые причины диареи в нашем исследовании очень схожи с результатами французского исследования (табл. 3). Однако необходимо заметить, что во время вспышки ГУС в Беларуси эпидемиологическое расследование не дало окончательного результата, источник инфекции не был выявлен, серотип STEC установить не удалось. Требуется разработка национального алгоритма действий по выявлению источника заражения, индикации и идентификации возбудителя при STEC-инфекциях.

■ ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость ГУС у детей в Беларуси остается одной из самых высоких в Европе, а в 2021 году – одной из самых высоких в мире: 10,6 случая на 100 000 детей в возрасте <5 лет и 5,0 случая на 100 000 детей <15 лет.
2. За все время наблюдения впервые в 2021 году в Беларуси зафиксирована массовая вспышка ГУС – 45 случаев за период 27.09.2021–29.10.2021.
3. ГУС вне вспышки протекал несколько тяжелее, о чем свидетельствуют более выраженные изменения воспалительного процесса в крови и азотемия, требовавшая чаще применения диализной терапии, вовлечение ЦНС и более частая необходимость в ИВЛ.
4. Летальность детей вне вспышки и во время вспышки ГУС была минимальной и не различалась между группами (по одному случаю).
5. Требуется дальнейшие исследования для установления серотипов шигатоксин-продуцирующих *E. coli*, вызывающих диарею и ГУС у детей в Беларуси.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baiko S.V. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: Practical aspects of differential diagnostics and treatment. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2021;100(4):64–73. doi: 10.2411/0031-403X-2021-100-4-64-73. (in Russian)
2. Savenkova N.D., Chemodanova M.A., Pankov E.A. Acute kidney injury in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2013;17(4):26–35. Available at: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-4-26-35>. (in Russian)
3. Baiko S.V., Strelchenia E.S., Reut S.U. Hemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2021;66(6):134–141. Available at: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-134-141>. (in Russian)
4. Baiko S.V., Sukalo A.V., Sudnovskaya K.A. 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 Russian)
5. Kobayashi N., Lee K., Yamazaki A., Saito S., Furukawa I., Kono T., Maeda E., Isobe J., Sugita-Konishi Y., Hara-Kudo Y. Virulence gene profiles and population genetic analysis for exploration of pathogenic serogroups of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2013;51(12):4022–4028. doi: 10.1128/JCM.01598-13
6. Joseph A., Cointe A., Mariani Kurkdjian P., Rafat C., Hertig A. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):67. doi: 10.3390/toxins12020067
7. Majowicz S.E., Scallan E., Jones-Bitton A., Sargeant J.M., Stapleton J., Angulo F.J., Yeung D.H., Kirk M.D. Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: a systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog Dis*. 2014;11(6):447–455. doi: 10.1089/fpd.2013.1704
8. Feng P.C., Monday S.R., Lacher D.W., Allison L., Siitonen A., Keys C., Eklund M., Nagano H., Karch H., Keen J., Whittam T.S. Genetic diversity among clonal lineages within *Escherichia coli* O157:H7 stepwise evolutionary model. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(11):1701–1706. doi: 10.3201/eid1311.070381
9. Alpers K., Werber D., Frank C., Koch J., Friedrich A.W., Karch H., An DER Heiden M., Prager R., Fruth A., Bielaszewski M., Morlock G., Heissenhuber A., Dieder A., Gerber A., Ammon A. Sorbitol-fermenting enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H- causes another outbreak of haemolytic uraemic syndrome in children. *Epidemiol Infect*. 2009;137(3):389–395. doi: 10.1017/S0950268808001465
10. Orth D., Grif K., Zimmerhackl L.B., Würzner R. Sorbitol-fermenting Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(3-4):108–112. doi: 10.1007/s00508-008-1133-z
11. Gould L.H., Mody R.K., Ong K.L., Clogher P., Cronquist A.B., Garman K.N., Lathrop S., Medus C., Spina N.L., Webb T.H., White P.L., Wymore K., Gierke R.E., Mahon B.E., Griffin P.M.; Emerging Infections Program Foodnet Working Group. Increased recognition of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States during 2000–2010: epidemiologic features and comparison with *E. coli* O157 infections. *Foodborne Pathog Dis*. 2013;10(5):453–60. doi: 10.1089/fpd.2012.1401
12. Bruyand M., Mariani-Kurkdjian P., Le Hello S., King L.A., Van Cauteren D., Lefevre S., Gouali M., Jourdan-da Silva N., Mailles A., Donguy M.P., Loukiadis E., Sergentet-Thevenot D., Loirat C., Bonacorsi S., Weill F.X., De Valk H.; Réseau Français Hospitalier de Surveillance du Shu Pédiatrique. Paediatric haemolytic uraemic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, an overview of 10 years of surveillance in France, 2007 to 2016. *Euro Surveill*. 2019;24(8):1800068. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.8.1800068
13. Shiga toxin/verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (STEC/VTEC) infection – Annual Epidemiological Report for 2018. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/shiga-toxin-verocytotoxin-escherichia-coli-annual-epidemiological-report-2018.pdf> (accessed 22 August 2022).
14. Hedicani E.B., Medus C., Besser J.M., Juni B.A., Koziol B., Taylor C., Smith K.E. Characteristics of O157 versus non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in Minnesota, 2000–2006. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):358–364. doi: 10.1086/600302
15. Hadler J.L., Clogher P., Hurd S., Phan Q., Mandour M., Bemis K., Marcus R. Ten-year trends and risk factors for non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* found through Shiga toxin testing, Connecticut, 2000–2009. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):269–76. doi: 10.1093/cid/cir377
16. Frank C., Werber D., Cramer J.P., Askar M., Faber M., an der Heiden M., Bernard H., Fruth A., Prager R., Spode A., Wadl M., Zoufaly A., Jordan S., Kemper M.J., Follin P., Müller L., King L.A., Rosner B., Buchholz U., Stark K., Krause G.; HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1771–1780. doi: 10.1056/NEJMoa1106483
17. Baiko S.V. Epidemiology and pathophysiology of hemolytic uremic syndrome associated with shiga toxin (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(3):36–42. Available at: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-36-42>. (in Russian)
18. Baiko S.V., Sukalo A.V., Gavrilenko L.N., Kot T.I., Kacherovskaya E.R. *Diagnosis and treatment of children with hemolytic uremic syndrome: clinical protocol*. Minsk: Professional editions. 2017; 24 p. (in Russian)
19. Sudnovskaya K.A., Baiko S.V., Sukalo A.V., Sheuchuk I.V. Hemolytic uremic syndrome in children in Belarus. *Medical news*. 2020;307(4):65–68. (in Russian)
20. Bayko S.V. Key predictors of adverse outcome of post-diarrheal hemolytic-uremic syndrome in children. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2019;98(5):8–13. (in Russian)