

© Е.В. Гунькова, А.А. Вялкова, И.В. Зорин, 2021
УДК 616.63-008.6-053.2 : 616.34-008.314.4.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-43-51

Е.В. Гунькова, А.А. Вялкова, И.В. Зорин*

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ДИАРЕЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра факультетской педиатрии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

Типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС) – это острое заболевание, при котором на фоне инфекционно-обусловленной диареи в продромальном периоде развиваются неиммунная микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое повреждение почек. Гемолитико-уремический синдром является основной причиной острого повреждения почек у детей до 5 лет. Гемолитико-уремический синдром является одной из причин прогрессирования почечной дисфункции у детей с формированием хронической болезни почек. Клиническая картина гемолитико-уремического синдрома характеризуется мультиорганными проявлениями с симптомами острого повреждения почек, поражением желудочно-кишечного тракта, нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и гемостаза. В статье представлены данные современной литературы по эпидемиологии, этиологии, патогенезу и клинической картине ГУС у детей, собственные научные результаты по клинико-параклинической характеристике типичного гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, острое почечное повреждение, дети

E. V. Gunkova, A. A. Vyalkova, I. V. Zorin*

HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN CHILDREN, ASSOCIATED WITH DIARRHEA (LITERATURE REVIEW)

Department of faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

Typical hemolytic-uremic syndrome (tGUS) is an acute disease in which non-immune microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal damage develop against the background of infection-related diarrhea in the prodromal period. Hemolytic-uremic syndrome is the main cause of acute kidney injury in children under 5 years of age. Hemolytic-uremic syndrome is one of the causes of the progression of renal dysfunction in children with the formation of chronic kidney disease. The clinical picture of hemolytic-uremic syndrome is characterized by multi-organ manifestations with symptoms of acute renal damage, damage to the gastrointestinal tract, nervous, cardiovascular, respiratory systems and hemostasis. The article presents the data of modern literature on the epidemiology, etiology, pathogenesis and clinical picture of HUS in children, own scientific results on the clinical and paraclinical characteristics of a typical hemolytic-uremic syndrome in children of the Orenburg region.

Keywords: Hemolytic-uremic syndrome, acute kidney injury, children

Для цитирования: Гунькова Е.В., Вялкова А.А., Зорин И.В. Гемолитико-уремический синдром у детей, ассоциированный с диареей (обзор литературы). *Нефрология* 2021;25(3):43-51. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-43-51

For citation: Gunkova E. V., Vyalkova A. A., Zorin I. V. Hemolytic-uremic syndrome in children, associated with diarrhea (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):43-51 (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2021-25-3-43-51

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одной из наиболее актуальных проблем педиатрии и нефрологии детского возраста в связи с тяжестью течения заболевания, склонностью к прогрессированию, высокой летальностью и нерешенными вопросами ранней диагностики и лечения.

Контактная информация:

*Вялкова А.А. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 8(922)6258875; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

Типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС) – это острое заболевание, при котором на фоне инфекционно-обусловленной диареи в продромальном периоде развиваются неиммунная микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое повреждение почек (ОПП) [1].

Corresponding author:

*A.A. Vyalkova. 460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya, 6. Orenburg State Medical University, Department of faculty Pediatrics. Phone: 8(922)6258875; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

ГУС является основной причиной острого почечного повреждения у детей в возрасте до 5 лет [2, 3]. У 70% детей, перенесших типичный ГУС, функция почек восстанавливается. Однако у 20–50% детей после перенесенного ГУС отмечаются долгосрочные последствия поражения почек с прогрессированием почечной дисфункции, при этом у 9–18% детей, перенесших ГУС, формируется хроническая болезнь почек (ХБП) [2, 4]. По данным европейского регистра ESPN/ERA-EDTA, 3–4,6% случаев терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) являются исходом ГУС [5, 6]. В Оренбургской области в структуре причин ХБП у детей с ГУС составляет 4,4% и в 3,5% случаях является причиной тХПН [7, 8] (рис.1). Летальность при ГУС в остром периоде составляет 3–12% [9, 10].

Частота типичного ГУС у детей составляет 1,5–2,1 случая, в возрасте до 5 лет – 6 случаев на 100 000 детского населения в год [12]. Известно, что в Москве частота заболеваемости ГУС составляет 2–3 случая, в Московской области – 4–5 случаев [13], в Самарской области – 1–2,5 случая на 100 000 детского населения в год [14]. В Республике Беларусь средняя ежегодная заболеваемость ГУС составляет 3,9 случая (2,7–5,3) на 100 000 детского населения в возрасте менее 5 лет и 1,5 (1–2) случая на 100 000 детей в возрасте до 15 лет. Известны эндемичные районы типичного ГУС: Аргентина, Бангладеш, ЮАР, штат Калифорния в США, в которых частота ГУС достигает 10,5 случая на 100 000 человек в год [15].

Для ГУС характерны спорадические случаи. В мире зарегистрированы эпидемические вспышки в США, Японии, Канаде. Вспышка кишечной инфекции в Германии в 2011 году, вызванная *Escherichia coli* O104:H4, ассоциировала с ГУС у 19% заболевших [16]. В США ГУС развивался после перенесенной кишечной инфекции у детей до 5 лет в 12,9% случаев, в возрасте от 5 лет до 9,9 года – в 6,8%, у детей старше 10 лет – в 8% случаев [17]. В последние годы в различных регионах России отмечается неблагоприятная тенденция к росту заболеваемости ГУС [18, 19].

Известно, что для типичного гемолитико-уремического синдрома характерна сезонность заболеваемости с ростом в период с июня по сентябрь, что связывают с активацией кишечной инфекции в этот период [20]. По данным многих исследований, четкой половой характеристики заболевших ГУС не прослеживается [9, 21].

В Оренбургской области за период с 2000 по 2020 год отмечается ежегодный рост заболеваемо-

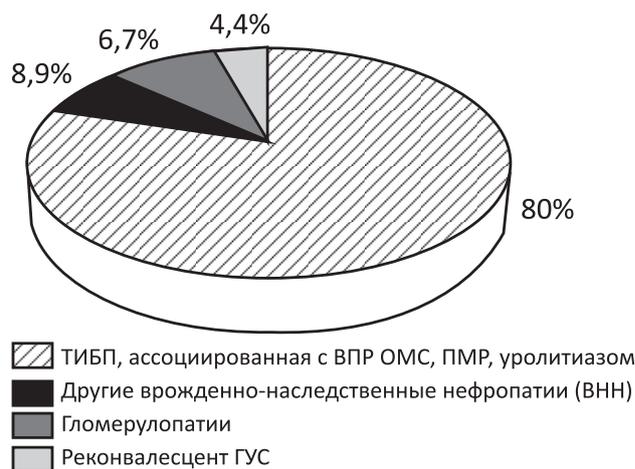


Рисунок 1. Структура хронической болезни почек у детей Оренбургской области (А.А. Вялкова, С.А.Чеснокова, 2020 г.) [11]

Figure 1. Structure of chronic kidney disease in children of the Orenburg region (A. A. Vyalkova, S. A. Chesnokova, 2020) [11]

сти ГУС: всего зарегистрировано 86 случаев ГУС у детей. При этом в 96,5% (n=83) диагностирован типичный вариант ГУС; в 4,4% (n=3) случаев верифицирован атипичный ГУС. Наиболее часто ГУС диагностирован у детей грудного – 10,5% (n=9) и раннего – 63% (n=54) возраста, реже (n=23) – в возрасте старше 3 лет, с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек (51,2%, n=44; 48,8%; n=42 соответственно, p>0,005). Средний возраст детей с ГУС составил 2,54±0,29 года. Заболеваемость ГУС в большинстве случаев имела спорадический характер. Эпидемические вспышки зарегистрированы в разных районах области и были малочисленные: в мае 2015 года зарегистрировано 5 случаев, в июне 2016 года – 6 случаев ГУС у детей. Выявлена сезонность заболеваемости ГУС у детей Оренбургской области с пиком заболеваемости в мае и июне.

В настоящее время известна этиологическая характеристика ГУС [22]. Большинство авторов определяют гемолитико-уремический синдром, преимущественно, инфекционного генеза, связанный с кишечной палочкой серотипа O157:H7 (STEC) [23]. Этот серотип обладает уникальным биохимическим свойством с отсутствием ферментации сорбитола, что позволяет отличать его от других фекальных *E.coli*.

Известно более 100 серотипов *Escherichia coli*. В качестве возбудителей ГУС выделяют *Escherichia coli* серотипы O111:H8; O103:H2; O121; O145; O26 и O113 [24, 25], которые имеют более тяжелое течение в отличие от серотипа O157:H7. Некоторые бактерии: *Salmonella typhi* murium, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *pseudomonas*, *bacteroides* не образуют шигоподоб-

ный токсин, но имеют этиологическую роль в развитии ГУС. Наряду с бактериальной инфекцией, причиной ГУС в 10% случаев является вирусная инфекция: Influenza, Epstein barr, Coxsackieviruses, Echoviruses, Adenoviruses, Rotoviruses, ВИЧ [26]. Вспышка кишечной инфекции, осложненная гемолитико-уремическим синдромом, в г. Омске была вызвана сочетанной инфекцией – энтерогеморрагической *E.coli* O157:H7 с ротавирусами и норовирусами, что формирует микст-патологию и увеличивает риск осложнений. В развивающихся странах Азии и Африки тГУС в 13% случаев возникает при инфекции, вызванной шига-токсин-продуцирующей *Shigella dysenteriae*, серотип 1 с высоким уровнем летальности до 36% [27].

Основным источником инфекции STEC является крупный рогатый скот, который считают природным резервуаром для *Escherichia coli*. Для возникновения заболевания достаточно 50–100 микроорганизмов *Escherichia coli* O157:H7 [28]. После перорального приема зараженной пищи или воды *E.coli* O157:H7 достигает кишечника, колонизирует его и вырабатывает токсин. При этом в отличие от *Sh.dysenteriae* не развивается токсинемия. Подавляющее большинство (80%) лиц с инфекцией, вызванной *Escherichia coli*, имеют признаки самоограничивающегося характера и не формируют ГУС [29]. Вместе с тем, в 5–15% случаев гастроэнтероколита, этиологическим фактором которого является энтерогеморрагическая кишечная палочка *E. coli*, развивается ГУС [30]. Патогенетическая связь между кишечной контаминацией STEC и ГУС недостаточно изучена, но имеются научные данные о зависимости прогрессирования болезни от микробиологических свойств *E. coli* [31]. Однако факторы, предрасполагающие к прогрессированию кишечной инфекции, вызванной энтерогеморрагической кишечной палочкой к ГУС, не определены [29]. По данным многофакторного исследования, установлены критерии неблагоприятного исхода ГУС у детей: лейкоцитоз – более 20×10^9 /л, длительность анурии – более 8 сут, превышение уровня АлАТ – выше верхней границы нормы более чем в 3,5 раза [32].

Изучена структура основного фактора вирулентности кишечной палочки O157:H7 шиготоксина (веротоксин), который запускает каскад реакций, приводящих к развитию дисфункции эндотелия с потерей антикоагулянтных свойств и формированию тромботической микроангиопатии [28, 33].

Известны несколько подтипов шиготоксина, наиболее изученными из которых являются Stx-1

и Stx-2. (Stx-1_a, Stx-1_c, Stx-1_d, Stx-2_a, Stx-2_b, Stx-2_c, Stx-2_d, Stx-2_e, Stx-2_f, Stx-2_g) [34]. Различные штаммы *E. coli* выделяют один из двух видов токсина Stx, обладающих большей патогенностью, от которых зависит тяжесть течения ГУС. Доказано, что Stx-2a приводит к развитию ГУС, тогда как при воздействии Stx-1 чаще развивается энтероколит [35].

Шиготоксин состоит из двух субъединиц: субъединица А, которая обладает цитотоксическим эффектом, и субъединица В, которая отвечает за связывание токсина со специфическими рецепторами глоботриозилкерамид (Gb₃). Шиготоксин-рецепторы обнаружены в эндотелии почек, кишечника, ЦНС, нейтрофилах, моноцитах и эритроцитах, но наибольшее скопление Gb₃-рецепторов – в гломерулярных эндотелиальных, мезангиальных, тубулярных эпителиальных клетках и подоцитах [36].

Попадая в кишечник, *E. coli*, выделяя металлопротеазу StcE, расщепляет слизистый барьер и проникает к энтероцитам, фиксируется к эпителию с помощью рецептора Tir. После чего выделенный шиготоксин через субъединицу В фиксируется к рецепторам глоботриозилкерамид (Gb₃) и, связываясь с ним, транспортируется в клетку [37, 38].

Шиготоксин проникает и распределяется в кровеносном русле в результате связи с полиморфно-ядерными нейтрофилами, с чем связывают неблагоприятное течение и прогноз ГУС у детей с выраженным лейкоцитозом периферической крови. Аффинитет Stx-рецепторов на поверхности полиморфно-ядерными нейтрофилами в 100 раз ниже, чем аффинитет рецепторов на поверхности эндотелия клубочков [39]. Связываясь со специфическими рецепторами и проникая в клетку, шиготоксин (субъединица А1) транспортируется в аппарат Гольджи, затем в эндоплазматический ретикулум клетки, блокирует синтез белка (риботоксический стресс) и вызывает деструкцию эндотелиоцитов сосудистого русла (цитотоксическое действие шиготоксина) [23, 40]. Кроме того, субъединица А1 запускает механизмы выработки провоспалительных цитокинов [29]. Моноциты продуцируют провоспалительные медиаторы: фактор некроза опухоли (TNF-α), интерлейкин-8, провоцируют дисфункцию эндотелия [41]. Цитокины, которые способствуют увеличению числа эндотелиальных Gb₃-рецепторов, потенцируют чувствительность клеток эндотелия к шиготоксину. Повреждение эндотелия ведет к ее дисфункции с образованием провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли), протром-

ботических (тромбин, фибриноген, фактор фон Виллебранда) агентов [42], активации тромбоцитов через CXCR4/CXCR7/SDF-1 путь [43]. Активация клеточного звена гемостаза характеризуется увеличением высокоактивированных и дегенеративно-измененных форм тромбоцитов. При этом, изменение морфометрических параметров тромбоцитов сохраняется в раннем катамнетическом периоде ГУС в виде снижения неактивных дискоцитов, увеличения активированных форм тромбоцитов [44]. В большом количестве вырабатывается ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), который блокирует фибринолиз и ускоряет тромбоз [45], отмечается повышение протромботического маркера гиперкоагуляции D-димера крови [46].

Доказана роль системы комплемента в развитии тГУС [2]. До 22% пациентов имеют мутации генов, кодирующих белки системы комплемента [47, 48]. Дополнительным повреждающим механизмом эндотелия считается индукция шиготоксином Р-селектина, который активирует С3-компонент альтернативного пути системы комплемента с его отложением на эндотелии сосудов с образованием тромбов [37]. Доказано, что наследственные тромбофилии являются predisposing фактором развития и тяжелого течения ГУС [49]. Выраженность клинических проявлений ГУС определяется «протромбогенным генотипом» генов *MTHFR C677T*, *ITGB3 C176T*, *FGBG455A* и *PAI-1 4G/5G 675* [50]. Показано снижение активности ADAMTS-13 у 86,7% пациентов со STEC-ГУС, которое ассоциировано с тяжестью течения заболевания. Развитие дефицита активности ADAMTS-13 свидетельствует о его повышенном потреблении из-за секреции мультимеров Виллебранда в условиях выраженной эндотелиальной дисфункции, обусловленной воздействием шигатоксина [51].

В результате активации микротромбообразования в микроциркуляторном русле происходит потребление тромбоцитов, фрагментирование эритроцитов с развитием микроангиопатической гемолитической анемии [31] и снижением почечной перфузии, приводящей к острому почечному повреждению [45].

ГУС – это системное заболевание с мультиорганным поражением [30]. Тромботическая микроангиопатия, развивающаяся при ГУС, характеризуется поражением сосудов почек, кишечника, головного мозга, легких, печени, сердца, что приводит к полиорганной недостаточности и нарушению витальных функций [22, 30].

Доказано, что для продромального периода тГУС характерна клиника кишечной инфекции. В продромальном периоде возможны выраженные боли в животе, сходные с клиникой острого живота, что приводит к диагностическим трудностям и проведению диагностических лапаротомий. Мочевина, выделяющаяся вместе с кишечным соком в просвет кишечника, усиливает симптомы гастроэнтероколита [23]. Выраженность энтероколита варьирует от незначительного учащения стула до профузного геморрагического колита. Известно, что в 50–70% случаев тГУС предшествует геморрагический колит [24, 31, 52]. Согласно данным R.C. Rahman et al., у пациентов с гемоколитом в продромальном периоде ГУС отмечаются высокая продолжительность анурии и частое развитие неврологической симптоматики, более высокий уровень летальности [53]. Однако гемоколит не является определяющим признаком STEC-HUS, у 20–30% пациентов он не развивается [54].

Для продромального периода ГУС у детей в 30–60% случаев характерен синдром рвоты, в 16–30% – лихорадка [54, 55]. тГУС, начавшийся на 1–8-й день от начала кишечного синдрома, характеризуется классической клинико-гематологической картиной: тромбоцитопенией в результате повышенного потребления с последующим образованием тромбов в различных органах, гемолитической анемией с образованием шизоцитов, острым повреждением почек.

Гемолитическая анемия в 70–75% случаев – тяжелая, не коррелирующая с тяжестью почечного повреждения. Корреляционная связь выраженности тромбоцитопении и степени почечного повреждения недостаточно изучена, тогда как степень нарушения почечных функций влияет на прогноз заболевания. Почки являются основным органом-мишенью для шиготоксина. У детей до 6 лет в 74,5% случаев ГУС является причиной ОПП [56]. Известно, что у детей, имеющих врожденные аномалии почек, при развитии ГУС отмечаются более тяжелое течение острого периода ГУС и неблагоприятные последствия заболевания. Поражения почек характеризуются различной степенью выраженности с развитием олигурии и анурии продолжительностью 6–7 сут [19].

Ультразвуковое исследование почек с оценкой ренальной гемодинамики, по данным доплерографии сосудов, является высокоинформативным методом диагностики структурных изменений при ГУС у детей. У 100% пациентов с ГУС выявлено увеличение размеров почек с усилением эхогенности интерстиция, отеком в области вер-

хушек пирамид. При доплерографии сосудов почек в стадии анурии отмечается отсутствие кровотока в кортикальном слое почек. Установлено, что по мере восстановления диуреза наблюдается нормализация размеров и экзогенности паренхимы почек, восстанавливается кровоток, в последнюю очередь в кортикальном слое [57].

Кишечник является первым органом воздействия инфекционного агента с последующим формированием патологического процесса. Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта с барием в острый период позволяет определить клиническую картину «отпечатков пальцев», указывающую на наличие отека и кровоизлияний в подслизистом слое кишечной стенки. Во всех органах желудочно-кишечного тракта развиваются выраженные микроциркуляторные расстройства. В большинстве случаев клинически это проявляется в виде энтероколита. По данным ретроспективного анализа, проведенного R. Rahman, показано, что чаще всего патологические структурные изменения происходят в восходящей и поперечной частях ободочной кишки, нередко с формированием некроза стенки [53]. Описаны случаи кишечной непроходимости, инвагинации кишечника, перфорации и некроза стенки толстой кишки у детей с ГУС [58]. Перфорация кишечника осложняет течение заболевания в 1–2% [59]. Стриктура толстой кишки является осложнением ГУС и встречается, примерно, у 3% пациентов. Варианты формирования стриктур в ранний и отдаленный периоды различны: стриктуры, которые возникают на ранней стадии (менее 1 года после перенесенного ГУС), гистологически характеризуются изъязвлением слизистой оболочки, образованием гранулем, отеком и фиброзом в подслизистом слое. Поздние стриктуры характеризуются рубцеванием и спайкообразованием в результате сохраняющихся воспалительных изменений кишечника [60].

У 20–40% взрослых пациентов с ГУС определяется гепатомегалия. Системность поражения ТМА доказывает развитие печеночного цитолиза с повышением ферментов печени. По данным С.В. Байко, повышение в крови уровня ферментов печени – АлАТ является предиктором неблагоприятного исхода ГУС у детей [61].

В 4–15% случаев ГУС у детей в патологический процесс вовлекается поджелудочная железа [62]. Поражение поджелудочной железы варьирует от нарушения толерантности к глюкозе до панкреонекроза. Механизм развития панкреонекроза связан с тромботической окклюзией мелких

ветвей железы [22]. Вовлечение в патологический процесс поджелудочной железы подтверждается наличием у 66% пациентов высокого уровня липазы и амилазы крови [54]. Описаны случаи транзитного сахарного диабета при типичном ГУС [61]. В острой фазе заболевания 3% пациентов с ГУС имеют гипергликемию [62].

Наиболее частым осложнением, развивающимся после перенесенного ГУС, является артериальная гипертензия [63], которая встречается в 50–70% и носит стойкий характер, трудно поддается медикаментозной коррекции. В начальной стадии ОПП артериальная гипертензия встречается у 10–25% детей, связана с гипергидратацией. Развитие артериальной гипертензии отмечается в стадии восстановления функции почек у 5–15% детей с ГУС, что связано с избыточным выбросом ренина в кровь [62]. Доказана высокая частота (29,6%) артериальной гипертензии у пациентов, получающих диализ в остром периоде ГУС, а также у детей с ГУС (20), не получавших диализную терапию [63].

У 25–75% детей с ГУС происходит поражение нервной системы в виде изменения поведения ребенка, выраженной вялости или гипервозбудимости, нарушения сознания различной степени (70–80%), развития судорожного синдрома (70%), нарушения зрения [55, 64]. Клинические проявления со стороны нервной системы могут быть первыми симптомами ГУС еще до развития ОПП. Тяжелые осложнения со стороны ЦНС остаются одной из основных причин летального исхода в острый период ГУС у детей [64]. Риск развития осложнений со стороны центральной нервной системы связан с исходным неврологическим статусом ребенка и чаще развивается у детей при неблагоприятном преморбидном фоне (гидроцефалия, внутричерепная гипертензия) [22]. Механизм поражения нервной системы ГУС у детей связан с гипергидратацией на фоне олигоанурии с развитием отека мозга и острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу на фоне изменений системы гемостаза и артериальной гипертензии [64].

Сочетание гипергидратации, артериальной гипертензии, тяжелой анемии и уремии, токсического воздействия с развитием токсического миокардита является патогенетическим фактором формирования застойной сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца, ишемии миокарда [65].

Проведенный нами анализ клинической картины типичного ГУС у детей (n=83) Оренбург-

ской области показал, что продолжительность продромального периода ГУС составила $4,3 \pm 0,26$ сут. У всех детей с тГУС развитию заболевания предшествовал синдром диареи в виде гастроэнтероколита или энтероколита различной степени тяжести. В продромальном периоде ГУС синдром гемоколита наблюдался у 53% ($n=44$) детей, рвота – у 77,1% ($n=64$), гипертермия – у 73,5% ($n=61$) детей (рис. 2).

Клинические симптомы тГУС в дебюте характеризовались признаками неиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении, острым почечным повреждением. Гемолитическая анемия имела тяжелое течение в 91,6% ($n=76$) случаев, при которой требовалось проведение гемотрансфузии (от 1 до 5 трансфузий в течение острого периода ГУС).

Острое почечное повреждение с развитием анурии развилось у 41% ($n=34$) детей с ГУС, олигоурия – у 59% детей ($n=49$). Средняя продолжительность анурии составила $14,9 \pm 1,2$ сут, олигоурии – $10,4 \pm 1,3$ сут. При анализе эхографических показателей структурного состояния почек выявлено, что в остром периоде ГУС у детей в 100% отмечались повышение эхогенности паренхимы почек, увеличение размеров почек (71%; $n=53$). Допплерографическое исследование выявило отсутствие внутривисцерального кровотока при сохранении магистрального кровообращения (43,2%, $n=32$).

В остром периоде ГУС у детей отмечалось поражение печени: синдром гепатомегалии (49,4%; $n=41$) со структурными изменениями печени в виде нарушения эхогенности паренхимы (10,8%; $n=9$), снижением показателей функции печени в остром периоде с повышением уровня ферментов АлАТ и АсАТ (66,3%; $n=55$), билирубина (14,5%; $n=12$). Поражение поджелудочной железы подтверждалось эхографическими данными в виде увеличения ее размеров, нарушения эхогенности паренхимы (19,3%; $n=16$), развития синдрома гипергликемии, требующей назначения инсулинотерапии (2,4%; $n=2$).

В остром периоде ГУС развивались осложнения со стороны сердечно-сосудистой (32,5%, $n=27$), центральной нервной (ЦНС) (38,6%, $n=32$), дыхательной (15,7%, $n=13$) систем, гемостаза (29%, $n=24$). Наиболее частым осложнением ГУС у детей в остром периоде было развитие артериальной гипертензии (32,5%; $n=27$). Поражение ЦНС характеризовалось нарушением сознания (29%; $n=24$), развитием судорожного синдрома (27,7%; $n=23$), острым нарушением

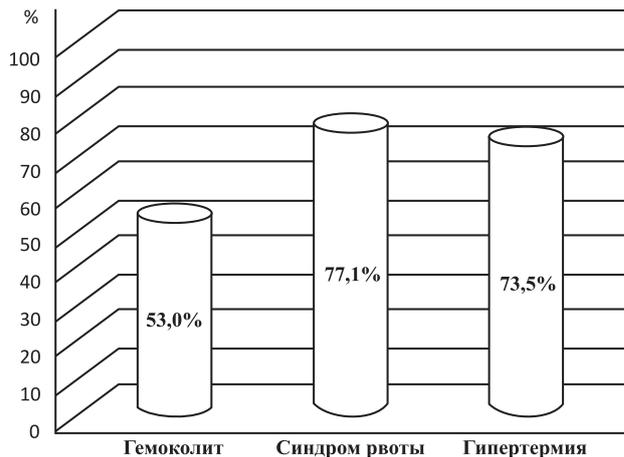


Рисунок 2. Характеристика клинической картины продромального периода тГУС у детей Оренбургской области.

Figure 2. Characteristics of the clinical picture of the prodromal period of tGUS in children of the Orenburg region.

мозгового кровообращения (4,8%; $n=4$). У 15,7% ($n=13$) детей на фоне тяжелого течения ГУС развивалась дыхательная недостаточность, требующая проведения ИВЛ. Нарушения системы гемостаза у пациентов с ГУС проявлялись изменениями свертывающей системы крови (гипокоагуляция, развитие ДВС-синдрома, 29%; $n=24$).

Летальность детей с ГУС за период 2000–2020 гг. составила 11,6% ($n=10$). У 38 (45,8%) пациентов с типичным ГУС сформировалась ХБП.

Таким образом, по данным современной литературы, ГУС занимает ведущее место среди причин ОПП в детском возрасте. Клиническая картина ГУС характеризуется мультиорганными проявлениями с симптомами ОПП, поражением желудочно-кишечного тракта, нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и гемостаза. Степень экстраренального повреждения различна и может утяжелять течение и исход ГУС. Перспективным является дальнейшее изучение особенностей ГУС у детей в различные возрастные периоды, что позволит оптимизировать раннюю диагностику ГУС в детском возрасте.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Научное общество нефрологов России. Клинические рекомендации МЗ РФ. Типичный гемолитико-уремический синдром <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Tipichnyj-gemolitiko-uremicheskij-sindrom-tGUS-1.pdf>
Scientific Society of Nephrologists of Russia. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Typical hemolytic uremic syndrome. <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Tipichnyj-gemolitiko-uremicheskij-sindrom-tGUS-1.pdf>
2. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are diseases of complement activation. *Nature Reviews Nephrology* 2012;8(11):662–633. doi: 10.1038/nrneph.2012.195
3. Байко СВ, Сукало АВ. Факторы риска неблагоприятного

исхода гемолитико-уремического синдрома у детей. *Нефрология и диализ* 2016;18(4):404–414

Boyko SV, Sukalo AV. Risk factors for an unfavorable outcome of hemolytic-uremic syndrome in children. *Nephrology and dialysis* 2016;18(4):404–414 (In Russ.)

4. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2013;28(11):2097–2105. doi: 10.1007/s00467-012-2383-6

5. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatric Nephrology* 2014;29(12):2403–2410. doi: 10.1007/s00467-014-2884-6

6. ESPN/ERA-EDTA Website (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association) 2013 Available at: <http://www.espn-reg.org>

7. Вялкова АА, Зорин ИВ, Чеснокова СА, Плотникова СВ. Хроническая болезнь почек у детей. *Нефрология* 2019;23(5):29–46. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46

Vyalkova AA, Zorin IV, Chesnokova SA, Plotnikova SV. Chronic kidney disease in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):29–46 (In Russ.)

8. Вялкова АА, Зорин ИВ, Егорочкина МС и др. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина* 2013;06(75):72–77

Vyalkova AA, Zorin IV, Egorochkina MS et al. Diagnosis of chronic kidney disease in children. *Practical Medicine* 2013;06(75):72–77 (In Russ.)

9. Панков ЕА, Савенкова НД, Папаян КА. Гемолитико-уремический синдром у детей. Ред: Н.Д. Савенкова. СПбГПМУ, СПб., 2016;32

Pankov EA, Savenkova ND, Papayan KA. Red: ND Savenkova. Hemolytic-uremic syndrome. SPSPMU, SPb, 2016:32 (In Russ.)

10. Gunkova E, Vyalkova A, Zorin I. HUS in children in Orenburg region. *Pediatric Nephrology* 2017.32:1685–1686

11. Вялкова АА. Ранняя диагностика и профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей в практике врача-педиатра и нефролога: информационно-методическое письмо под общ. редакцией д-ра мед. наук проф. А.А.Вялковой / А.А.Вялкова, С.А.Чеснокова. Оренбург, 2020; 25

Vyalkova AA. Early diagnosis and prevention of the progression of chronic kidney disease in children in the practice of a pediatrician and nephrologist: information and methodological letter under the title. edited by Prof. AA Vyalkova, MD / AA Vyalkova, SA Chesnokova. Orenburg, 2020; 25 (In Russ.)

12. Trachtman H. HUS and TTP in children. *Pediatric Clinical North Am* 2013;60:1513–1526. doi: 10.1016/j.pcl.2013.08.007

13. Зверев ДВ Гемолитико-уремический синдром у детей; эффективность перитонеального диализа. *Нефрология и диализ* 2000;2(1,2):95–96

Zverev DV. Hemolytic-uremic syndrome in children; effectiveness of peritoneal dialysis. *Nephrology and dialysis* 2000;2(1,2):95–96 (In Russ.)

14. Маковецкая ГА, Мазур ЛИ, Гасилина ЕС и др. Мониторинг здоровья детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, как фактор профилактики развития и прогрессии хронической болезни почек. *Педиатрия* 2011;90(30):6–12

Makovetskaya GA, Mazur LI, Gasilina ES et al. Monitoring the health of children with hemolytic-uremic syndrome as a factor in preventing the development and progression of chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011;90(30):6–12 (In Russ.)

15. Байко СВ, Сукало АВ, Судновская КА. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико- лабораторного течения, лечение и исходы (Одноцентровое исследование). *Нефрология и диализ* 2016;18(3):282–299

Boyko SV, Sukalo AV, Chudnovskaya KA. Hemolytic-uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory features, treatment and outcomes (single-Center study). *Nephrology and dialysis* 2016;18(3):282–299 (In Russ.)

16. Frank C, Werber D, Cramer JP et al. HUS Investigation

Team. Epidemic profile of Shigatoxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany. *New England Journal Medicine* 2011;365:1771–1780. doi: 10.1056/NEJMoa1106483

17. Molbak K, Mead PS, Griffin PM. Antimicrobial therapy in patients with Escherichia coli O157:H7 infection. *JAMA* 2002;288(8):1014–1016. doi: 10.1001/jama.288.8.1014

18. Макарова ТП, Эмирова ХМ, Зверев ДВ, Осипова НВ. Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Практическая медицина* 2012;7(62):57–61

Makarova T P, Emirova KM, DV Zverev, Osipova NV. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *Practical medicine* 2012;7(62):57–61 (In Russ.)

19. Гунькова ЕВ, Вялкова АА, Зорин ИВ. Гемолитико-уремический синдром у детей Оренбургской области. *Лечащий врач* 2017.1:49–51

Gun'kova S, Vyalkov AA, Zorin EVE. Hemolytic-uremic syndrome in children of the Orenburg region. *Attending physician* 2017.1:49–51 (In Russ.)

20. Байко СВ, Сукало АВ, Бегун АН. Гемолитико-уремический синдром у детей в Республике Беларусь: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, исходы. *Нефрология и диализ* 2013;15(4):378–378

Boyko SV, Sukalo AV, Runner AN. Hemolytic-uremic syndrome in children in the Republic of Belarus: epidemiology, features of clinical and laboratory course, outcomes. *Nephrology and dialysis* 2013;15(4):378–378 (In Russ.)

21. Гунькова ЕВ. Экстраренальные проявления гемолитико-уремического синдрома у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(4):306–309

Gun'kova EV. Extrarenal manifestations of hemolytic-uremic syndrome in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2018;63(4):306–309 (In Russ.)

22. Булатов ВП, Макарова ТП, Самойлова НВ, Эмирова ХМ. Гемолитико-уремический синдром у детей. Казань: Медицина, 2016;144

Bulatov VP, Makarova TP, Samojlova NV, Emirova HM. Gemolotiko-uremicheskij sindrom u detej. Kazan': Medicina, 2016;144

23. Карпукхина ОА, Крамарь ЛВ, Арова АА, Невинский АБ. Гемолитико-уремический синдром как осложнение инфекционных заболеваний у детей: принципы диагностики и лечения. *Лекарственный вестник* 2015;9№1(57):10–15

Karpukhina O A, Kramar L Varova A A, Nevinsky A B. Hemolytic-uremic syndrome as a complication of infectious diseases in children: principles of diagnosis and treatment. *Medicinal Bulletin* 2015;9№1(57):10–15 (In Russ.)

24. Loos S, Ahlenstiel Th, Krany B et al. An outbreak of shiga toxin-producing E.coli 0104:H4 HUS in Germany: presentation and short term outcome in children. *Clinical Infectious Disease* 2012;55(6):753–759. doi: 10.1093/cid/cis531

25. Zimmerhackl LB, Rposales A et al. Enterohemorrhagic Escherichia coli O26H11 -Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Bacteriology and Clinical Presentation. *Semin Tromb Hemost* 2010;36(6):586–593. doi: 10.1055/s-0030-1262880

26. Игнатова МС. Детская нефрология: Руководство для врачей. Ред. Игнатова МС. 3-е изд. перераб и доп. ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2011:696

Ignatova MS. Pediatric Nephrology: a guide for doctors. Ed. Ignatova MS. 3rd ed. pererab and additional. LLC "Medical information Agency", M., 2011:696 (In Russ.)

27. Butler T. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis. Transactions Royal Society *Tropical Medicine Hyg* 2012;106(7):395–399. doi: 10.1016/j.trstmh.2012.04.001

28. Краснова ЕИ, Лоскутова СА, Гайнц ОВ. Гемолитико-уремический синдром как осложнение острой кишечной инфекции у детей. *Лечащий врач* 2010;10:45–47

Krasnova EI, Loskutova SA, Gaitsov. Hemolytic-uremic syndrome as a complication of acute intestinal infection in children. *Attending physician* 2010;10:45–47 (In Russ.)

29. Nester CM. Multifaceted Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatrics. *Blood Purification* 2013;35(1-3):86–92. doi: 10.1159/00034648648

30. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *International Journal Nephrology Renovasc Dis* 2014;231–239. doi: 10.2147/IJNRD.S41837
31. A Joseph, A Cointe, P Mariani et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins* 2020;12(2):67. doi: 10.3390/toxins12020067
32. Байко СВ. Ключевые предикторы неблагоприятного исхода постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей. *Педиатрия* 2019;98(5):8–13
- Bayko SV. Key predictors of adverse outcome postduring hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatrics* 2019; 98(5):8–13 (In Russ.)
33. Mayer CL, Parello CSL, Lee BC et al. Pro-coagulant endothelial dysfunction results from EHEC Shiga toxins and host damage-associated molecular patterns. *Frontiers Immunology* 2015;6:165. doi: 10.3389/fimmu.2015.00155
34. Scheutz F, Teel LD, Beutin L et al. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. *Journal Clinical Microbiology* 2012 50:2951–2963. doi: 10.1128/JCM.00860-12
35. Persson S, Olsen KE, Ethelberg S, Scheutz F. Subtyping method for *Escherichia coli* shiga toxin (verocytotoxin) 2 variants and correlations to clinical manifestations. *Journal Clinical Microbiology* 2007;45(6):2020–2024. doi: 10.1128/JCM.02591-06
36. Remuzzi G, Ruggenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney International* 1998;53, 66:54–57. doi: 10.3345/kjp.2007.50.10.931
37. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *Journal Internal Medicine* 2017.281(2):123–148. doi: 10.1111/joim.12546
38. Sheerin N, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *F1000 Research* 2019.8:1690. doi: 10.12688/f1000research.19957.1
39. te Loo DM, Monnens LA, van Der Velden TJ et al. Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;95:3396–3402. doi: 10.1100/tsw.2007.172
40. Sandvig K, Bergan J, Dyve AB et al. Endocytosis and retrograde transport of Shiga toxin. *Toxicon* 2010;56:1181–510. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.11.021
41. Lee MS, Jeong DG, Tesh VL. Shiga Toxins as Multi-Functional Proteins: Induction of Host Cellular Stress Responses, Role in Pathogenesis and Therapeutic Applications. *Toxins* 2016;8:77
42. Huang J, Haberichter SL, Sadler JE. The B subunits of Shiga-like toxins induce regulated WWF secretion in a phospholipase D1-dependent manner. *Blood* 2012; 120:1143–1149. doi: 10.1182/blood-2012-01-408096
43. Petruzzello-Pellegrini TN, Yuen DA et al. The CXCR4/CXCR7/SDF-1 pathway contributes to the pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome in humans and mice. *Journal Clinical Investigation* 2012;122:759–776. doi: 10.1172/JCI57313
44. Толстова ЕМ, Эмирова ХМ, Василенко ИА, Зайцева ОВ и др. Витальная компьютерная морфометрия тромбоцитов при гемолитико-уремическом синдроме у детей. *Педиатрия* 2013;92(5):53–58
- Tolstova EM, Emirova HM, Vasilenko IA, Zaitseva OV, etc. Vital computer morphometry of platelets in children with hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 2013; 92(5):53–58 (In Russ.)
45. Petruzzello-Pellegrini TN, Marsden PA. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: advances in pathogenesis and therapeutics. *Curr Opin Nephrology Hypertens* 2012;21:433–440. doi: 10.1097/MNH.0b013e328354a62e
46. Chandler WL, Jelacic S, Boster DR et al. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. *New England Journal Medicine* 2002;346:23–32. doi: 10.1056/NEJMoA011033
47. Козловская НЛ, Прокопенко ЕИ, Эмирова ХМ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ* 2015;17(3):242–264
- Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova HM et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology and dialysis* 2015;17(3):242–264 (In Russ)
48. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children *Pediatric Nephrology* 2016;31(1):15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
49. Панков ЕА, Папаян КА, Капустин СИ, Савенкова НД. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2020;24(3):90–94. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-90-94
- Pankov EA, Papayan KA, Kapustin SI, Savenkova ND. Features of distribution of polymorphic variants of genes associated with thrombophilia and arterial hypertension in children with hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology* 2020;24(3):90–94
50. Эмирова ХМ, Попа АВ, Козловская НЛ, Толстова ЕМ и др. Наследственная тромбофилия как фактор риска тяжелого течения гемолитико-уремического синдрома у детей. *Педиатрия* 2013;92(5):11–19
- Emirova KhM, Popa AV, Kozlovskaya NL, Tolstova EM, Makulova AI, Pankratenko TE, Abaseeva Tyu, Zaitseva OV. Hereditary thrombophilia as a risk factor for severe hemolytic-uremic syndrome in children. *Pediatrics* 2013.92(5):11–19 (In Russ.)
51. Орлова ОМ, Эмирова ХМ, Толстова ЕМ, Авдонин ПВ. Активность ADAMTS13 при гемолитико-уремическом синдроме у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016;4:216–217
- Orlova OM, Emirova HM, Tolstova EM, Avdonin PV. Activity of ADAMTS13 in hemolytic-uremic syndrome in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2016;4:216–217 (In Russ.)
52. Пучкова НВ, Сукало АВ. Гемолитико-уремический синдром у детей: течение и исходы (Обзор литературы, часть 2). *Медицинская панорама* 2012;8(346):23–32
- Puchkova NV, Sukalo AV. Hemolytic-uremic syndrome in children: course and outcomes (literature Review, part 2). *Medical panorama* 2012;8(346):23–32 (In Russ.)
53. Rahman RC, Cobenas CJ, Drut R et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: Retrospective analysis of 54 children. *Pediatric Nephrology* 2012;27:229–233. doi: 10.1007/s00467-011-1973-z
54. Mody RK, Gu W, Griffin PM et al. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: Clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *Journal Pediatric* 2015;166:1022–1029. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.064
55. Гунькова ЕВ, Вялкова АА, Зорин ИВ. Клиническая характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области. *Лечащий врач* 2018.8:48–52
- Gun'kova E, Vyalkov A, Zorin V. Clinical characteristics of hemolytic uremic syndrome in children in Orenburg region. *Attending physician* 2018.8:48–52 (In Russ.)
56. Музуров АЛ, Буров АА, Эмирова ХМ, Попа АВ и др. К вопросу об остром почечном повреждении у детей. Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии материалы IV Конгресса Ассоциации нефрологов новых независимых государств (29–30 сентября 2016), СтройМедиаПроект, Минск, 2016: 108
- Mazurov AL, Burov A, Emirova HM, Popa B et al. On the issue of acute kidney injury in children. Multidisciplinary approach and differentiation of modern Nephrology directions Proceedings of the 4th Congress Of the Association of nephrologists of the new independent States (September 29–30, 2016), Strimagepath, Minsk, 2016:108 (In Russ.)
57. Судновская КА, Байко СВ. Особенности ультразвуковых изменений почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом. Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии: материалы IV Конгресса Ассоциации нефрологов новых независимых государств. Науч. ред. Н.А.Колесник. СтройМедиаПроект, Минск, 2016:111–112

Chudnovskaya KA, Boyko With V. Features of ultrasound changes in the kidneys in children with hemolytic-uremic syndrome. Multidisciplinary approach and differentiation of modern Nephrology: proceedings of the IV Congress Of the Association of nephrologists of the new independent States. NA Kolesnik. Strimagpath, Minsk, 2016: 111–112 (In Russ.)

58. Crabbe D, Brocletbank JT, Spicer R. Gastrointestinal complications of the haemolytic uraemic syndrome. *Korean Journal Pediatric* 2014;57(2):96–99. doi: 10.3345/kjp.2014.57.2.96

59. Verwey HM, Karch H, Brandis M, Zimmerhackl LB. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections: following transmission routes. *Pediatric Nephrology* 2000;14:73–83. doi: 10.1007/s004670050018

60. Sebbag H, Lemelle JL, Moller C et al. Colonic stenosis after hemolytic-uremic syndrome. *European Journal Pediatric Surgery* 1999;9:119–120. doi: 10.1055/s-2008-1072226

61. Байко СВ, Сукало АВ. Прогнозирование риска развития неблагоприятных исходов постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей. *Педиатрия* 2017; 96(5):15–21

Boyko S V, Sukalo A V. Predicting the risk for development of adverse outcomes postduring hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatrics* 2017; 96(5):15–21 (In Russ.)

62. Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment and outcome. *Current Opinion in Pediatrics* 2005;17:200–204. doi: 10.1097/01.mop.0000152997.66070.e9

63. Сукало СВ, Сукало АВ, Абросимова НН. Артериальная гипертензия у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром. *Нефрология и диализ* 2017;19(2):271–279

Sukalo SV, Sukalo AV, Abrosimova NN. Arterial hypertension in children who have undergone hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology and dialysis* 2017;19(2):271–279 (In Russ.)

64. Шпикалова ИЮ, Панкратенко ТЕ, Эмирова ХМ и др. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2014;16(3):328–338

Shpikalova Yu, Ponkratenko TE, Emirova HM et al. CNS lesion in patients with Shiga-toxin-associated hemolytic-uremic syndrome (STEC-HUS): current aspects of pathogenesis, clinic, and treatment strategies (literature Review). *Nephrology and dialysis* 2014;16(3):328–338 (In Russ.)

65. Jenssen GR, Vold L, Bangstad HJ et al. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: A nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infectious Diseases* 2016;16:285. doi: 10.1186/s12879-016-1627-7

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Гунькова Елена Викторовна
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, ассистент кафедры факультетской педиатрии. Тел.: 8(987)119-33-90; e-mail: gunkova.e.v@mail.ru. ORCID:0000-0003-4971-5042

Проф. Вялкова Альбина Александровна, д-р мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: 8(922)6258875; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

Проф. Зорин Игорь Владимирович, д-р мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (факс)+7 (3532) 354236; E-mail: zorin2000@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7948-6661

About the authors:

Assistant Elena V. Gunkova, MD
460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya, 6.Orenburg State Medical University, Department of faculty pediatrics. Tel.8 (987) 119-33-90; E-mail: gunkova.e.v@mail.ru. ORCID:0000-0003-4971-5042

Prof. Albina A. Vyalkova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya 6. Orenburg State Medical University, Head of Department of faculty Pediatrics. Phone: 8(922)6258875; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

Prof. Igor V. Zorin MD, PhD, DMedSci
460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya, 6, Orenburg State Medical University, Department of faculty Paediatrics. Phone +7 (3532) 354236; E-mail: zorin2000@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7948-6661

Поступила в редакцию: 14.01.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 14.01.2021

Accepted for publication: 26.03.2021