ISSN 1561-6274. Нефрология. 2016. Том 20. №2.

© Х.М.Эмирова, Е.М.Толстова, М.Ю.Каган, О.М.Орлова, Т.Ю.Абасеева, Т.Е.Панкратенко, И.Ю.Шпикалова, 2016
УДК [616-006.31+616.63-008.6]-02:616.005.122

Х.М. Эмирова[1], Е.М. Толстова[1], М.Ю. Каган[2], О.М. Орлова[1], Т.Ю. Абасеева[3], Т.Е. Панкратенко[3], И.Ю. Шпикалова[4]

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ШИГА-ТОКСИН-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ESHERICHIA COLI

[1]Кафедра педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, [2]отделение гастроэнтерологии и нефрологии Областной детской клинической больницы, г. Оренбург, [3]научно-клиническое подразделение отделения детского диализа и гемокоррекции Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, [4]отделение гемодиализа и гравитационной хирургии крови Детской городской клинической больницы святого Владимира, Москва, Россия

Kh. Emirova[1], E. Tolstova[1], M. Kagan[2], O. Orlova[1], T. Abaseeva[3], T. Pankratenko[3], I. Shpikalova[4]

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH SHIGA-TOXIN-PRODUCING ESHERICHIA COLI

[1] Department of Pediatrics of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, [2]Department of Gastroenterology and Nephrology Orenburg Regional Children's Hospital, [3]Department of the Children's Dialysis and Hemocorrection of Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirskiy, [4]Department of Dialysis and Blood Gravitational Surgery St. Vladimir's Clinical Children Hospital, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ
Значительный прогресс в понимании природы этого заболевания в последнее десятилетие позволяет говорить о гемолитико-уремическом синдроме как о гетерогенной группе заболеваний, относящихся к одному классу тромботических микроангиопатий, характеризующихся различной этиологией и патогенезом. Представленный обзор посвящен наиболее распространенной форме гемолитико-уремическом синдрома, ассоциированного с шига-токсин-продуцирующей E.coli (STEC-ГУС). Обобщены последние данные, касающиеся этиологии, патогенеза и терапии типичного гемолитико-уремического синдрома с акцентом на механизмы реализации патологического процесса и новые подходы к терапии.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, шига-токсин, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек.

ABSTRACT
Based on significant progress in understanding the disease pathogenesis in the past decade hemolytic-uremic syndrome is appear to be heterogeneous group of diseases from the class of thrombotic microangiopathy with different etiology and pathogenesis. This review is dedicated to the most common form of hemolytic-uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing E.coli (STEC-HUS). We summarized the latest data about etiology, pathogenesis and therapy of typical hemolytic-uremic syndrome with a focus on the mechanisms of the pathological process and new therapy approaches.

Key words: hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, Shiga toxin, hemolytic anemia, thrombocytopenia, acute kidney injury.

ВВЕДЕНИЕ

Современное представление о типичном гемолитико-уремическом синдроме (ГУС) сформировалось около 30 лет назад. Определяющим явилось открытие M.A. Karmali и соавт. (1983) цитотоксина *Escherichia coli* [1], позднее названного шига-токсином и оказавшимся основным патогенетическим фактором развития синдрома. Несмотря на установленную этиологию и значительный прогресс в понимании патогенеза, ГУС остается одной из главных причин острого повреждления почек у детей до 5 лет с риском развития артериальной гипертензии и хронической болезни почек в дальнейшем [2]. Заболеваемость ГУС составляет от 0,2 до 4,28 на 100 000 детского населения в год в мире, а летальность в острый период колеблется от 2,5 до 12% [3].

Определение и классификация

STEC-ГУС (Shiga-toxin *E.coli* – ассоциированный ГУС, типичный ГУС) – это острое заболевание, характеризующееся развитием неиммунной микроангиопатической гемолитической анемии,

Толстова Е.М. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: 8(926)810-63-59, e-mail: tepec@yandex.ru

тромбоцитопении и острого повреждения почек (ОПП) на фоне инфекционно-обусловленной диареи в продромальном периоде [4]. Вторичный по отношению к инфекции, вызванной энтерогеморрагической *Esherichia coli (E.coli)*, продуцирующей шига-токсин, STEC-ГУС является наиболее частым вариантом заболевания у детей (90–95% случаев).

Это заболевание относится к классу тромботических микроангиопатий (ТМА), современная классификация которых, предложенная European Paediatric Research Group for HUS в 2006 году, приведена в таблице [5]. Термин атипичный ГУС (аГУС) используется для обозначения синдрома, не связанного с тяжелым дефицитом ADAMTS13 или STEC-инфекцией и сопутствующими заболеваниями, и ассоциирован с аномалией белков-регуляторов активности альтернативного пути комплемента или антителами к фактору комплемента H (CFH). Эта форма заболевания встречается в 5–10% случаев [6]. Известны особые формы ГУС с иным патогенезом, обусловленные инфекциями – это *Streptococcus pneumonia*-связанный ГУС и H1N1/грипп-ассоциированный ГУС, в раннем детском возрасте ГУС может быть обусловлен наследственной патологией, включая метилмалоновую ацидемию (дефектный метаболизм кобаламина C) и ГУС, ассоциированный с мутацией диацилглицеролкиназы-ε (DGKE) [7, 8].

Патоморфологической основой ГУС является тромботическая микроангиопатия (ТМА), которая проявляется утолщением и воспалением стенки артериол и капилляров, набуханием эндотелиоцитов и отделением их от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства, а также окклюзией просвета сосудов тромбоцитарными тромбами [9]. Через несколько месяцев после перенесенного типичного ГУС в нефробиоптатах обнаруживается склероз 15–20% гломерул [3]. Наряду с поражением почек, в патологический процесс могут вовлекаться сосуды мозга, поджелудочной железы, надпочечников. Крайней степенью гломерулярного поражения является развитие некроза кортикального слоя почек, который может быть очаговым или реже диффузным и затрагивать весь поверхностный кортекс. При типичном ГУС также может встречаться тип артериолярной ТМА. В этом случае преимущественно поражены артериолы и интралобарные артерии с интимальным отеком, некрозом артериолярной стенки, сужением просвета и тромбозом. Гломерулы ишемизированы и сморщены с расщеплением капиллярной стенки и морщинистой гломерулярной базальной мембраной. При таком повреждении отмечается тяжелая артериальная гипертензия [10].

Таблица 1

Классификация ГУС, ТТП и подобных заболеваний

Этиология установлена	
1.	Инфекционной этиологии
	(a) Бактерии, продуцирующие шига- и веротоксин (шига-подобный токсин)
	(b) Streptococcus pneumoniae, нейраминидаза, экспозиция Т-антигена
2.	Нарушение регуляции комплемента
	(a) Генетически обусловленные нарушения регуляции комплемента
	(b) Приобретенные нарушения регуляции комплемента, например антитела к фактору H
3.	Недостаточность ADAMTS13, металлопротеиназы фактора фон Виллебранда
	(a) Генетические дефекты ADAMTS13
	(b) Приобретенная недостаточность ADAMTS13; аутоиммунная, индуцированная лекарствами
4.	Нарушение метаболизма кобаламина
5.	Хинин-индуцированный
Клинически ассоциированный, этиология не установлена	
6.	ВИЧ-инфекция
7.	Злокачественные опухоли, химиотерапия, лучевая терапия
8.	Ингибиторы кальциневрина, трансплантация
9.	Беременность, HELLP-синдром, оральные контрацептивы
10.	Системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром
11.	Гломерулопатии
12.	Семейный, не относящийся к 1.2
13.	Неклассифицируемый

Эпидемиология STEC-ГУС

Заболеваемость STEC-ГУС в мире, в среднем, составляет 2,1 на 100 000/год с наибольшей частотой у детей до 5 лет (6,1 на 100 000/год) и со снижением таковой до 0,5 на 100 000/год среди взрослых [11]. Заболеваемость ГУС в результате STEC-инфекции для серотипа *O157:H7* составляет 3–7% в случае спорадической заболеваемости и 20% при эпидемической форме [12]. Имеются различия в возрастном аспекте заболеваемости типичным ГУС. По данным проспективного исследования в США, при заражении STEC-инфекцией у детей до 5 лет ГУС развился в 12,9% случаев, от 5 до 9,9 года в 6,8% и у детей старше 10 лет – в 8% [13].

Частота встречаемости ГУС больше среди сельского населения, а в эндемичных районах (Аргентине и Уругвае) достигает значений 10,5

на 100 000/год. Для типичного ГУС характерны эпидемические подъемы заболеваемости в период с июня по сентябрь и спорадические случаи [14]. В России вспышки ГУС регистрировались в Московском, Поволжском регионах, Омске, Иваново.

Этиология STEC-ГУС

В 45–80% случаев энтероколит в продромальном периоде ГУС вызывается серотипом *E.coli O157:H7*, отличающимся от других штаммов неспособностью ферментировать сорбитол. Также идентифицированы и другие энтерогеморрагические серотипы *E.coli (EHEC)*, продуцирующие шига-токсин (Stx) и способные вызвать ГУС: *O26:H11/H−* (второй по частоте встречаемости этиологический фактор типичного ГУС в Европе), *O157:H−, O145:H28/H−, O103:H2/H− и O111:H8/H−* [8, 15–18]. Отмечено, что ГУС вследствие инфекции, вызванной *E. coli O157:H7,* характеризуется более благоприятным прогнозом по сравнению с другими серотипами [14].

Естественным резервуаром *E. coli 0157:H7* являются крупный рогатый скот, козы и овцы. Заражение человека происходит при употреблении загрязненного недоваренного мяса, непастеризованного молока или молочных продуктов, воды, фруктов или овощей. Возможен также вторичный перенос инфекции от человека к человеку [19].

Описаны случаи ГУС, вызванные штаммами энтерогеморрагической *E.coli* (EHEC), не продуцирующими Stx. При этом развитие ГУС, по-видимому, определяется другими факторами вирулентности бактерий: цитолетальный разрыхляющий токсин V (CDT-V), гемолизин (EHEC-hly) и субтилазный цитотоксин [20].

В развивающихся странах Азии и Африки в 13% случаев шигеллеза, вызванного *Shigella dysenteriae* 1 типа (SD1), развивается ГУС с тяжелым течением, в 36% случаев заканчивающийся летально. Помимо патогенного действия токсина, сама бактерия SD1 обладает энтероинвазивными свойствами, вызывая бактериемию и септический шок [21, 22]. В литературе встречаются единичные сообщения о других этиологических факторах ГУС, например *Clostridium difficile* [23].

В июне 2011 г. во время вспышки ГУС в Германии был идентифицирован ранее неизвестный серотип энтероаггрегативной (EAEC) *E.coli O104:H4*, продуцирующей Stx [24]. Геномная последовательность *E.coli O104:H4* на 93% совпадает с последовательностью EAEC, поэтому этот штамм сформировался путем приобретения Stx кодирующего фага патогенным штаммом EAEC. В дополнение к продукции Stx, идентичного EHEC, *E.coli O104:H4* обладает сложным механизмом, который позволяет EAEC связываться со стенкой кишечника, что может привести к более длительной колонизации кишечника и выделению токсина в сосудистое русло [25]. Исключительная вирулентность штамма *O104:H4* подтверждается неблагоприятными исходами вспышки в Германии в 2011 году по сравнению со всеми ранее описанными вспышками инфекции *E.coli O157:H7* и других энтерогеморрагических штаммов [26, 27].

Классификация Stx

Прототипом целой группы структурно и функционально близких протеинов, образующих семейство Stx, является токсин возбудителя бактериальной дизентерии *Shigella dysenteria mun 1* (палочка Григорьева–Шига). Эта бактерия была открыта японским врачом Киёси Шига в 1898 г. [28]. Позднее через пять лет в экстракте, полученном после аутолиза чистой культуры данного микроба, был выявлен токсин, который после внутривенной иньекции кроликам вызывал у них паралич конечностей и смерть [29]. Этот токсин был назван «нейротоксином». В дальнейшем было показано, что мишенью Stx, прежде всего, является эндотелий микроциркуляторного русла [30].

В 1977 г. J. Konowalchuk et al. открыли, что изоляты некоторых штаммов *Escherichia coli* содержат цитотоксический фактор, способный убить культуру так называемых Vero-клеток (линия клеток, полученная из эпителия почки африканской зеленой мартышки). Благодаря этому свойству токсину было дано название «Веротоксин» [31]. Эти же авторы выявили два молекулярных варианта этого токсина (веротоксин 1 и веротоксин 2) и предположили существование целого семейства веротоксинов [32]. Вскоре было доказано, что продуцирующие веротоксин штаммы *E.coli* (Verotoxin-producing *E. coli* – VTEC) способны вызывать геморрагический колит [33] и ГУС [1]. В эти же годы A.D. O'Brien (1983) идентифицировал у некоторых штаммов *E.coli* токсины, близкие по серологическим свойствам Stx дизентерийной палочки и предложил термин «Шига-токсин – продуцирующая *E.coli* » (Shiga toxin-producing *E. coli* – STEC) [34]. В последующем было обнаружено, что Stx идентичны ранее описанным веротоксинам и термин «STEC» стал употребляться значительно чаще, чем термин «VTEC» [35].

Все Stx, обладая сходными структурно-функциональными характеристиками, различаются аминокислотной последовательностью, биологической активностью и серологической реактивностью. Для того, чтобы стандартизиро-

вать номенклатуру Stx, F. Scheutz et al. создали классификацию, основанную на филогенетических особенностях аминокислотного сиквенса. Согласно этой классификации, термин Stx (без порядкового номера) применяется только для токсина, продуцируемого *Shigella dysenteriae*, а Stx- подтипы, выделяемые *E. coli* , обозначаются Stx_{1a}, Stx_{1c}, Stx_{1d}, Stx_{2a}, Stx_{2b}, Stx_{2c}, Stx_{2d}, Stx_{2e}, Stx_{2f} и Stx_{2g} [36]. Эта классификация полезна не только для биологической характеристики STEC, но и для клинических целей, так как от Stx-подтипа зависят особенности эпидемиологии, тяжесть проявлений инфекционного процесса и исход заболевания. Так, например, установлена корреляция Stx_{2a} со значительно более высоким риском развития ГУС, в то время как Stx_{1a}, Stx_{1c}, Stx_{1d}, Stx_{2e}, Stx_{2f} и Stx_{2g} имеют более низкую патогенность [37, 38]. Несколько недавних исследований определили связь между Stx-подтипом и эпидемиологическими особенностями. Было установлено, что от Stx-подтипа зависит степень выделения STEC во внешнюю среду и, следовательно, риск передачи человеку [39]. И хотя большинство подтипов были впервые обнаружены у крупного рогатого скота и в продуктах из говядины, не все штаммы являются преимущественно «коровьими и бычьими» [40–44]. Например, Stx_{1c} часто обнаруживается в фекалиях овец [42]; Stx_{2e} – частый вариант STEC, приводящей к отёчной болезни свиней [45]; Stx_{2f} был выделен в испражнениях диких голубей [46]. Вариабельность между Stx-подтипами необходимо учитывать при лабораторной диагностике STEC. Например, недавно в Нидерландах при исследовании распространённости подтипа Stx_{2f}, ассоциированного с более лёгким протеканием STEC-инфекции, была выявлена значительно большая, чем ожидалось, распространённость этого штамма [47]. Во избежание гиподиагностики в настоящее время рекомендуется при определении STEC с помощью ПЦР охватывать все Stx-подтипы.

Структура и механизм действия Stx

Stx представляют собой белковые комплексы, организованные в AB_5-структуры. Они состоят из одной субъединицы A, кодируемой геном *stxA*, с молекулярной массой ~32 kDa, обуславливающей энзиматическую активность токсина и пяти копий субъединицы B, кодируемой геном *stxB*, с молекулярной массой ~ 8 kDa. Каждая B-субъединица содержит два функциональных домена: рецептор-связывающий домен, определяющий тропизм молекулы токсина к определенным клеткам; и транслокационный домен, доставляющий A-субъединицу через липидный слой на плазматическую мембрану или в эндосому клетки-мишени. Кроме взаимодействия с рецептором клетки-мишени, B-субъединица имеет еще одну важную функцию – предохранителя, предотвращающего «случайный выстрел». Она экранирует ферментативную субъединицу, исключая случайное ее взаимодействие с субстратом в собственной клетке и за пределами клетки-мишени [48]. Каждая B-субъединица имеет три сайта связывания, которые специфически взаимодействуют с гликофосфолипидом поверхности клеток глоботриазилцерамидом (Gb3Cer), широко представленным на эндотелиальных клетках микроциркуляторного русла и особенно в почечной ткани [49]. После связывания с Gb3Cer Stx подвергается эндоцитозу и попадает в транспортную сеть аппарата Гольджи. Токсин переносится далее по ретроградному пути и оказывается в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) [50], где и происходит его транслокация в цитозоль. A-субъединица Stx содержит два остатка цистеина (Cys-242, Cys-261), формирующие дисульфидную связь. В результате возникает петля, образованная аминокислотными остатками, расположенными между цистеинами. Петля расщепляется эукариотической протеазой фурином, в результате чего образуются энзиматически активный фрагмент A1 и фрагмент A2. A1-фрагмент специфически ингибирует синтез белка в эукариотических клетках, отщепляя остаток аденина в позиции 4234 28S рРНК, инактивируя рибосому и, таким образом, обрывая синтез белка, что приводит к гибели клетки[51, 52].

Роль Stx в патогенезе ГУС

Развитие ТМА с излюбленной локализацией в гломерулах, желудочно-кишечном тракте и головном мозге является основным патогенетическим механизмом STEC-ГУС. В течение многих лет считалось, что Stx способен инициировать ТМА только единственным способом, вызывая гибель эндотелиальных клеток блокадой белкового синтеза. Однако в последние годы были выявлены и другие возможные механизмы действия Stx. Через короткий инкубационный период после приёма пищи, контаминированной STEC, у пациента развивается водянистая диарея с абдоминальными болями спастического характера. Эти начальные неспецифические симптомы ещё не связаны с действием Stx и обусловлены процессами адгезии STEC к кишечному эпителию и транслокацией различных бактериальных токсинов внутрь энтероцитов, что вызывает нарушение процессов абсорбции в кишечнике [12]. Ещё

через 1–2 дня у большей части инфицированных пациентов появляется кровянистая диарея, являющаяся наиболее частым продромальным симптомом при ГУС. В патогенез этого процесса уже вовлечён Stx, который соединяется с Gb3Cer эндотелиальных клеток капилляров кишечника [53, 54]. В итоге при геморрагическом колите в кишечнике обнаруживаются отёк слизистой и подслизистой оболочек, геморрагии с фокальными участками некроза и ТМА [55]. Stx способен преодолевать барьер кишечного эпителия, но для того, чтобы вызвать системную ТМА, ему необходимо пройти путь от кишечника до почек и головного мозга. Эта задача реализуется через взаимодействие с форменными элементами крови, которое имеет большое значение по двум причинам. С одной стороны, Stx использует клетки крови для собственной транспортировки к клеткам-мишеням. С другой стороны – его прямое воздействие на эти клетки может индуцировать последующие звенья патогенеза. Как было показано *in vitro,* Stx присоединяется к эритроцитам, моноцитам и тромбоцитам, прикрепляясь к Gb3Cer на их поверхности [33, 56–59] и к сегментоядерным нейтрофилам через пока ещё неизвестный рецептор [60]. И если нейтрофилы принимают самое непосредственное участие в переносе Stx и его передаче высокоаффинным рецепторам на поверхности эндотелиальных клеток [61], то активированные моноциты демонстрируют повышенную секрецию двух важнейших провоспалительных медиаторов (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-α), среди множества эффектов которых отмечается и способность усиливать экспрессию Gb3Cer в гломерулах, что делает клубочковый эндотелий ещё более чувствительным к действию токсина [62, 63]. Большой интерес представляют новые данные о роли Stx в образовании циркулирующих агрегатов форменных элементов крови. Добавление к человеческой крови одновременно двух факторов вирулентности STEC, таких как Stx и липополисахарид штамма O157:H7, индуцирует формирование тромбоцитарно-моноцитарных и тромбоцитарно-нейтрофильных клеточных агрегатов, содержащих активированные тромбоциты и лейкоциты. Кроме того, в этих условиях образуются микрочастицы тромбоцитарного и моноцитарного происхождения, экспрессирующие тканевый фактор – ключевой активатор образования фибрина. Присутствие Stx в этих циркулирующих комплексах является важным доказательством его прямого влияния на формирование протромботического состояния у пациентов с ГУС [64].

Экспериментальным путём доказано, что клетки эндотелия после интоксикации малыми, сублетальными концентрациями Stx начинают испытывать два типа стресса: риботоксический стресс и стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стресс). Риботоксический стресс – прямое следствие депуринации 28S РНК. ЭПР-стресс инициируется нарушением фолдинга протеинов из-за воздействия токсина на биосинтез белка. Риботоксический стресс ведёт к активации митоген-активируемых протеинкиназ, что приводит к усилению транскрипции более 25 провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и моноцитарный хемотаксический фактор-1, а также целого ряда молекул клеточной адгезии. При этом цитокины стимулируют хемотаксис, а молекулы адгезии обеспечивают связывание воспалительных клеток с эндотелием, что вызывает снижение тромборезистентности эндотелиальных клеток [65, 66]. Реакция клетки на возникновение ЭПР-стресса осуществляется с помощью своеобразной системы контроля качества фолдинга протеинов, представляющую комплекс высокоспецифичных внутриклеточных сигнальных путей, получивших наименование UPR (unfolded protein response). Изначальное биологическое значение UPR состоит в восстановлении нормальной функции ЭПР. Однако Stx индуцирует слишком продолжительный ЭПР-стресс, значительно превосходящий по силе адаптивные возможности клетки, что запускает те сигнальные пути UPR, которые активируют эффекторы апоптоза [67]. Таким образом, Stx вызывает развитие ТМА с помощью целого ряда разнообразных воздействий как на эндотелиальные клетки, так и на форменные элементы крови. Эти воздействия по своей направленности могут быть сгруппированы в протромботические, провоспалительные и проапоптозные эффекты [68]. Изучение взаимодействия и иерархии этих эффектов имеет большое значение для более точного понимания патогенеза ГУС.

Роль системы комплемента при STEC-ГУС

В настоящее время появились целый ряд публикаций, доказывающих возможную роль в повреждении эндотелия активации альтернативного пути комплемента, что может быть связующей нитью, объединяющей определённые звенья патогенеза при типичном и атипичном ГУС. Например, был выявлен высокий уровень в плазме крови у детей со STEC-ГУС таких компонентов системы комплемента, как Bb и растворимый мембраноатакующий комплекс (C_{5b-9}) [69]. В эксперимен-

тальной модели STEC-ГУС, воспроизведённой на мышах с дефицитом фактора комплемента B, не способных активировать комплемент по альтернативному пути, отмечались значительно меньшая степень тромбоцитопении и существенно меньшая степень снижения функции почек [70]. Имеются доказательства, что Stx непосредственно на поверхности эндотелиальной клетки связывает и инактивирует фактор H, что значительно снижает способность этих клеток противостоять действию агрессивных компонентов комплемента [93]. Также продемонстрировано связывание Stx2 с другими членами семейства CFH (CFHR-1) [38]. Stx2 снижает экспрессию мембранного кофакторного протеина на поверхности гломерулярного эндотелия и эпителия канальцев [72]. I. Arvidsson et al. (2015) продемонстрировали активацию системы комплемента в процессе индуцирования гемолиза Stx2. В острой фазе заболевания была выявлена повышенная депозиция C_3 и C_9 на эритроцитах в сравнении с контролем, снижавшаяся после выздоровления [73]. В одной из работ в образцах плазмы 13 пациентов, полученных в острую фазу STEC-ГУС, была выявлена адсорбция C_3 и C_9 на поверхности циркулирующих микрочастиц тромбоцитарно-моноцитарного происхождения [74]. Экспериментально на биологических моделях продемонстрирована депозиция C_3 на подоцитах, ассоциированная с их повреждением при воздействии Stx2 и ЛПС *E.coli* [75].

Вопрос о факторах, предрасполагающих к развитию ГУС, до настоящего времени остается открытым. Однако все больше данных свидетельствует о мультифакториальной природе данного синдрома. Оказывает влияние степень обсемененности бактериями, так как количество связанного Stx коррелирует с выраженностью почечного повреждения [76]. Определенное значение имеет этиологический фактор: отмечено, что течение ГУС на фоне инфекции, вызванной *non*-O157: H7 серотипами (например, *E.coli* O145, O26 и O111), характеризуется худшим прогнозом по сравнению с ГУС, вызванным более распространенной *E. coli* O157: H7 [77]. Предпосылкой различной восприимчивости индивидуумов к действию Stx могут служить генетические различия состава жирных кислот в строении Gb3 [68].

Кроме того, факт, что STEC-ГУС развивается только у довольно небольшой части инфицированных пациентов, заставляет предположить значение определённых генетических факторов в генезе этого заболевания. Высказывается гипотеза о том, что в условиях такого мощного триггера, каковым является Stx, неконтролируемая активация комплемента по альтернативному пути может реализоваться на фоне предрасполагающего полиморфизма генов, кодирующих синтез компонентов системы комплемента, в то время, как для развития атипичного ГУС необходима, как минимум, мутация одного из этих генов [76]. Показано, что мутации в гене тромбоцитарного гликопротеина Ia (GPIa) ассоциированы с высоким риском развития ГУС, аномалии белков регуляторов комплемента (фактора H, MCP), выявляемые при аГУС, могут также иметь значение и при типичной форме болезни [78–81]. В эксперименте на биологических моделях мышей нарушение работы системы врожденного иммунитета в виде дисфункции MyD88 (цитозольный адаптерный белок, участвующий в передаче сигнала от Toll-подобных рецепторов) приводило к развитию тяжелых форм ГУС [82].

Недавно показано, что наличие полиморфизмов генов системы гемостаза ассоциировано с более тяжелым течением ГУС, что определяется не только количеством мутаций, но и «протромбогенным» потенциалом. Выраженность клинических проявлений ГУС определяется «протромбогенным генотипом» генов MTHFR C677T, ITGB3 C176T, FGBG455A и PAI-1 4G/5G 675 [83].

Таким образом, для реализации патологического процесса при ГУС необходима совокупность вышеописанных факторов. Поэтому на современном этапе невозможно точно предсказать вероятность развития ГУС у пациента с инфекцией EHEC. Однако существуют клинические признаки, при наличии которых вероятность манифестации синдрома повышается: возраст до 5 лет, продолжительность диареи более 3 дней, лейкоцитоз более $12x10^9$/л, повышение уровня С-реактивного белка и протеинурия [84, 85]. Показано, что риск развития ГУС увеличивается при использовании бактерицидных антибиотиков и антиперистальтических препаратов [86].

Клиническая картина

В течении ГУС выделяют продромальную фазу и период развернутой симптоматики. В продромальном периоде у 90–95% пациентов отмечается диарея, у 30–60% – рвота, абдоминальный синдром [87, 88]. В 70% случаев спустя 1–2 дня развивается гемоколит. R.C. Rahman et al. (2012) выявили связь гемоколита в продромальном периоде ГУС с более высоким уровнем летальности, большей продолжительностью анурии и частым развитием неврологической симптоматики [89]. Кроме того, по данным J.A.Ake et al. (2005), те-

чение ГУС было более благоприятным у 29 пациентов, которым проводилась парентеральная регидратация до манифестации триады ГУС [90]. Также A.Balestracci et al. (2012), на основании ретроспективного анализа 137 детей, определили, что дегидратация при госпитализации служит фактором риска необходимости диализной терапии в дальнейшем [91].

ГУС манифестирует через 2–14 дней (в среднем на 6-й день) от начала заболевания с ухудшения общего самочувствия, усиления вялости, снижения аппетита, появления резкой бледности и иктеричности кожного покрова, пастозности век и голеней [4]. Возможно появление петехиальной сыпи, экхимозов, носовых и желудочно-кишечных кровотечений. Классическая триада ГУС представлена микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и ОПП.

Микроангиопатический гемолиз возникает в результате механического повреждения эритроцитов при прохождении через тромбоцитарные тромбы в мелких сосудах. Уровень гемоглобина обычно ниже 80 г/л, в мазке периферической крови выявляется шизоцитоз 2–10%, в биохимическом анализе крови значимое повышение ЛДГ в основном за счет изоферментов $ЛДГ_1$ и $ЛДГ_2$. Отрицательные прямая и непрямая реакции Кумбса подтверждают неиммунный характер процесса. Гипербилирубинемия (за счет непрямого билирубина), свободный гемоглобин, снижение уровня гаптоглобина, ретикулоцитоз также являются неспецифическими индикаторами разрушения эритроцитов. Большинство пациентов (70%) нуждаются в трансфузиях эритроцитной массы [76]. Обращает на себя внимание отсутствие корреляции тяжести анемии и степени почечного повреждения.

Тромбоцитопения за счет потребления тромбоцитов в микроциркуляторном русле обычно умеренная, в пределах 50–70 $\times 10^9$/л. Повышаются расчетный объем тромбоцитов (MPV) и показатель гетерогенности тромбоцитов (PDW). Массивное внутрисосудистое потребление тромбоцитов может привести к развитию коагулопатии потребления и ДВС-синдрома в тяжелых случаях, вплоть до летального исхода. Степень тромбоцитопении также не зависит от тяжести поражения почек [77].

Гломерулярная ТМА приводит к развитию в 50–60% случаев олигоанурической ОПП, требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [92]. Как правило, на фоне энтеральных потерь анурия диагностируется поздно, что и объясняет частое развитие гипергидратации. При развитии неолигурической ОПП в мочевом осадке определяются протеинурия, макро/микрогематурия [93, 94].

Тромботическая микроангиопатия может затрагивать любые системы органов. Поэтому при ГУС очень важно проведение тщательного физикального обследования с целью ранней диагностики экстраренальных проявлений в виде поражения ЦНС, поджелудочной железы, сердца и др. [3].

У 25% пациентов при типичном ГУС выявляются те или иные признаки вовлечения ЦНС (вялость или психомоторное возбуждение, фокальные или генерализованные судороги, сопор, кома, корковая слепота, гемипарез, децеребрация с вовлечением ствола мозга). При этом в 75% случаях поражение ЦНС происходит в результате отека мозга, развивающимся на фоне гидроцефально-гипертензивного синдрома, гипертензии, в ряде случаев гипонатриемии. В патогенезе поражения ЦНС не исключается роль ТМА головного мозга, являющейся причиной гипоксического и геморрагического поражения. Артериальная гипертензия и коагулопатия потребления могут привести к геморрагическому инсульту [95]. При МРТ-визуализации можно увидеть повреждение различных областей головного мозга, но в большинстве случаев в области базальных ганглиев, таламуса и ствола [96]. Тяжелое поражение ЦНС ассоциировано с увеличением уровня летальности [77].

Артериальная гипертензия в остром периоде ГУС (встречается в 72% случаев) связана с гипергидратацией, отличается упорным течением и плохо поддается терапии. При восстановлении диуреза отмечается второй подъем артериального давления, обусловленный повышенной выработкой ренина [97].

Перегрузка объемом, электролитные нарушения, токсический миокардит при ОПП и кардиальная ТМА служат причиной сердечной недостаточности у пациентов в остром периоде ГУС. Клинически нарушения гемодинамики проявляются тахикардией, приглушением сердечных тонов, увеличением границ сердца, в ряде случаев развитием сердечной недостаточности. Маркером кардиальной ишемии является повышение уровня тропонина I [98].

В патологический процесс могут вовлекаться органы дыхания с развитием легочной недостаточности, вплоть до необходимости ИВЛ. ТМА сосудов малого круга кровообращения приводит к образованию альвеолярных шунтов, увеличе-

нию альвеолярного «мертвого пространства». В результате гипергидратации развивается интерстициальный отек легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта можно выявить гепатоспленомегалию. О вовлечении в патологический процесс печени (40%), помимо увеличения ее размеров, свидетельствует повышение уровня аминотрансфераз в биохимическом анализе крови. Нарушение ее функции также вносит свой вклад в прогрессирование коагулопатии при ГУС. В результате гемолиза у некоторых пациентов возможно развитие холелитиаза, чаще всего купирующегося на фоне приема препаратов урсодезоксихолиевой кислоты после разрешения ГУС [94]. В некоторых случаях требуется оперативное вмешательство из-за развития язвенного энтероколита с некрозом кишечной стенки [92]. В 2% случаев диагностируется поражение поджелудочной железы, в результате микротромбоза сосудов может привести к гибели альфа и бета-клеток с развитием экзо- и/или эндокринной недостаточности органа. Клинически при этом выявляется повышение уровня панкреатических ферментов в сыворотке крови, при УЗИ визуализируются диффузными изменениями или увеличением размеров поджелудочной железы. У 10% пациентов в остром периоде ГУС развивается нарушение толерантности к глюкозе [99,100].

Диагностика STEC-ГУС

Диагноз типичного ГУС устанавливается на основании характерных клинических и лабораторных данных. Одновременная внезапная презентация анемии с признаками неиммунного микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении и ОПН на фоне диареи свидетельствуют в пользу ГУС.

Следует отметить, что в 5–10% диарея в продромальном периоде STEC-ГУС отсутствует [101]. В таких случаях при возникновении триады ГУС необходимо исключать инфекцию другой локализации (например мочевой системы), вызванную шига-токсин-продуцирующей *E. coli* [77].

Для подтверждения этиологии заболевания проводится диагностика STEC-инфекции. Посев кала должен быть осуществлен с использованием селективной среды Сорбитол MacConkey агар, с помощью которой можно выделить исключительно колонии *E. coli* O157:H7, не ферментирующие сорбитол. Идентификации штаммов *non*-O157 STEC, также способных вызывать ГУС, в настоящее время возможны путем проведения иммуноферментного анализа (ИФА) или ПЦР кала с определением генов Stx1 и/или Stx2. CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США) рекомендует одновременное использование посева кала и ИФА/ПЦР, так как все больше случаев ГУС ассоциированы со штаммами *non*-O157 STEC [102].

Возможно определение IgM против Stx1, Stx2 и анти-LPS-антител, особенно при отрицательных анализах кала [103].

Следует учитывать, что результаты посева кала могут быть недостоверны, так как бактерия обнаруживается в кале в течение нескольких дней и даже при ее наличии не всегда выявляется в образцах фекалий. Согласно исследованию M. Bielaszewska et al. (2007), порядка 5% пациентов с ГУС выделяют Stx-негативные штаммы EHEC, потерявшие способность экспрессировать Stx в результате эксцизии Stx-бактериофага в течении инфекции [15]. Проведение антибактериальной терапии в продромальном периоде заболевания также может быть причиной отрицательных результатов анализов.

Очевидным преимуществом обладает возможность диагностики STEC-инфекции на ранних стадиях заболевания [104]. Это позволит предвидеть возможность тяжелых осложнений, своевременно инициировать терапию и тщательно мониторировать состояние пациента.

Дифференциальный диагноз при STEC-ГУС

При развитии STEC-ГУС необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими ТМА:

1. ДВС-синдром: удлинение протромбинового и актированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение фибриногена, V и VIII факторов. При ГУС этих изменений нет.

2. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП): активность ADAMTS13 < 10%.

3. АГУС: уровень C3-компонента комплемента (при аГУС часто снижен), факторов H и I, антитела к фактору H (выше нормы). При STEC-ГУС может наблюдаться незначительное снижение C3 в плазме.

4. *Pneumococcus*-ассоциированный ГУС: наличие пневмококковой тяжелой инфекции, положительные посевы крови, плеврального выпота или ликвора на *Streptococcus pneumonia;* положительная проба Кумбса (наличие Т-антигена на эритроцитах).

5. H1N1/грипп-ассоциированный ГУС: подтверждение этиологии (положительная ПЦР).

6. Врожденные нарушения метаболизма кобаламина (метил-малоновая ацидемия, ММА): повышение уровня метил-малоновой кислоты в кро-

ви и/или моче (тандемная масс-спектрометрия, аминокислотный анализ).

7. Вторичная ТМА: сопутствующая патология, использование лекарств, нетипичное начало.

Надо помнить, что сочетание тяжелой диареи и ОПП на фоне дегидратации может быть ошибочно расценено как ГУС. Именно отсутствие тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза при этом позволяет отличить тяжелое течение кишечной инфекции от ГУС [77]. Дифференциальный диагноз должен проводиться с другими состояниями, которые могут быть причиной ТМА.

Следует подчеркнуть, что при атипичном ГУС в настоящее время отсутствуют специфические лабораторные биомаркеры, подтверждающие заболевание. Характерным клиническим признаком является волнообразное течение процесса с повторным снижением уровня гемоглобина и общего числа тромбоцитов.

При неполном клинико-лабораторном симптомокомплексе ТМА с отсутствием снижения общего числа тромбоцитов, анемии или повреждения почек дифференциальный диагноз проводится с аутоиммунной гемолитической анемией, при которой прямая и непрямая проба Кумбса положительные. Также следует исключать синдром Фишера–Эванса, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру.

Лечение STEC-ГУС

Предотвратить развитие ГУС у 10–15% пациентов с диареей, вызванной ЕНЕС, в настоящее время невозможно. Поэтому профилактика ГУС должна быть направлена на снижение риска инфицирования ЕНЕС. Установлено, что почечная гипоперфузия при STEC-инфекции увеличивает риск олигоанурии, и поэтому инфузионая терапия может способствовать предотвращению ее появления [90, 91, 105].

В настоящее время не рекомендуется назначение антибактериальной терапии при подозрении на STEC-инфекцию. Имеются данные о повышении риска развития ГУС при назначении бактерицидных антибиотиков в периоде диареи, что объясняется высвобождением шига-токсина в большом количестве, и усугубляет эндотелиальную дисфункцию [106]. Бактериостатические антибиотики (азитромицин) способствуют снижению продолжительности выделения ЕНЕС [107]. При развитии ГУС парентеральное использование антибиотиков проводится при катетеризации центральных вен, имплантации перитонеального катетера и других оперативных вмешательствах.

В продромальном периоде противопоказано использование антиперистальтических препаратов, так как они увеличивают риск развития ГУС, а также вовлечение в патологический процесс ЦНС [108].

До настоящего времени не существует общепринятой схемы лечения ГУС с клинически доказанной эффективностью. В острую фазу проводятся поддерживающая терапия и коррекция специфических проявлений ГУС. При выраженном гемолизе требуются трансфузии эритроцитарной массы с целевым уровнем гемоглобина 80–90 г/л [12]. Поэтому в течение острого периода необходим тщательный контроль уровня гемоглобина и гематокрита в связи с возможностью повторных эпизодов гемолиза. Необходим тщательный контроль артериального давления, диуреза, респираторного статуса из-за высокого риска развития отека легких. Трансфузии тромбоконцентрата противопоказаны из-за массивного потребления клеток в тромбах микроциркуляторного русла, дальнейшее образование которых может привести к прогрессированию ишемии органов, в особенности ЦНС [109].

Очень важен контроль волемического статуса пациентов с ГУС. Рвота, снижение потребления жидкости, диарея могут привести к гиповолемии, в то время как гиперволемия ассоциирована с олиго- или анурией. У части больных инфузионная терапия может предотвратить почечную гипоперфузию, однако при первых признаках гипертензии или сердечно-легочной перегрузки инфузии должны быть ограничены. При развитии олигоанурии показаны ограничение жидкости и заместительная почечная терапия, в том числе с целью удаления жидкости, особенно при вовлечении сердечно-сосудистой и легочной систем. При восстановлении эуволемии назначение жидкости должно учитывать незаметные потери и диурез, вплоть до восстановления выделительной функции почек [77].

В условиях окклюзионного внутрисосудистого микротромбоза с целью коррекции развивающейся коагулопатии при ГУС широко используется плазмотерапия в виде трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП), а при тяжелом течении, неврологических симпотомах проводится плазмаферез (ПФ). Рандомизированные контролируемые исследования плазмотерапии у детей со STEC-ГУС отсутствуют, а имеющиеся данные противоречивы [110–112]. Однако, несмотря на отсутствие доказательной базы эффективности такого лечения, клинический опыт свидетельствует в пользу проведения этих процедур. Показано, что очищенный человеческий IgG ингибирует агрегацию тромбоцитов в остром периоде ГУС,

что может быть одним из аспектов эффективности плазмотерапии при этом синдроме. Общее число тромбоцитов и уровень ЛДГ являются наиболее показательными маркерами для мониторинга плазмотерапии. Однако точных клинических параметров, определяющих продолжительность плазмотерапии, до настоящего момента не существует, решение об окончании лечения остается эмпирическим.

Назначение антикоагулянтов при ГУС также считается необоснованным и ассоциированным с повышенным риском геморрагических осложнений [106]. При тяжелом течении ГУС с выраженной коагулопатией, вплоть до развития ДВС-синдрома, показано назначение низкомолекулярных гепаринов.

Экулизумаб в лечении STEC-ГУС

Экулизумаб – рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые нейтрализуют компонент комплемента C5, тем самым предотвращая формирование терминального комплекса C_{5b-9}. Назначение экулизумаба патогенетически может быть обосновано существующими доказательствами активации системы комплемента при ГУС, ассоциированном с EHEC [71, 113]. Следует отметить, что препарат может быть эффективен в ранние сроки развития синдрома, так как активация комплемента происходит в начале болезни [114].

Впервые при типичном ГУС экулизумаб был использован в 2011 г. во время эпидемии в Европе, вызванной *E.coli* O104:H4. Ретроспективный анализ показал отсутствие эффективности препарата по сравнению со стандартным лечением, однако, экулизумаб назначался в поздние сроки заболевания при отсутствии терапевтического эффекта плазмаобменов, в среднем на 11-е сутки от манифестации ГУС [115, 116].

Последние данные Y. Delmas et al. (2014) и L. Pape et al. (2015) свидетельствуют в пользу эффективности экулизумаба в отношении быстрого регресса неврологических симптомов при его назначении в ранние сроки заболевания – в течение нескольких часов от появления признаков поражения ЦНС [114, 117].

Таким образом, сведения, касающиеся эффективности экулизумаба при STEC-ГУС в клинической практике, ограничены и предварительны. Необходимы рандомизированные контролируемые испытания для разработки показаний и сроков введения препарата.

Перспективы в лечении STEC-ГУС

В последние годы появляется все больше новых экспериментальных вариантов терапии STEC-ГУС. Существуют эффективные вакцины, предназначенные для снижения колонизации STEC у крупного рогатого скота [118]. Разработка вакцин для человека в настоящее время считается финансово нецелесообразной.

J.M. Ritchie et al. (2011) предложили использование пиоцинов, бактерицидных веществ, продуцируемых штаммами Pseudomonas aeruginosa. Исследования на биологических моделях *in vivo* продемонстрировали снижение интестинальной колонизации и бактериовыделения. Однако такая терапия может быть эффективна только в периоде диареи [119]. Предполагается возможность использования различных типов нейтрализации Stx. Пероральный шига-токсин-связывающий препарат «Synsorb-Pk», как показало плацебо-контролируемое рандомизированное исследование H. Trachtman et al. (2003), оказался неэффективным у детей с ГУС [120]. Потенциально эффективным методом лечения представляются гуманизированные моноклональные антитела к Stx2, в настоящее время проходящие клинические испытания [121, 122].

Для проведения клинических исследований утверждаются вещества, имитирующие рецепторы Stx и ингибиторы ферментативной активности Stx [123,124]. K. Sandvig et al. (2009) разрабатывают вариант воздействия на Stx в почках через небольшие молекулы, способные проходить через клетку и ингибировать Stx [125]. D.M. Jandhyala et al. (2008) предлагают в качестве мишени для терапевтическго вмешательства использовать клеточные сигнальные реакции [126]. Действенным методом может быть использование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, Vascular endothelial growth factor), который является активатором ангиогенеза [127].

Изменение подходов к лечению STEC-ГУС могло бы повлиять на появление биомаркеров, специфичных для этого заболевания [128].

Прогноз STEC-ГУС

За последние десятилетия благодаря своевременной ЗПТ исход ГУС значительно улучшился. Без применения диализа погибали до 90–95% пациентов. К неблагоприятным прогностическим факторами относят потребность в диализе более 5 дней, длительность олигоанурии более 10 дней, высокий лейкоцитоз ($> 20 \times 10^9$/л) [94]. По данным C.S. Wong et al. (2012), не выявлено связи степени артериальной гипертензии, наличия неврологической симптоматики, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, выраженности анемии и тромбоцитопении с неблагоприятным

исходом ГУС [86]. По данным J.M.Spinale et al. (2013), системные проявления в остром периоде тяжелого течения ГУС могут привести к различным отдаленным последствиям в виде нарушения функции органов-мишеней [129].

В настоящее время летальность при ГУС достигает 1–5%, в основном в результате поражения ЦНС или синдрома полиорганной недостаточности [94]. В 2011 г. во время эпидемии типичного ГУС в Европе, вызванной *E.coli* O104:H4, летальность составила 1,1% [130,131].

В остром периоде ГУС гематологические нарушения купируются в течение 1–2 нед, ОПН разрешается в более поздние сроки. В 60–70% случаев функция почек после перенесенного синдрома полностью восстанавливается, и сроки восстановления зависят от продолжительности анурии. Так, при легкой и среднетяжелой формах ГУС этот период составляет порядка 2 лет, при тяжелых формах он продлевается до 4–6 лет [97]. У 25% детей отмечаются снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 70–80 мл/мин, гипертензия или протеинурия. Снижение функции почек после перенесенного ГУС связано с гиперфильтрацией и прогрессирующим склерозом гломерул, которые не были вовлечены в патологический процесс в остром периоде, что подтверждается сокращением почечного функционального резерва [132]. Снижение СКФ менее 80 мл/мин происходит у 9–18% пациентов за 5-летний период наблюдения после острого эпизода ГУС. В 2–5% случаев через 5–15 лет развивается тПН. Протеинурия/микроальбуминурия выявляется у 20–40% пациентов после перенесенного STEC-ГУС.

Артериальная гипертензия может персистировать у 5–15% пациентов непосредственно после перенесенного эпизода ГУС или развиваться позже на фоне ухудшения функции почек. Артериальная гипертензия в периоде восстановления функции почек ведет к повышению внутриклубочкового давления, гиперфильтрации и подавлению работы ренин-ангиотензиновой системы. Эффективность использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов с целью нефропротекции и снижения протеинурии у пациентов после перенесенного ГУС доказана [133]. В катамнезе от 9 до 15 лет отмечены нормализация АД, снижение протеинурии, улучшение СКФ [134, 135].

По данным North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS), трансплантация почек и диализ у детей ассоциированы с перенесенным ГУС в 2,6 и 3,1% соответственно. Однако, по данным регистра, не уточняется тип ГУС [NAPRTCS:2010 Annual Report, Rockville, MD, EMMES, 2010. http://web.emmes.com/study/ped/announce.htm. Accessed on 14 September 2012]. STEC- ГУС в трансплантате рецидивирует крайне редко, и выживаемость трансплантата аналогична таковой у пациентов с другими причинами ХПН [136].

Заключение

STEC- ГУС – наиболее распространенная форма ТМА и основная причина ОПП у детей до 5 лет. Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов реализации патологического процесса при ГУС, терапия острого периода остается в основном поддерживающей. До настоящего времени не существует патогенетического лечения с доказанным влиянием на исход заболевания. Все больше данных свидетельствуют в пользу мультифакториальной природы STEC-ГУС, и предотвращение реализации синдрома у того или иного пациента с развившейся EHEC-инфекцией, по крайней мере в ближайшее время, вряд ли возможно. Имеющиеся данные позволяют предположить, что улучшить исход ГУС, особенно у пациентов с неврологическими симптомами, возможно при использовании ингибиторов системы комплемента (экулизумаб). Для подтверждения эффективности такой терапии необходимы проспективные исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Karmali MA, Petric M, Lim C et al. Escherichia coli cytotoxin, haemolytic-uraemic syndrome, and haemorrhagic colitis. Lancet. 1983; 3;2(8362):1299-1300

2. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. Nat Rev Nephrol. 2012; 8(11): 622-633

3. Scheiring J, Andreoli ShP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS) Pediatr Nephrol. 2008; 23: 1749–1760

4. Johnson S, Taylor CM. What's new in hemolytic uremic syndrome. Eur J Pediatr. 2008. 167: 965-971

5. Besbas N, Karpman D, Landau D. et al A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. Kidney International. 2006. 70: 423–431

6. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G. et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2016;31(1):15-39

7. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. Am J Kidney Dis. 2004; 43: 976–982

8. Sonntag AK, Prager R. et al. Phenotypic and genotypic analyses of enterohemorrhagic Escherichia coli O145 strains from patients in Germany. J Clin Microbiol. 2004; 42: 954–962

9. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidney International. 2001. 60: 831-846

10. Loirat C, Taylor CM. Hemolytic Uremic Syndromes. In: Pediatric Nephrology, 4th ed, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore 2004:887

11. Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM. et al. Childhood hemolytic uremic syndrome United Kingdom and Ireland Emerg Infect Dis. 2005; 11: 590–596

12. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2005;365:1073–1086

13. Molbak K, Mead PS, Griffin PM. Antimicrobial therapy in patients with Escherichia coli O157:H7 infection. JAMA. 2002; 288(8):1014-1016

14. Gerber A, Karch H et al. Clinical Course and the Role of Shiga Toxin Producing Escherichia coli infection in the haemolytic uraemic syndrome in pediatric patients, 1997–2000 in Germany and Austria: a prospective study. J Infect Dis. 2002; 186:493–500

15. Bielaszewska M, Kock R, Friedrich AW. Shiga Toxin-Mediated Hemolytic Uremic Syndrome: Time to Change the Diagnostic Paradigm? PLoS ONE. 2007. 10. e1024

16. Mellmann A, Bielaszewska M et al. Enterohemorrhagic Escherichia coli in human infection: in vivo evolution of a bacterial pathogen. Clin Infect Dis. 2005; 41:785–792

17. Zimmerhackl LB, Rosales A. et al. Enterohemorrhagic Escherichia coli O26:H11-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Bacteriology and Clinical Presentation. Semin Thromb Hemost. 2010; 36(6): 586-593

18. Zhang W, Mellmann A et al. Structural and functional differences between disease-associated genes of enterohaemorrhagic Escherichia coli O111. Int J Med Microbiol. 2007; 297: 17–26

19. Vaillant V, Espié E, de Valk H et al. Undercooked ground beef and person-to-person transmission as major risk factors for sporadic hemolytic uremic syndrome related to Shiga-toxin producing Escherchia coli infections in children in France. Pediatr Infect Dis J 2009; 28:650

20. Friedrich Alexander W, Zhang W, Bielaszewska M et al. Prevalence, virulence profiles, and clinical significance of Shiga toxin negative variants of enterohemorrhagic Escherichia coli O157 Infection in Humans. Clinical Infectious Diseases 2007; 45:39-45

21. Butler T. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2012; 106(7):395-399

22. Taylor CM. Enterohaemorrhagic Escherichia coli and Shigella dysenteriae type 1-induced haemolytic uraemic syndrome. Pediatr Nephrol. 2008; 23:1425–1431

23. Mbonu CC, Davison DL, El-Jazzar KM et al. Clostridium difficile colitis associated with hemolytic-uremic syndrome. Am J Kidney Dis. 2003; 41(5):14

24. Ruggenenti P, Remuzzi GE coli O104:H4 German outbreak: a missed opportunity» Piero Ruggenenti and Giuseppe Remuzzi. Nat. Rev. Nephrol. 2012. 8, 558–560

25. Scheutz F et al. Characteristics of the enteroaggregative Shiga toxin/verotoxin-producing Escherichia coli O104:H4 strain causing the outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, May to June 2011. Euro. Surveill. 2011; 16:198-89

26. Dundas S et al. The central Scotland Escherichia coli O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. Clin. Infect. Dis. 2001; 33: 923–931

27. Fukushima H. et al. Clinical experiences in Sakai City Hospital during the massive outbreak of enterohemorrhagic Escherichia coli O157 infections in Sakai City, 1996. Pediatr. Int. 1999; 41: 213–217

28. Trofa AF, Ueno-Olsen H, Oiwa R, Yoshikawa M. Dr. Kiyoshi Shiga: discoverer of the dysentery bacillus. Clin Infect Dis. 1999. 29:1303–1306

29. Conradi H. Uber Iosliche, durch asptische Autolyse erhaltene Giftstoffe vonRuhr- und Typhus-Bazillen. Dtsch Med Wochenschr 1903; 29:26–28

30. Bridgwater FA, Morgan RS, Rowson KE, Wright GP. The neurotoxin of Shigella shigae: morphological and functional lesions produced in the central nervous system of rabbits. Br J Exp Pathol. 1955; 36(5):447-453

31. Konowalchuk J, Speirs JI, Stavric S. Vero response to a cytotoxin of Escherichia coli. Infect Immun. 1977;18(3):775-779

32. Konowalchuk J, Dickie N, Stavric S, Speirs JI. Properties of an Escherichia coli cytotoxin. Infect Immun. 1978 May;20(2):575-577

33. van Setten PA, Monnens LA, Verstraten RG et al. Effects of verocytotoxin-1 on nonadherent human monocytes: binding characteristics, protein synthesis, and induction of cytokine release. Blood. 1996;88:174–183

34. O'Brien AD, LaVeck GD. Purification and characterization of a Shigella dysenteriae 1-like toxin produced by Escherichia coli. Infect Immun. 1983; 40:675–683

35. O'Brien AO, Lively TA, Chen ME et al. Escherichia coli O157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a Shigella dysenteriae 1 (SHIGA) like cytotoxin. Lancet. 1983; 26 (1):702

36. Scheutz F, Teel LD, Beutin L et al. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. J Clin Microbiol 2012. 50:2951–2963

37. Eklund M, Leino K, Siitonen A. Clinical Escherichia coli strains carrying stx genes: stx variants and stx-positive virulence profiles. J Clin Microbiol. 2002; 40(12):4585-4593

38. Persson S1, Olsen KE, Ethelberg S, Scheutz F. Subtyping method for Escherichia coli shiga toxin (verocytotoxin) 2 variants and correlations to clinical manifestations. J Clin Microbiol. 2007;45(6):2020-2024

39. Fraser ME, Cherney MM, Marcato P et al. Binding of adenine to Stx2, the protein toxin from Escherichia coli O157:H7. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun 2006; 62:627–630

40. Bertin Y, Boukhors K, Pradel N et al. Stx2 subtyping of Shiga toxin-producing Escherichia coli isolated from cattle in France: detection of a new Stx2 subtype and correlation with additional virulence factors. J Clin Microbiol. 2001: 3060–3065

41. Beutin L, Miko A, Krause G et al. Identification of human-pathogenic strains of Shiga toxin-producing Escherichia coli from food by combination of serotyping and molecular typing of Shiga toxin genes. Appl Environ Microbiol. 2007. 73: 4769–4775

42. Brett KN, Ramachandram V, Hornitzky MA et al. Stx1c is the most common Shiga toxin 1 subtype among in Shiga toxin producing Escherichia coli 491 isolates from sheep but not among isolates from cattle. J Clin Microbiol. 2003; 41: 926–936

43. Gobius KS, Higgs GM, Desmarchelier PM. Presence of activatable Shiga toxin genotype (stx2d) in Shiga toxigenic Escherichia coli from livestock sources. J Clin Microbiol. 2003; 41:3777–3783

44. Krüger A, Lucchesi PA. Verotoxins in bovine and meat verotoxin-producing Escherichia coli isolates: type, number of variants, and relationship to cytotoxicity. Appl Environ Microbiol. 2011; 77:73–79

45. Linggood MA, Thompson JM. Verotoxin production among porcine strains of Escherichia coli and its association with edema disease. J Med Microbiol. 1987; 25: 359–362

46. Schmidt H, Scheef J, Morabito S et al. A new shiga toxin 2 variant (Stx2f) from Escherichia coli isolated from pigeons. Appl. Environ Microbiol. 2000; 66, 1205–1208

47. Friesema I, van der Zwaluw K, Schuurman T et al. Emergence of Escherichia coli encoding Shiga toxin 2f in human Shiga toxin- producing E. coli (STEC) infections in the Netherlands, January 2008 to December 2011. Euro Surveill. 2014; 19 (17): 26-32

48. Shimizu H, Field RA, Homans SW, Donohue-Rolfe A. Solution structure of the complex between the B-subunit homopentamer of verotoxin VT-1 from Escherichia coli and the trisaccharide moiety of globotriaosylceramide. Biochemistry. 1998;37: 11078–11082

49. Ling H, Boodhoo A, Hazes B et al. Structure of the Shiga-like toxin I B-pentamer complexed with an analogue of its receptor Gb3. Biochemistry. 1998;37:1777–1788

50. Sandvig K, Garred O, Prydz K et al. Retrograde transport of endocytosed Shiga toxin to the endoplasmic reticulum. Nature. 1992; 6;358(6386):510-512

51. Endo Y, Tsurugi K, Yutsudo T et al. Site of action of a Vero toxin (VT2) from Escherichia coli O157:H7 and of Shiga toxin on eukaryotic ribosomes. RNA N-glycosidase activity of the toxins. Eur J Biochem. 1988; 15;171(1-2):45-50

52. Fraser ME, Cherney MM, Marcato P et al. Binding of adenine to Stx2, the protein toxin from Escherichia coli O157:H7. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun 2006; 62:627–630

53. Bielaszewska M, Karch H. Consequences of enterohaemorrhagic Escherichia coli infection for the vascular endothelium. Thromb Haemost. 2005;94:312–318

54. Muthing J, Schweppe CH, Karch H, Friedrich AW. Shiga toxins, glycosphingolipid diversity, and endothelial cell injury. Thromb Haemost. 2009;101:252–264

55. Richardson SE, Karmali MA, Becker LE, Smith CR. The histopathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verocytotoxin-producing Escherichia coli infections. Hum Pathol. 1988;19:1102–1108

56. Bitzan M, Richardson S, Huang C et al. Evidence that verotoxins (Shiga-like toxins) from Escherichia coli bind to P blood group antigens of human erythrocytes in vitro. Infect Immun. 1994;62:3337–3347

57. Cooling LL, Walker KE, Gille T, Koerner TA. Shiga toxin binds human platelets via globotriaosylceramide (Pk antigen) and a novel platelet glycosphingolipid. Infect Immun. 1998;66:4355–4366

58. Ghosh SA, Polanowska-Grabowska RK, Fujii J et al. Shiga toxin binds to activated platelets. J Thromb Haemost. 2004;2:499–506

59. Karpman D, Papadopoulou D, Nilsson K et al. Platelet activation by Shiga toxin and circulatory factors as a pathogenetic mechanism in the hemolytic uremic syndrome. Blood. 2001;97:3100–3108

60. 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

61. Te Loo DM, van Hinsbergh VW, van den Heuvel LP, Monnens LA. Detection of verocytotoxin bound to circulating polymorphonuclear leukocytes of patients with hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2001;12:800–806

62. Louise CB, Obrig TG. Shiga toxin-associated hemolytic-uremic syndrome: combined cytotoxic effects of Shiga toxin, interleukin-1 beta, and tumor necrosis factor alpha on human vascular endothelial cells in vitro. Infect Immun. 1991;59:4173–4179

63. van de Kar NC, Monnens LA, Karmali MA, van Hinsbergh VW. Tumor necrosis factor and interleukin-1 induce expression of the verocytotoxin receptor globotriaosylceramide on human endothelial cells: implications for the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome. Blood. 1992;80:2755–2764

64. Stahl AL, Sartz L, Nelsson A et al. Shiga toxin and lipopolysaccharide induce platelet-leukocyte aggregates and tissue factor release, a thrombotic mechanism in hemolytic uremic syndrome. PLoS One. 2009;4:e6990

65. Iordanov MS, Pribnow D, Magun JL et al. Ribotoxic stress response: activation of the stress-activated protein kinase JNK1 by inhibitors of the peptidyl transferase reaction and by sequence-specific RNA damage to the alpha-sarcin/ricin loop in the 28S rRNA. Mol Cell Biol. 1997;17:3373–3381

66. Tesh VL. Activation of cell stress response pathways by Shiga toxins. Cell Microbiol. 2012;14:1–9

67. Tesh VL. Induction of apoptosis by Shiga toxins. Future Microbiol. 2010.5, 431–453

68. Zoja C, Buelli S, Morigi M. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction. Pediatr Nephrol. 2010; 25(11):2231-2240

69. Thurman JM, Marians R, Emlen W et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(12):1920-1924

70. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. J Immunol. 2011;187:172-180

71. Orth D, Khan AB, Naim A et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. J Immunol 2009; 182:6394

72. Ehrlenbach S, Rosales A et al. Shiga Toxin 2 Reduces Complement Inhibitor CD59 Expression on Human Renal Tubular Epithelial and Glomerular Endothelial Cells. Infection and Immunity. 2013; 81(8): 2678–2680

73. Arvidsson I, Ståhl AL et al. Shiga toxin-induced complement-mediated hemolysis and release of complement-coated red blood cell-derived microvesicles in hemolytic uremic syndrome. J Immunol. 2015; 1, 194(5): 2309-2318

74. Stahl AL, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic Escherichia coli-induced hemolytic uremic syndrome. Blood. 2011;117:5503–5513

75. Locatelli M, Buelli S, Pezzotta A et al. Shiga Toxin Promotes Podocyte Injury in Experimental Hemolytic Uremic Syndrome via Activation of the Alternative Pathway of Complement. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2014;25(8):1786-1798

76. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL et al. The risk of haemolytic uraemic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. N Eng J Med. 2000; 342:1930–1936

77. Niaudet P. Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children , Up To Date, 2015

78. Caillaud C, Zaloszyc A et al. CFH gene mutation in a case of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS). Pediatr Nephrol. 2016; 23;31(1):157-161

79. Fang CJ, Fremeaux-Bacchi V, Liszewski MK et al. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis, and the HELLP syndrome. Blood 2008;111:624-632

80. Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of shiga toxin-producing Escherichia coli infections. Clin Microbiol Rev. 1998; 11:450–479

81. Taranta A, Gianviti A. Genetic risk factors in typical haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 1851–1857

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

83. Эмирова ХМ, Попа АВ, Козловская НЛ и соавт. Наследственная тромбофилия как фактор риска тяжелого течения гемолитико-уремического синдрома у детей. Педиатрия 2014 (2): 11-19 [EHmirova HM, Popa AV, Kozlovskaya NL i soavt. Nasledstvennaya trombofiliya kak faktor riska tyazhelogo techeniya gemolitiko-uremicheskogo sindroma u detej. Pediatriya, 2014 (2): 11-19]

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

85. Tserenpuntsag B, Chang H-G et al. Hemolytic Uremic Syndrome Risk and Escherichia coli O157:H7. Emerging Infectious Diseases. 2005; 11 (12): 1955-1957

86. Wong CS, Mooney JC. et al. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with Escherichia coli O157:H7: a multivariable analysis. Clin Infect Dis. 2012; 55(1):33-41

87. Nestoridi E, Kushak RI, Duguerre D et al.Up-regulation of tissue factor activity on human proximal tubular epithelial cells in response to Shiga toxin. Kidney Int. 2005; 67(6):2254-2266

88. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005; 16:1035-1050

89. Rahman RC, Cobenas CJ, Drut R et al. Hemorragic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: Retrospective analysis of 54 children. Pediat Nephrol 2012; 27:229-233

90. Ake JA, Jelacic S, Ciol MAWatkins SL et al. Relative nephroprotection during Escherichia coli O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. Pediatrics. 2005; 115: 673–680

91. Balestracci A, Martin SM, Toledo I et al. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. Pediatr Nephrol 2012; 27:1407

92. Зверев ДВ, Теблоева ЛТ. Почечная недостаточность. В: Таболина ВА, Бельмер СВ, Османов ИМ., ред. Нефрология детского возраста. Медпрактика, М., 2005; 539-580 [Zverev DV, Tebloeva LT. Pochechnaya nedostatochnost'. V: Tabolina VA, Bel'mer SV, Osmanov IM., red. Nefrologiya detskogo vozrasta. Medpraktika, M., 2005; 539-580]

93. Зверев ДВ, Макулова АИ, Лифшиц ВИ и др. Выбор метода заместительной почечной терапии при острой почечной

недостаточности у детей. Педиатрия 2007; 86(6):45-51 [Zverev DV, Makulova AI, Lifshic VI, EHmirova HM, Zajceva OV, Hohlov ES, Abaseeva TYU. Vybor metoda zamestitel'noj pochechnoj terapii pri ostroj pochechnoj nedostatochnosti u detej. Pediatriya 2007; 86(6):45-51]

94. Лойманн Э, Цыгин АН, Саркисян АА Детская нефрология: практическое руководство. ЛигТерра, М., 2010; 184-193 [Lojmann EH, Cygin AN, Sarkisyan AA Detskaya nefrologiya: prakticheskoe rukovodstvo. LigTerra, M., 2010; 184-193]

95. Nathanson S, Kwon Th. Acute Neurological Involvement in Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:1218–1228

96. Paton AW, Paton JC. Enterobacter cloacae producing a Shiga-like toxin II-related cytotoxin associated with a case of hemolytic-uremic syndrome. J Clin Microbiol. 1996;34(2):463-465

97. Garg AX, Suri RS, Barrowman N et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. JAMA. 2003; 290: 1360–1370

98. Askiti V, Hendrickson K, Fish AJ et al. Troponin I levels in a hemolytic uremic syndrome patient with severe cardiac failure. Pediatr Nephrol 2004; 19:345

99. de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Baudoin V et al. Gastrointestinal complications of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. Eur J Pediatr Surg 2007; 17:328

100. Suri RS, Mahon JL, Clark WF et al. Relationship between Esherichia coli O157:H7 and diabetes mellitus. Kidney Int Suppl. 2009. 112:44-46

101. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 1998; 9:1126-1133

102. Hermos CR, Janineh M. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* in Children: Diagnosis and Clinical Manifestations of O157:H7 and Non-O157:H7 Infection. Journal of clinical microbiology. 2011. 49(3):955–959

103. Romina J. Ferna´ndez-Brando, Leticia V. Bentancor et al. Antibody Response to Shiga Toxins in Argentinean Children with Enteropathic Hemolytic Uremic Syndrome at Acute and Long-Term Follow-Up Periods. PLoS ONE. 2011; 6, 4. – e19136

104. Bielaszewska M, Dobrindt U, Gärtner J et al. Aspects of genome plasticity in pathogenic Escherichia coli. Int J Med Microbiol 2007;297:625-39

105. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J et al. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165:884

106. Niaudet P. Treatment and prognosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. Up to Date, 2015

107. Nitschke M, Sayk F, Härtel C et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative Escherichia coli O104:H4. JAMA 2012; 307:1046

108. Bell BP, Griffin PM, Lozano P et al. Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of Escherichia coli O157:H7 infections. Pediatrics 1997; 100:E12

109. Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome, pathogenesis, treatment, and outcome. Curr Opin Paediatr, 2005; 17:200–204

110. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N et al. Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol 1988; 2:279

111. Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A et al. Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: results of a multicenter controlled trial. J Pediatr 1988; 112:284

112. Slavicek J, Puretić Z, Novak M et al. The role of plasma exchange in the treatment of severe forms of hemolytic-uremic syndrome in childhood. Artif Organs 1995; 19:506

113. Poolpol K., Orth-Höller D et al. Interaction of Shiga toxin 2 with complement regulators of the factor H protein family. Mol Immunol. 2014 Mar;58(1):77-84

114. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B et al. Outbreak of Escherichia coli O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. Nephrol Dial Transplant 2014; 29:565

115. Kemper MJ. Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by E. coli O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. Pediatr Nephrol 2012; 27:161

116. Menne J, Nitschke M, Stingele R et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. BMJ 2012; 345:e4565

117. Pape L, Hartmann H, Bange FC et al. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. Medicine (Baltimore) 2015; 94:e1000

118. McNeilly TN, Mitchell MC et al. Immunization of cattle with a combination of purified intimin-531, EspA and Tir significantly reduces shedding of Escherichia coli O157:H7 following oral challenge. Vaccine. 2010;28:1422–1428

119. Ritchie JM,Greenwich JL et al. An Escherichiacoli O157-specificengi- neeredpyocinpreventsandamelio- ratesinfectionby E. coli O157, H7 in ananimalmodelofdiarrhealdis- ease. Antimicrob. AgentsChemother. 2011; 55, 5469–5474

120. Trachtman H, Cnaan A, Christen E et al. Effect of an oral Shiga toxin-binding agent on diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290:1337

121. Lopez EL, Contrini MM et al. Safety and pharmacokinetics of urtoxazumab, a humanized monoclonal antibody, against Shiga-like toxin 2 in healthy adults and in pediatric patients infected with Shiga-like toxin-producing Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:239–243

122. Smith MJ, Teel LD et al. Development of a hybrid Shiga holotoxoid vaccine to elicit heterologous protection against Shiga toxins types 1 and 2. Vaccine. 2006b;24:4122–4129

123. Wahome PG, Bai Y et al. Identification of small-molecule inhibitors of ricin and shiga toxin using a cell-based high-throughput screen.Toxicon. 2010;56:526–534

124. Watanabe-Takahashi M, Sato T et al. An orally applicable Shiga toxin neutralizer functions in the intestine to inhibit the intracellular transport of the toxin. Infect Immun. 2010;78:177–183

125. Sandvig K, Bergan J. et al. Endocytosis and retrograde transport of Shiga toxin. Toxicon: 2009

126. Jandhyala DM, Ahluwalia A. et al. a MAP3Kinase that transduces Shiga toxin- and ricin-induced proinflammatory cytokine expression. Cell Microbiol. 2008;10:1468–1477

127. Ohara S, Kawasaki Y et al. Role of vascular endothelial growth factor and angiopoietin 1 in renal injury in hemolytic uremic syndrome. Am J Nephrol. 2012;36(6):516-523

128. Obrig TG, Karpman D. Shiga Toxin Pathogenesis: Kidney Complications and Renal Failure. Curr Top Microbiol Immunol. 2012 ; 357: 105–136

129. Spinale JM, Ruebner RL et al. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. Curr Opin Pediatr. 2013;25(2):203-208

130. Loos S, Ahlenstiel Th, Krany B, Markus JK 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

131. Magnus T, Röther J, Simova O et al. Neurological syndrome in adults during the 2011 northern German E. coli serotype O104:H4 outbreak. Brain. 2012;135(6):1850-1859

132. Tufro A, Arrizurieta EE, Repeto H. Renal functional reserve in children with a previous episode of hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 1991; 5:184-188

133. Caletti MG, Missoni M, Vezzani C. Effect of diet, enalapril, or losartan in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome nephropathy. Pediatr Nephrol 2001. 26:1247-1254

134. De Petris L, Gianviti A, Giordano U et al. Blood pressure in the long-term follow-up of children with haemolytic uraemic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19:1241–1244

135. Van Dyck M, Proesmans W. Renoprotection by ACE ingibitors after severe hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2003; 18: 688-690

136. Ferraris JR, Ramirez JA, Ruiz S et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Absence of recurrence after renal transplantation. Pediatr Nephrol 2002. 17: 809-814

Сведения об авторах:
Доцент Эмирова Хадижа Мартовна, канд.мед.наук
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии. Тел.: 8(926)605-15-31, e-mail: kh.emirova@outlook.com
Associate professor Khadizha Emirova MD, PhD
127473 Russia, Moscow, Delegatskaya st. 20, build 1 Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, Russian Federal Health Agency, Department of Pediatrics, Phone: 8(926)605-15-31, e-mail: kh.emirova@outlook.com

Толстова Евгения Михайловна
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, старший лаборант. Тел.: 8(926)810-63-59, e-mail: tepec@yandex.ru
Evgeniya M. Tolstova,
127473, Russia, Moscow, Delegatskaya st. 20, build 1 Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, Russian Federal Health Agency, Department of Pediatrics, senior assistant Phone: 8(926)810-63-59, e-mail: tepec@yandex.ru

Каган Михаил Юдович
460006, Россия, г. Оренбург, ул. Рыбаковская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная детская клиническая больница» г. Оренбурга, гастронефрологическое отделение, нефролог. Тел.: 8(987)783-51-59, e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com
Mikhail Yu. Kagan M.D.,
460006, Russia, Orenburg Ribakovskaya street 3, Orenburg regional children's hospital, nephrologist Phone: 8(987)783-51-59, e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Орлова Ольга Михайловна
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, старший лаборант. Тел.: 8(926)494-63-73, e-mail: olmigor@yandex.ru.
Olga M. Orlova,
127473 Russia, Moscow, Delegatskaya st. 20, build 1 Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, Russian Federal Health Agency, Department of Pediatrics, senior assistant Phone: 8(926)494-63-73, e-mail: olmigor@yandex.ru.

Абасеева Татьяна Юрьевна, канд. мед.наук
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», отделение детского диализа и гемокоррекции, старший научный сотрудник. Тел.: 8(903)255-50-63, e-mail: tatyanaab@mail.ru
Tatiana Abaseeva, MD, PhD,
129110, Russia, Moscow, Shchepkina st. 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F.Vladimirskiy. Department of the Children's Dialysis and Hemocorrection, senior researcher Phone: 8(903)255-50-63, e-mail: tatyanaab@mail.ru.

Панкратенко Татьяна Евгеньевна, канд.мед.наук
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», руководитель отделения детского диализа и гемокоррекции. Тел.: 8(903)628-59-82, e-mail: tatiana2103@inbox.ru
Tatiana E. Pancratenko MD, PhD,
129110, Russia, Moscow, Shchepkina st. 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F.Vladimirskiy. Department of the Children's Dialysis and Hemocorrection, head. Phone: 8(903)628-59-82, e-mail: tatiana2103@inbox.ru

Шпикалова Ирина Юрьевна, канд.мед.наук
107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3. Детская городская клиническая больница святого Владимира, отделение гемодиализа и гравитацинной хирургии крови, врач-анестезиолог-реаниматолог. Тел.: 8(916)767-22-83, e-mail: ikucherova@yandex.ru
Irina Yu. Shpikalova MD, PhD,
107014 Russia, Moscow, Rubcovsko-Dvortsovays st. 1/3, St. Vladimir's Clinical Children Hospital, Department of Dialysis and Blood Gravitational Surgery, intensivist Phone: 8(916)767-22-83, e-mail: ikucherova@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 26.07.2015 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.