

© С.В. Байко, 2021

УДК 616.63-008.6-036.22 : 579.842.15-099.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-36-42

С.В. Байко\*

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С ШИГА-ТОКСИНОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1-я кафедра детских болезней, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

### РЕФЕРАТ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС), ассоциированный с шига-токсином *E. coli* (STEC), относится к наиболее частым причинам острого почечного повреждения у детей раннего возраста. Доля STEC-ГУС среди всех вариантов ГУС составляет до 90 %. Не все STEC являются патогенными для человека, а те, которые вызывают заболевание (геморрагический колит, ГУС), относятся к энтерогеморрагическим *E. coli* (EHEC). К основным патогенам, вызывающим STEC-ГУС, относится серотип *E. coli* O157:H7, реже серотипы O26, O80, O103, O121, O145. EHEC присутствуют в виде нормальной микрофлоры у крупного рогатого скота, но также может обнаруживаться у коз, овец, свиней, цыплят, собак, крыс. Заражение может произойти при употреблении недостаточно термически обработанного говяжьего фарша, непастеризованного молока, воды, включая водопроводную и из открытых водоемов и бассейнов, от инфицированного человека и при посещении ферм, зоопарков. Эпидемиологический анамнез должен тщательно оцениваться у каждого пациента с ГУС, учитывая ежегодные вспышки данного заболевания в различных регионах мира. В последние годы активно обсуждается вопрос о переносе шига-токсина (Stx) из кишечника в кровь и из крови к органам-мишеням в виде микровезикул, стенкой которых является наружная оболочка *E. coli* и клеток крови. Это позволяет Stx избежать ответа иммунной системы человека. В статье подробно изложены механизмы заражения и экспрессии генов патогенности EHEC, описано влияние Stx на эндотелиальные клетки, экспрессию молекул адгезии и воспалительных хемокинов, активацию альтернативного пути комплемента, которые обуславливают развитие ГУС.

**Ключевые слова:** гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсином *E. coli*, STEC-ГУС, эпидемиология, патофизиология

S.V. Baiko\*

## EPIDEMIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH SHIGA TOXIN (LITERATURE REVIEW)

1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

### ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) associated with shiga toxin *E. coli* (STEC) is one of the most common causes of acute kidney injury in young children. The share of STEC-HUS among all HUS variants is up to 90%. Not all STECs are pathogenic to humans, and those that cause disease (hemorrhagic colitis, HUS) are referred to as enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC). The main pathogens causing STEC-HUS include the serotype *E. coli* O157: H7, less often serotypes O26, O80, O103, O121, O145. EHEC exist as normal microbiota in cattle, but can also be found in goats, sheep, pigs, chickens, dogs, and rats. Infection can occur when using undercooked ground beef, unpasteurized milk, water, including tap water and from open ponds and pools, from an infected person and when visiting farms and zoos. The epidemiological history should be carefully assessed in each patient with HUS, taking into account the annual outbreaks of this disease in different regions of the world. In recent years actively discussed the issue of the transfer of shiga toxin (Stx) from the intestine to the blood and from the blood to target organs in the form of microvesicles, the wall of which is the outer shell of *E. coli* and blood cells. This allows Stx to escape the response of the human immune system. The article describes in detail the mechanisms of infection and expression of pathogenic genes of EHEC, the effect of Stx on endothelial cells, on expression of adhesion molecules and inflammatory chemokines, activation of the alternative complement pathway, which determine the development of HUS.

**Keywords:** hemolytic uremic syndrome associated with shiga toxin *E. coli*, STEC-HUS, epidemiology, pathophysiology

Для цитирования: Байко С.В. Эпидемиология и патофизиология гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с шига-токсином (обзор литературы). *Нефрология* 2021;25(3):36-42. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-36-42

For citation: Baiko S.V. Epidemiology and pathophysiology of hemolytic uremic syndrome associated with shiga toxin (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):36-42 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-36-42

### Контактная информация:

\*Байко С.В. 220016, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, профессор. Тел.: +375 (17) 250-37-61 E-mail: baiko@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5860-856X

### Corresponding author:

\*Baiko S.V. 220016, Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo Av. 83, Belarusian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: +375(17)2503761 E-mail: baiko@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5860-856X

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) остается одной из лидирующих причин острого почечного повреждения в педиатрической практике. ГУС – это тромботическая микроангиопатия (ТМА) с тяжелой неиммунной (Кумбс-отрицательной) гемолитической анемией и тромбоцитопенией с преобладанием в клинической картине острого почечного повреждения [1].

Синдромы с признаками ТМА охватывают широкую группу различных заболеваний, патологическим признаком которых является артериольный и капиллярный тромбоз. Эти сосудистые тромбозы затем приводят к клиническим признакам микроангиопатического гемолита, сопровождающегося шизоцитозом, повышением уровня лактатдегидрогеназы и снижением концентрации гаптоглобина крови, снижению количества тромбоцитов вследствие их потребления и повреждению органов, чаще почек и мозга [2].

В настоящее время нет общепризнанной классификации ТМА. Один из ее последних вариантов представлен V. Brocklebank и соавт. [2] (таблица).

Многие годы ГУС классифицировали на 2 варианта: постдиарейный (ГУС Д «+») и атипичный ГУС – при отсутствии в продроме диареи (ГУС Д «-»). С 2005 года ГУС стали разделять на две большие группы: ассоциированный с диареей и шига-токсином (Stx-ГУС), который включал ГУС, вызванный шигаподобным токсином *E. coli* (STEC-ГУС) или шига-токсином *Shigella dysenteriae type 1*, и ГУС, неассоциированный с

шига-токсином (non-Stx-ГУС), включавший атипичный ГУС, ГУС, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae*, и вторичный ГУС [1, 3]. Последнее десятилетие термин Stx-ГУС заменен на типичный ГУС (тГУС).

Термин шига-токсин продуцирующий *E. coli* (STEC) относится к штаммам *E. coli*, которые приобрели способность вырабатывать шига-токсин вследствие переноса бактериофагами гена этого токсина в их геном. Однако не все STEC являются патогенными для человека, а та часть из них, которые вызывают заболевание (геморрагический колит, ГУС), называются энтерогеморрагическими *E. coli* (EHEC) [4]. Патогенность большинства EHEC обусловлена наличием участка хромосомы, который называется локусом энтероцитарного стирания (LEE) и кодирует систему секреции типа 3, адгезин, называемый интимин, и его рецептор (рисунок). Интимин, кодируемый геном *eae*, обеспечивает тесное прикрепление бактерии к эпителию кишечника, вызывая специфическое гистопатологическое повреждение «прикрепления и удаления» микроворсин энтероцитов. *Eae* является одним из генов, используемых в настоящее время для молекулярной диагностики энтеропатогенных *E. coli* (EPEC). EHEC, несущая LEE, относится к типичной, а без LEE – к атипичной STEC [5]. Атипичные EHEC обладают другими факторами адгезии, такими как аутоагглютинирующий адгезин (Saa) или регулятор транскрипции AggR, который характерен для энтероагрегацион-

Таблица / Table

**Классификация ТМА**  
**Classification of TMA (thrombotic microangiopathies)**

Категория	Варианты ТМА
Первичная: наследственная	Атипичный ГУС (аГУС) с мутацией генов компонентов системы комплемента Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) с мутацией гена <i>ADAMTS13</i> <sup>1</sup> <i>DGKE</i> <sup>2</sup> – ТМА с мутацией гена диацилглицеролкиназы-ε <i>cbiC</i> <sup>3</sup> – ТМА с генетически детерминированным дефицитом кобаламина С
Первичная: приобретенная	аГУС с антителами к фактору Н ТТП с антителами к <i>ADAMTS13</i> <sup>1</sup>
Вторичная	Ассоциированная с беременностью HELLP-синдром <sup>4</sup> На фоне злокачественной артериальной гипертензии <i>De novo</i> ТМА после пересадки солидных органов, красного костного мозга При приеме ряда лекарственных средств На фоне гломерулярных / аутоиммунных заболеваний Ассоциированная со злокачественными опухолями
ТМА, связанная с инфекцией	STEC-ГУС, индуцированный шига токсином <i>E. coli</i> SPA-ГУС, ассоциированный со <i>Streptococcus pneumoniae</i> ВИЧ-ассоциированная ТМА Другие инфекции
Неуточненная	–

Примечание. <sup>1</sup>ADAMTS13 – металлопротеаза, расщепляющая фактор фон Виллебранда; <sup>2</sup>DGKE – диацилглицеролкиназа-ε; <sup>3</sup>cbiC – кобаламин С; <sup>4</sup>HELLP-синдром включает гемолиз, повышение активности ферментов печени и тромбоцитопению.  
Notes: <sup>1</sup>ADAMTS13 – metalloprotease, cleaving factor von Willerbrand; <sup>2</sup>DGKE – diacylglycerol kinase-ε; <sup>3</sup>cbiC – cobalamin C; <sup>4</sup>HELLP syndrome includes hemolysis, increased liver enzyme activity and thrombocytopenia.

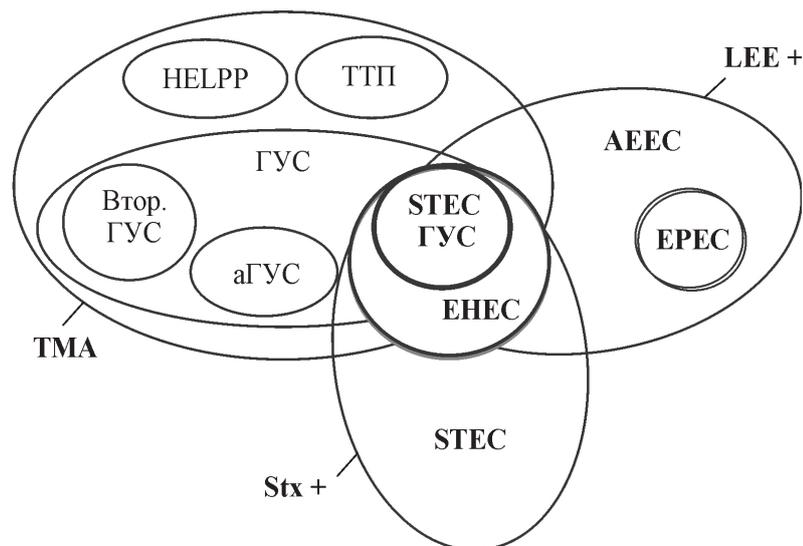


Рисунок. Номенклатура тромботических микроангиопатий и патогенных *E. coli* [5].

Figure. Nomenclature of thrombotic microangiopathies and pathogenic *E. coli* [5].

Примечание. STEC-ГУС: ГУС, ассоциированный с *Escherichia coli*, продуцирующими шига-токсин; Stx + : бактерии, продуцирующие шига-токсин; ЕНЕС: энтерогеморрагическая *E. coli* (представлена патогенными серотипами STEC для человека); LEE + : бактерии, экспрессирующие локус энтероцитарного стирания; *E. coli*, экспрессирующие гены *Stx* и *LEE* («типичный» STEC); АЕЕС: *E. coli* прикрепления и удаления микроворсин энтероцитов; ЕПЕС: энтеропатогенные *E. coli*

Notes: STEC-HUS: Shiga toxin *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome; Stx +: Shiga toxin-producing bacteria; ЕНЕС: enterohemorrhagic *E. coli* (represents STEC serotypes pathogenic to humans), LEE +: locus of enterocyte effacement-expressing bacteria, *E. coli* expressing both Stx and LEE genes ("typical" STEC); АЕЕС: attaching and effacing *E. coli*; ЕПЕС: enteropathogenic *E. coli*

ной кишечной палочке (ЕАЕС) и присущ штамму O104: Н4 ЕНЕС, приведшему к вспышке ГУС в Германии в 2011 году [5, 6].

Общая заболеваемость ГУС в Западной Европе составляет от 0,36 (0,51) в Австрии и 0,5 случаев в Финляндии и Норвегии до 0,71 (1,71) в Германии и 1,0 случая во Франции на 100 000 детей в возрасте <15 лет (<5 лет) [7–10]. В Восточной Европе таких крупномасштабных эпидемиологических исследований ранее не проводилось, за исключением Республики Беларусь, где, по данным 2005–2014 гг., определена заболеваемость ГУС – 1,5 (3,9) случая на 100 000 детского населения в возрасте <15 лет (<5 лет) [11].

STEC-ГУС составляет до 90% всех случаев ГУС и встречается, преимущественно, у детей в возрасте моложе 5 лет и пожилых, с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола [7–12]. Заболеваемость STEC-ГУС имеет сезонные колебания с пиком в летние месяцы [7–11]. Отмечаются также региональные различия заболеваемости в рамках одной страны, так, во Франции чаще ГУС болеют дети северо-западных и центральных регионов страны [8]. В большинстве случаев это спорадические случаи ГУС, но в ряде стран описаны эпидемические вспышки заболевания [6, 13, 14].

В Северной Америке и Западной Европе наиболее частой причиной STEC-ГУС является серотип *E. coli* – O157:H7, который выявляется у 20–65% пациентов [7, 12, 15, 16]. Другие серотипы *E. coli* встречаются реже, так, во Франции (2007–2016 гг.) и Финляндии (2000–2016 гг.) частота встречаемости серотипов *E. coli* у детей была следующая: O157 – 23% / 66,1%, O26 – 11% / 10,7%, O80 – 8% / –, O121 – / 7,1%, O145 – 1,5%

/ 3,6% и единичные случаи O10, O55, O111, O146 и др. [7, 8]. Специфический гибридный штамм *E. coli* O104:H4 с энтерогеморрагическими и энтероагрегационными свойствами был выделен во время эпидемической вспышки ГУС в Германии в 2011 году [6].

Выделяемые *E. coli* токсины обозначаются номерами: шига-подобный токсин-1 (Stx 1) практически идентичен шига-токсину, выделяемому *S. dysenteriae* типа 1 (различие в одной аминокислоте), и на 50% гомологичен шига-подобному токсину-2 (Stx2). Как Stx1, так и Stx2 относятся к АВ5 голотоксинам с молекулярной массой 70 кДа, состоящими из одной единицы А массой 32 кДа и пяти единиц В массой по 7,7 кДа [3]. Каждая В-субъединица содержит два функциональных домена: рецептор-связывающий домен, определяющий тропизм молекулы токсина к определенным клеткам, и транслокационный домен, доставляющий А-субъединицу через липидный слой на плазматическую мембрану или в эндосому клетки-мишени [15]. Несмотря на сходные последовательности, Stx1 и Stx2 повреждают ткани по-разному и в разной степени, что подтверждается более высокой патогенностью штаммов *E. coli*, образующих только Stx2 [3, 7]. Для того, чтобы стандартизировать номенклатуру Stx, F. Scheutz и соавт. (2012) создали классификацию, основанную на филогенетических особенностях последовательности аминокислот токсина [17]. Согласно этой классификации, термин Stx без порядкового номера применяется только к токсину, продуцируемому *Shigella dysenteriae* типа 1, а Stx-подтипы, выделяемые *E. coli*, обозначаются Stx1a, Stx1c, Stx1d и Stx2a, Stx2b, Stx2c, Stx2d, Stx2e, Stx2f, Stx2g [15, 17], семейство которых позже было до-

полнено Stx2h, Stx2k [18, 19]. Эта классификация интересна не только для биологической характеристики STEC, но и для клинических целей, поскольку от STEC-подтипа зависят особенности эпидемиологии, тяжесть течения инфекционного процесса и исход заболевания [15]. Например, присутствие Stx2 тесно связано с геморрагическим колитом и ГУС по сравнению с Stx1 или с наличием обоих генов [5]. Подтипы Stx2: Stx2a (ранее называемый Stx2), Stx2c и Stx2d активированный ассоциированы с высоким риском ГУС у человека [5, 20]. Несколько исследований выявили связь между Stx подтипом и эпидемиологическими особенностями. Было установлено, что от Stx-подтипа зависит степень выделения STEC во внешнюю среду и, следовательно, риск передачи инфекции человеку [15]. И хотя большинство подтипов Stx впервые были обнаружены у крупного рогатого скота и в продуктах из говядины, не все штаммы являются «коровьими и бычьими». Например, Stx1c часто обнаруживается в фекалиях овец, Stx2e частый вариант STEC, вызывающий отечную болезнь свиней, Stx2f был выявлен в испражнениях диких голубей, а новый подтип Stx2h выделен у диких гималайских сурков [5, 15, 18]. Считается, что подтипы Stx2e и Stx2f крайне редко вызывают заболевание у человека, тем не менее, Stx2f подтип ЕНЕС встречается чаще, чем ранее предполагалось. Во избежание гиподиагностики в настоящее время рекомендуется при определении STEC с помощью ПЦР охватывать все Stx подтипы [15].

После 4–7 дней инкубационного периода у инфицированных STEC пациентов появляется диарея (до 60 % гемоколит), и у около 10–15 % из них в последующие 2–10 дней развивается ГУС [21]. В недавнем исследовании E. Ylinen и соавт. (2020) заболеваемость STEC-ГУС составила 22 % от инфицированных STEC, а также установлено, что риск развития ГУС связан с возрастом младше 3 лет (OR 2,36, CI 1,40–3,99,  $p < 0,005$ ), выделением в стуле Stx2 [OR 9,74 (2,29–41,33),  $p = 0,002$ ], Stx2a [OR 16,64 (6,36–43,54),  $p < 0,001$ ] [7]. У 5–10 % со STEC-ГУС отсутствует предшествующая диарея в анамнезе, что обуславливает необходимость микробиологического исследования кала у всех пациентов с ГУС [15].

Энтерогеморрагические *E. coli*, продуцирующие шига-подобный токсин, представляют собой группу грамотрицательных бактерий, которые существуют в виде нормальной микрофлоры у жвачных животных, в основном у крупного рогатого скота, а также могут обнаруживаться у коз, овец,

свиней, цыплят, собак, крыс. Пациенты могут быть заражены при употреблении в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса, невымытых овощей и фруктов, непастеризованного сока, молочных продуктов, воды, включая ее проглатывание при купании в открытых водоемах и бассейнах [5]. Передача STEC может быть от человека к человеку, учитывая необходимость небольшого количества *E. coli* O157: H7 для инфицирования – <700 бактерий [22], и встречалась в детских садах и учреждениях, где находятся пациенты, нуждающиеся в длительном уходе [5, 7]. Заражение также может произойти при контакте с животными, которые являются носителями патологических штаммов *E. coli*, или их выделениями (например, при посещении ферм, зоопарков) [21]. В литературе также описан клинический случай ГУС у новорожденного ребенка вследствие заражения от матери, которая была бессимптомной носительницей STEC-инфекции [23]. В странах, где потребление сырого мяса выше, STEC-инфекция является эндемичной с высокой заболеваемостью ГУС, например, достигая 12,2 случаев на 100 000 детского населения в возрасте <5 лет в Аргентине [21].

В крупном эпидемиологическом исследовании, включавшем 1215 детей со STEC-ГУС и проведенном во Франции (2007–2016 гг.), установлены предполагаемые причины инфицирования: употребление в пищу сырого молока (5 %) или сыра на основе сырого молока (22 %), говяжьего фарша (54 %), включая случаи недостаточной его термической обработки, купание в бассейне или открытых водоемах (19 %), контакт с сельскохозяйственными животными (20 %) [8]. По данным мета-анализа E. Kintz и соавт. (2017), включавшего 31 исследование, наиболее частой причиной инфицирования STEC является употребление в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса в 19 % случаев, передача от человека к человеку – в 15 %, реже вследствие контакта с животными – в 14 % или посещения фермерских хозяйств – в 12 % [24].

Штаммы ЕНЕС, продуцирующие шига-токсин, после приема внутрь с пищей или водой колонизируются в кишечнике. На начальном этапе происходит колонизация терминальных отделов подвздошной кишки, а затем бактерии опускаются в толстую кишку и специфически прикрепляются к энтероцитам, вызывая гистоморфологические повреждения «прикрепления и стирания» [5]. Взаимодействие мембраносвязанных гистициновых сенсорных киназ QseC и QseE энтерогеморраги-

ческих *E. coli* с бактериальным аутоиндуктором (AI-3), продуцируемым нормальной микрофлорой кишечника, и двумя гормонами (адреналином / норадреналином) хозяина приводит к увеличению их аутофосфорилирования с последующей передачей фосфора трем регуляторам ответа (RR): QseB, QseF и KdpE, которые контролируют экспрессию генов вирулентности ЕНЕС. QseB отвечает за экспрессию жгутиков и подвижность, KdpE – за экспрессию локуса LEE, а QseF – за экспрессию шига-токсина. Этот трехсторонний сигнальный путь должен строго контролироваться, поскольку жгутики и система секреции типа 3 (Т3SS) являются очень энергозатратными, а экспрессия шига-токсина приводит к лизису бактериальной клетки [5, 25].

Во время инфекции ЕНЕС отсутствуют инвазия тканей и бактериемия, и если не происходит экспрессии шига-токсина, то их патологический эффект становится идентичным энтеропатогенным *E. coli*, вызывающим водянистую диарею [4].

В случае активации ЕНЕС с экспрессией всех генов вирулентности происходит лизис бактериальной клетки с высвобождением свободного шига-токсина в просвет кишечника или заключенного в микровезикулы, оболочка которых представлена наружной мембраной *E. coli*. Для реализации патологических эффектов Stx необходимо связывание его В-субъединицы со специфическим рецептором – глоботриазилцерамидом (Gb3 / CD77). Нормальные энтероциты не экспрессируют Gb3. Считается, что Stx, включая Stx внутри микровезикул, транслоцируется через плотное соединение кишечного эпителия и связывается с Gb3-рецептором, экспрессированным на клетках Панета, которые находятся в глубоких криптах энтероцитов кишечника. Это осуществляется либо парацеллюлярным транспортом во время миграции нейтрофилов, или Gb3-независимого транцитоза и макропиноцитоза [5].

Stx, несмотря на отсутствие Gb3-рецепторов на эпителиальных клетках кишечника, косвенно способствует нарушению кишечного барьера, воздействуя на собственную пластинку слизи оболочки, а Stx2, а не Stx1, оказывает прямое повреждающее действие на крипты [26].

Из-за поврежденного эпителиального слоя, трансмиграции гранулоцитов и активных транспортных процессов, независимых от Gb3 / CD77-рецепторов, Stxs достигают субэпителиальных слоев кишечной стенки, индуцируя развитие тромботической микроангиопатии в капиллярах и артериолах [5, 7].

После повреждения кишечного эпителия и эндотелия Stx поступает в кровоток, где связывается с клетками крови и разносится к органам-мишеням. Из-за быстрого связывания Stx с клетками крови и тканей период его полураспада в сыворотке составляет менее 5 мин, поэтому к моменту развития ГУС он может уже не определяться в крови. Экспрессия Gb3-рецепторов у людей ограничена подоцитами, эндотелиальными клетками микроциркуляторного русла (наибольшее количество в эндотелии почечных клубочков), тромбоцитами, В-лимфоцитами герминативного центра, эритроцитами (представлен Pk-антигеном) и нейронами [5, 21].

Шига-токсин связывается с Gb3-рецепторами на нейтрофилах, моноцитах, тромбоцитах и эритроцитах крови. In vivo такая связь продемонстрирована с тромбоцитами и нейтрофилами [7]. 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 [15]. Если нейтрофилы принимают самое непосредственное участие в переносе Stx и его передаче высокоаффинным рецепторам на поверхности эндотелиальных клеток, то активированные моноциты демонстрируют повышенную секрецию двух важных провоспалительных медиаторов (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), которые усиливают экспрессию Gb3-рецепторов в почечных клубочках, что делает их эндотелий еще более чувствительным к действию токсина [15]. Неблагоприятный исход ГУС ассоциирован с повышенным количеством нейтрофилов, которые могут переносить большее количество шига-токсина, а дополнительное повреждающее действие на клетки-мишени также оказывают протеазы, высвобождаемые из активированных нейтрофилов [3]. Большинство клеток крови, с которыми связывается Stx, резистентны к его цитотоксическому действию, а тромбоциты и лейкоциты активируются под его воздействием [21].

Токсин может высвобождаться из клеток крови в виде микровезикул, стенка которых представлена частью оболочек этих клеток, что позволяет Stx уклоняться от иммунного ответа хозяина [21]. После поглощения микровезикул эндотелиальными клетками почечных клубочков и перитубулярных капилляров происходит высвобождение Stx. Кроме того, Stx может высвобождаться из микровезикул до взаимодействия с эндотелиальными клетками органа-мишени, взаимодействуя в дальнейшем с Gb3-рецепторами.

Субъединица В шига-токсина связывается с Gb3 на поверхности клетки-мишени, и комплекс Stx-Gb3 индуцирует мембранную инвагинацию, которая способствует его эндоцитозу внутрь клетки. Далее Stx активируется путем расщепления фуриновыми протеазами субъединицы А на энзимически активный фрагмент А1 и А2, которые удерживаются дисульфидными связями в эндосоме. Stx избегает лизосомального пути метаболизма и направляется в эндоплазматическую сеть (ретроградный транспорт), где дисульфидные связи ослабевают. Субъединица А1 транслоцируется в цитоплазму (антеградный транспорт), где отщепляет остаток аденина от 28S РНК рибосомальной субъединицы 60S, тем самым ингибируя синтез белка и вызывая гибель клетки [7].

Сосудистая дисфункция является отличительной чертой патофизиологического действия шига-токсина и ранним предвестником неблагоприятного исхода ГУС. Повреждение клеток микроциркуляторного русла связано с прямым цитотоксическим действием Stx на эндотелий, нарушением гемостаза, усилением высвобождения хемокинов и активацией системы комплемента [27]. При воздействии сублетальных концентраций шига-токсина происходит ремоделирование экспрессии различных генов эндотелиальными клетками, а не их гибель [28]. Общий эффект заключается в том, что эндотелиальные клетки приобретают протромбогенный фенотип, экспрессируя повышенные уровни тканевого фактора, высвобождая повышенные уровни фактора Виллебранда и активируя тромбоциты через CXCR4/CXCR7 / SDF-1 путь. Кроме того, Stx стимулирует экспрессию молекул адгезии и воспалительных хемокинов, тем самым усиливая цитотоксичность Stx и способствуя адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, что, в свою очередь, усугубляет тромбоз и повреждение тканей. При более высоких концентрациях Stx запускает эндотелиальный апоптоз и отслоение клеток, обнажая субэндотелиальное пространство, которое богато протромбогенным тканевым фактором и коллагеном. В результате Stx-опосредованных изменений эндотелиального фенотипа развивается протромбогенное состояние, о чем свидетельствуют более высокие концентрации в плазме фрагментов протромбина, тканевого активатора плазминогена и D-димеров у детей со STEC-ГУС в сравнении с пациентами с неосложненной инфекцией [5].

Активация альтернативного пути комплемента у пациентов с ЕНЕС-ГУС подтверждается выявлением низких уровней С3 [5, 7, 11, 29–31] и

увеличением количества продуктов деградации комплемента крови, таких как Bb, С3а и растворимого С5b–С9. Уровни Bb и С5b–С9 коррелировали с наличием олигурии [30]. У детей с ГУС во время острой фазы заболевания циркулирующие в крови микровезикулы, сформированные из наружной оболочки тромбоцитов и моноцитов, несли на своей поверхности С3 и С9, а на агрегатах тромбоцитов и моноцитов выявлялись С3 депозиты [31]. С3-депозиты также обнаружены на эритроцитах, а С3 и С9 – на микровезикулах, отделившихся от эритроцитов [32]. Отложения С5b–С9 определялись в нефробиоптатах при ЕНЕС-ГУС. Исследования *in vitro* показали, что Stx способен непосредственно активировать комплемент в дополнение к его цитотоксическим эффектам. Stx2 связывается с фактором комплемента Н и его регуляторами [5]. Кроме того, Stx2 индуцирует экспрессию Р-селектина на поверхности эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла, который связывает и активирует С3-комплемент альтернативного пути, что приводит к образованию тромбов в модели STEC-ГУС на мышцах [33].

Таким образом, обширное повреждение эндотелия и активация клеток крови у пациентов с ЕНЕС-ГУС приводят к вторичной активации комплемента, что, в свою очередь, ведет к дальнейшему повреждению клеток и поддержанию склонности к тромбообразованию.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1035–1050. doi:10.1681/ASN.2004100861
2. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(2):300–317. doi:10.2215/CJN.00620117
3. Байко СВ. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 1). *Нефрология и диализ* 2007;9(4):370–377  
Baiko SV. Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, classification, clinic, diagnostic, treatment (Part 1). *Nephrology and Dialysis* 2007;9(4):370–377 (In Russ.)
4. Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity [published correction appears in *Nat Rev Microbiol* 2013;11(2):141]. *Nat Rev Microbiol* 2010;8(1):26–38. doi:10.1038/nrmicro2265
5. Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)* 2020;12(2):67. doi: 10.3390/toxins12020067.
6. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W et al. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis* 2011;11(9):671–676. doi:10.1016/S1473-3099(11)70165-7
7. Yläinen E, Salminen S, Halkilahti J, et al. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol* 2020;35(9):1749–1759. doi:10.1007/s00467-020-04560-0

8. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Le Hello S et al. Paediatric haemolytic uraemic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, an overview of 10 years of surveillance in France, 2007 to 2016. *Euro Surveill* 2019;24(8):1800068. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.8.1800068
9. Jenssen GR, Hovland E, Bjerre A et al. Incidence and etiology of hemolytic-uremic syndrome in children in Norway, 1999–2008—a retrospective study of hospital records to assess the sensitivity of surveillance. *BMC Infect Dis* 2014;14:265. doi:10.1186/1471-2334-14-265
10. Gerber A, Karch H, Allerberger F et al. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997–2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002;186(4):493–500. doi:10.1086/341940
11. 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
- Baiko SV, Sukalo AV, Sudnovskaya KA. Hemolytic uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory findings, treatment and outcomes (Single center study). *Nephrology and Dialysis* 2016;18(3):282–299 (In Russ.)
12. Byrne L, Jenkins C, Launder N et al. The epidemiology, microbiology and clinical impact of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in England, 2009–2012. *Epidemiol Infect* 2015;143(16):3475–3487. doi:10.1017/S0950268815000746
13. Allerberger F, Wagner M, Schweiger P et al. *Escherichia coli* O157 infections and unpasteurised milk. *Euro Surveill* 2001;6(10):147–151. doi:10.2807/esm.06.10.00379-en
14. Rangel JM, Sparling PH, Crowe C et al. Epidemiology of *Escherichia coli* O157:H7 outbreaks, United States, 1982–2002. *Emerg Infect Dis* 2005;11(4):603–609. doi:10.3201/eid1104.040739.
15. Эмирова XM, Толстова EM, Каган МЮ и др. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин-продуцирующей *Escherichia coli*. *Нефрология* 2016;20(2):18–32
- Emirova K, Tolstova EM, Kagan OM et al. Hemolytic uremic syndrome associated with shiga-toxin-producing *Escherichia coli*. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(2):18–32. (In Russ.)
16. Harkins VJ, McAllister DA, Reynolds BC. Shiga-Toxin *E. coli* Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome. *Curr Pediatr Rep* 2020;8:16–25. doi: 10.1007/s40124-020-00208-7
17. 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(9):2951–2963. doi:10.1128/JCM.00860-12.
18. Bai X, Fu S, Zhang J et al. Identification and pathogenomic analysis of an *Escherichia coli* strain producing a novel Shiga toxin 2 subtype. *Sci Rep* 2018;8(1):6756. doi: 10.1038/s41598-018-25233-x
19. Yang X, Bai X, Zhang J et al. *Escherichia coli* strains producing a novel Shiga toxin 2 subtype circulate in China. *Int J Med Microbiol* 2020;310(1):151377. doi: 10.1016/j.ijmm.2019.151377
20. Orth D, Grif K, Khan AB et al. The Shiga toxin genotype rather than the amount of Shiga toxin or the cytotoxicity of Shiga toxin in vitro correlates with the appearance of the hemolytic uremic syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(3):235–242. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.04.013
21. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Hemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med* 2017;281(2):123–148. doi.org/10.1111/joim.12546
22. Tuttle J, Gomez T, Doyle MP et al. Lessons from a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections: insights into the infectious dose and method of widespread contamination of hamburger patties. *Epidemiol Infect* 1999;122(2):185–192. doi: 10.1017/s0950268898001976
23. Stritt A, Tschumi S, Kottanattu L et al. Neonatal hemolytic uremic syndrome after mother-to-child transmission of a low-pathogenic stx2b harboring shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2013;56(1):114–116. doi: 10.1093/cid/cis851
24. Kintz E, Brainard J, Hooper L, Hunter P. Transmission pathways for sporadic Shiga-toxin producing *E. coli* infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health* 2017;220(1):57–67. doi:10.1016/j.ijheh.2016.10.011
25. Parker CT, Russell R, Njoroge JW et al. Genetic and Mechanistic Analyses of the Periplasmic Domain of the Enterohemorrhagic *Escherichia coli* QseC Histidine Sensor Kinase. *J Bacteriol* 2017;199(8):e00861-16. doi:10.1128/JB.00861-16
26. Pradhan S, Karve SS, Weiss AA et al. Tissue Responses to Shiga Toxin in Human Intestinal Organoids. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020;10(1):171–190. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.02.006.
27. Zoja C, Buelli S, Morigi M. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2010;25(11):2231–2240. doi: 10.1007/s00467-010-1522-1
28. Petruzzello-Pellegrini TN, Moslemi-Naeini M, Marsden PA. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Virulence* 2013;4(6):556–563. doi: 10.4161/viru.26143
29. Байко СВ, Сукало АВ, Бураковский АИ. Диагностическая значимость NGAL, белков системы комплемента C3 и C4, иммуноглобулинов крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2017;21(3):39–46. doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-39-46
- Baiko SV, Sukalo AV, Burackovski AI. Diagnostic value of blood NGAL, complement proteins C3 and C4, immunoglobulins in children with hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):39–46. (In Russ.)
30. Ferraris JR, Ferraris V, Acquier AB, et al. Activation of the alternative pathway of complement during the acute phase of typical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Exp Immunol* 2015;181(1):118–125. doi: 10.1111/cei.12601
31. Ståhl AL, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2011;117(20):5503–5513. doi:10.1182/blood-2010-09-309161
32. Arvidsson I, Ståhl AL, Hedström MM 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;194(5):2309–2318. doi: 10.4049/jimmunol.1402470
33. 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(1):172–180. doi:10.4049/jimmunol.1100491

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The autor declare no conflict of interest.**

#### Сведения об авторе:

Проф. Байко Сергей Валерьевич, д-р мед наук  
220016, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского,  
д. 83. Белорусский государственный медицинский университет,  
1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375 (17) 250-37-61  
E-mail: baiko@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5860-856X

#### Information about author

Prof. Sergey V. Baiko MD, PhD, DMedSci  
220016, Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo Av. 83, Belarusian  
State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone:  
+375(17)2503761 E-mail: baiko@yandex.ru ORCID: 0000-  
0001-5860-856X

Поступила в редакцию: 01.11.2020

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 01.11.2020

Accepted for publication: 26.03.2021