

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.014>



Байко С.В.¹ ✉, Фирсова А.Г.¹, Семейко Г.В.², Самойлович Е.О.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Инфекционно-опосредованные тромботические микроангиопатии: этиологический спектр, механизмы развития и эпидемиологические тренды

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Байко С.В., Фирсова А.Г. – обработка литературных источников, написание и окончательное редактирование; Семейко Г.В., Самойлович Е.О. – концепция и окончательное редактирование.

Для цитирования: Байко С.В., Фирсова А.Г., Семейко Г.В., Самойлович Е.О. Инфекционно-опосредованные тромботические микроангиопатии: этиологический спектр, механизмы развития и эпидемиологические тренды. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):195–219. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.014>

Подана: 17.02.2026

Принята: 25.05.2026

Контакты: baiko@yandex.ru

Резюме

Постинфекционный гемолитико-уремический синдром (ГУС) остается ведущей причиной острого повреждения почек у детей и представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения, особенно в контексте вспышек, связанных с контаминацией пищевых продуктов.

Целью настоящего обзора является систематизация современных представлений об этиологии, патогенезе и эпидемиологии постинфекционного ГУС.

В статье представлена эволюция классификации тромботических микроангиопатий (ТМА), в рамках которой ГУС определяется как инфекционно-опосредованная ТМА с преимущественным поражением почек. Детально рассмотрен патогенез наиболее распространенной формы – STEC-ГУС, вызываемого продуцирующей шига-токсин *Escherichia coli* (STEC). Основное внимание уделено характеристикам различных серотипов STEC, молекулярной организации токсинов (типы Stx1/Stx2 и их подтипы), механизмам их цитотоксичности, а также ключевой роли высоковирулентного токсина Stx2 и ассоциированных с ним серотипов (O157:H7, O26). Отдельно описаны варианты ГУС, ассоциированные с другими патогенами: *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus pneumoniae*, вирусами гриппа А и SARS-CoV-2. Обобщены данные глобальной и региональной эпидемиологии STEC-ГУС с выделением наиболее уязвимых возрастных групп по заболеваемости. Проанализирована эпидемиологическая цепочка: от основных резервуаров (крупный рогатый скот) через пути передачи (пищевой, водный, контактный) к характеристике крупнейших зарегистрированных вспышек. Таким образом, ассоциированный со штаммами STEC постинфекционный ГУС сохраняет высокую медико-социальную значимость из-за риска неблагоприятных исходов и необходимости существенных экономических затрат на лечение со стороны государства. Эпидемиологическая картина зависит от региона, сельскохозяйственных практик и пищевых привычек населения, что определяет необходимость

комплексной профилактики, основанной на контроле безопасности пищевых продуктов, воды и соблюдении гигиенических норм.

Ключевые слова: постинфекционный гемолитико-уремический синдром, инфекционно-опосредованная тромботическая микроангиопатия, STEC-ГУС, шига-токсины, этиология, эпидемиология, профилактика

Baiko S.¹ ✉, Firsova A.¹, Semeiko G.², Samoilovich E.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Minsk, Belarus

Infection-Mediated Thrombotic Microangiopathies: Etiological Spectrum, Pathogenesis, and Epidemiological Trends (a Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Baiko S., Firsova A. – literary sources processing, text writing and final editing; Semeiko G., Samoilovich E. – concept and final editing.

For citation: Baiko S., Firsova A., Semeiko G., Samoilovich E. Infection-Mediated Thrombotic Microangiopathies: Etiological Spectrum, Pathogenesis, and Epidemiological Trends (a Literature Review). *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):195–219. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.014>

Submitted: 17.02.2026

Accepted: 25.05.2026

Contacts: baiko@yandex.ru

Abstract

Postinfectious hemolytic uremic syndrome (HUS) remains the leading cause of acute kidney injury in children and represents a significant public health concern, particularly in the context of outbreaks associated with food contamination.

The review aims to systematize current knowledge on the etiology, pathogenesis, and epidemiology of postinfectious HUS.

The article describes the evolution of the classification of thrombotic microangiopathies (TMAs), where HUS is defined as an infection-mediated TMA with predominant kidney involvement. The pathogenesis of the most common form, STEC-HUS, caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC), is discussed in detail. Particular attention is paid to the characteristics of various STEC serotypes, the molecular structure of the toxins (types Stx1/Stx2 and their subtypes), their mechanisms of cytotoxicity, as well as the key role of the highly virulent Stx2 toxin and the serotypes associated with it (O157:H7, O26). HUS variants associated with other pathogens, such as *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus pneumoniae*, and influenza A and SARS-CoV-2, are separately described. Global and regional epidemiological data on STEC-HUS are summarized, highlighting the most vulnerable age groups. The epidemiological chain is analyzed: from main reservoirs (cattle) through transmission routes (foodborne, waterborne, contact) to the characteristics of the largest recorded outbreaks.

Consequently, post-infectious HUS associated with STEC strains remains of high medical and social importance due to the risk of adverse outcomes and considerable economic burden on the state for their treatment. The epidemiological landscape varies depending on the region, agricultural practices, and dietary habits of the population, underscoring the need for comprehensive prevention based on food and water safety control and adherence to hygiene standards.

Keywords: postinfectious hemolytic uremic syndrome, infection-mediated thrombotic microangiopathy, STEC-HUS, Shiga toxins, etiology, epidemiology, prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся триадой признаков: микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острым повреждением почек (ОПП) [1–3]. В основе его развития лежит генерализованное поражение эндотелия мелких сосудов с последующим тромбообразованием – тромботическая микроангиопатия (ТМА) [1]. ГУС является наиболее частой причиной ТМА в детской популяции и одной из ведущих причин ОПП, требующей заместительной почечной терапии у детей раннего возраста [4].

С этиологической точки зрения ГУС подразделяется на типичный (ранее называвшийся «диарея плюс» (Д+), «постдиарейный»), атипичный (комплемент-опосредованный) и вторичный [1, 5, 6]. Подавляющее большинство случаев (до 90%) у детей приходится на типичный ГУС, который развивается как осложнение кишечной инфекции [7]. Несмотря на смену научных приоритетов и направления большинства исследований в сторону изучения атипичного ГУС, постинфекционный ГУС продолжает оставаться актуальной проблемой педиатрии и инфектологии в связи с потенциально тяжелым течением, риском летального исхода и формирования хронической болезни почек.

В последние десятилетия накоплены обширные данные о многообразии инфекционных агентов, способных инициировать развитие ГУС. Безусловно, доминирующим патогеном являются продуцирующие шига-токсин (Stx) штаммы *Escherichia coli* (STEC), прежде всего серотип O157:H7 [8–12]. Однако эпидемиологический ландшафт постоянно меняется: регистрируются вспышки, вызванные не-O157-серотипами *E. coli* (O104:H4, O26, O111 и др.), отмечается циркуляция новых подтипов шига-токсинов, изменяются основные пути и факторы передачи инфекции [13–15]. Помимо STEC, к развитию ГУС могут приводить *Shigella dysenteriae* типа 1 [16], *Streptococcus pneumoniae* [17, 18], а также ряд других микроорганизмов и вирусов, включая грипп А [19] и SARS-CoV-2 [20], что расширяет спектр диагностического поиска.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизация современных представлений об этиологии, патогенезе и эпидемиологии постинфекционного ГУС на основе анализа актуальной научной литературы.

■ ЭВОЛЮЦИЯ КЛАССИФИКАЦИЙ ГУС/ТМА

Классификация ГУС и ТМА претерпела значительную эволюцию за последние 60 лет, отражая прогресс в понимании их патогенеза. Этот путь можно разделить на 3 ключевых этапа.

1. Эра клинико-ассоциативных классификаций (1960-е – 1990-е годы)

Изначально классификация была основана на наличии продромального симптома – диареи:

- диарея плюс ГУС (ГУС Д+): ассоциирован с предшествующей диареей, часто кровавой. Эпидемиологические исследования 1980-х годов окончательно связали эту форму с *E. coli*, продуцирующей шига-токсин (STEC) [21];
- диарея минус ГУС (ГУС Д–): не связан с диареей. Это была «остаточная» категория, объединявшая гетерогенную группу пациентов с различным течением и часто с неблагоприятным прогнозом.

Классификация была чисто описательной. Термин «атипичный» (ГУС Д–) не давал информации о причине болезни, что затрудняло выбор терапии и прогнозирование исхода.

2. Эра патофизиологического разделения (конец 1990-х – 2010-е годы)

Открытие роли системы комплемента и ADAMTS13 привело к переосмыслению всей группы ТМА:

- выделение тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). В 1998 году было обнаружено, что причиной ТТП является тяжелый дефицит (<10% активности) металлопротеиназы ADAMTS13, обусловленный либо генетическими мутациями (синдром Апшоу – Шульмана), либо аутоантителами [22]. Это четко отделило ТТП от ГУС в рамках общего патологического процесса – ТМА;
- выделение атипичного ГУС (аГУС) как отдельной нозологической единицы. Параллельные исследования показали, что у значительной части пациентов с ГУС Д– имеется генетическая или приобретенная дисрегуляция альтернативного пути комплемента (мутации в генах *CFH*, *CFI*, *CD46/MCP*, *C3*, *CFB* или антитела к фактору H) [5];
- формирование концепции первичных ТМА. Сформировалась триада основных заболеваний: шига-токсин-ассоциированный ГУС (Stx-ГУС) – инфекционно-обусловленный [23, 24]; ТТП – ADAMTS13-обусловленная [2, 22]; аГУС – комплемент-опосредованная ТМА [5].

Это был значимый прорыв в подходах, так как каждая форма требовала принципиально разной терапии: инфузионная поддержка при Stx-ГУС, плазмообмен при ТТП и ингибиторы комплемента (экулизумаб) при аГУС.

3. Эра интегративных молекулярно-этиологических классификаций (2010-е годы – настоящее время)

Современные классификации стремятся отражать первопричину заболевания, интегрируя клинические, лабораторные и генетические данные. Они применимы ко всей группе ТМА.

Ключевые принципы современных классификаций ГУС/ТМА [6, 25–29]:

- отказ от терминов «типичный»/«атипичный» ГУС в пользу этиологического определения. Это рекомендовано международными экспертами во избежание путаницы [29];

- ГУС рассматривается как подтип ТМА с преимущественным поражением почек;
- основой является разделение по патогенетическому механизму.

По мере совершенствования классификаций изменились подходы к терминологии, патогенетическим механизмам развития и вариантам лечения постинфекционного ГУС/ТМА.

1. От бинарности к спектру: раньше [6, 25] было четкое разделение – STEC-ГУС (типичный) против всего остального (атипичного); сейчас [28, 29] инфекционно-опосредованная ТМА (ИО-ТМА) – это широкий спектр заболеваний с разными патогенами и механизмами, где STEC-ГУС является лишь одним, хоть и самым частым, представителем.
2. От причины к роли: раньше [6, 25] инфекция рассматривалась в первую очередь как прямая причина (особенно для STEC-ГУС); сейчас [29] признается двойственная роль инфекции:
 - основная причина (патоген-опосредованная ТМА, например, STEC-ГУС);
 - триггер/провокатор, который выявляет лежащую в основе предрасположенность (например, комплементопатию, аутоиммунное заболевание). Это критически важно для выбора терапии.
3. Рост числа значимых патогенов: если раньше фокус был на STEC и пневмококке, то теперь в списках фигурируют многие вирусы (ВИЧ, ЦМВ, SARS-CoV-2) и грибы. Пандемия COVID-19 подчеркнула важность вирус-индуцированных ТМА [20].
4. Влияние на терапию (практический вывод): старый подход при STEC-ГУС [6] – поддерживающая терапия, при других инфекциях – лечение инфекции; современный подход [28, 29]: необходимо быстро разграничить, является ли ТМА прямым следствием инфекции (тогда лечение инфекции + поддержка) или инфекция спровоцировала комплемент-опосредованную ТМА (КО-ТМА) (тогда может потребоваться экулизумаб даже на фоне инфекции).

Главный посыл последнего экспертного совета: диагноз «инфекционно-опосредованная ТМА» недостаточен и необходимо стремиться к формулировке, отражающей ведущий механизм (например, «комплемент-опосредованная ТМА на фоне пневмококковой инфекции» или «пневмококк-опосредованная ТМА») [29].

Таким образом, в современных классификациях инфекционно-опосредованные ТМА перестали быть просто отдельной рубрикой. Они стали сложным диагностическим узлом, ставящим вопрос: «Инфекция – это болезнь или триггер для болезни?», ответ на который будет определять стратегию лечения.

■ ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ ТМА

STEC-опосредованная ТМА / ГУС (STEC-ТМА/STEC-ГУС) (ранее использовавшиеся названия «ГУС Д+», «типичный», «постдиарейный») – наиболее часто встречающийся и основной представитель ИО-ТМА, запускается воздействием шига-токсина на организм человека при инфицировании микроорганизмами, продуцирующими шига-токсин.

ИО-ГУС вызывается специфическими возбудителями инфекции у пациентов без выявленных мутаций генов или аутоантител, связанных с развитием КО-ТМА. Основными этиологическими агентами постинфекционного ГУС выступают продуцирующие шига-токсин бактерии. Ведущая роль принадлежит энтерогеморрагической *Escherichia coli* и *Shigella dysenteriae* типа 1, тогда как другие патогены

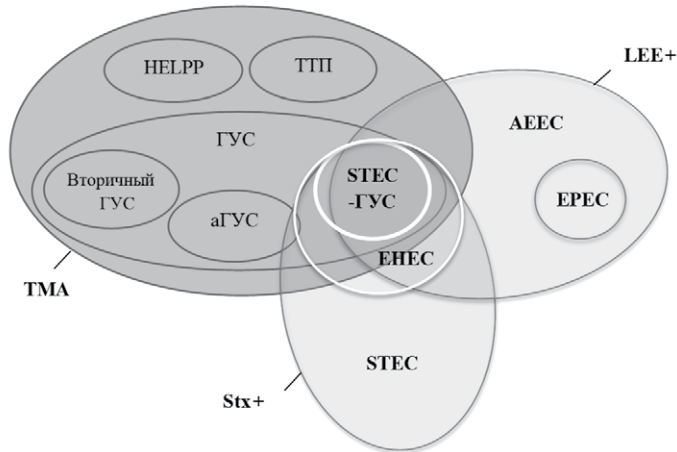
(*Shigella* spp., *S. flexneri*, *S. sonnei*, *Salmonellas* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Aeromonas* spp., *Campylobacter* spp.) ассоциированы с ГУС значительно реже [30]. На долю STEC-TMA приходится более 80% случаев постинфекционного ГУС [7–11, 30].

■ ШИГА-ТОКСИН: СТРУКТУРА, КЛАССИФИКАЦИЯ И РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТМА

Продуцирующие шига-токсин *E. coli* относятся 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, которая вызывает заболевание (геморрагический колит, ГУС), называется энтерогеморрагическими *E. coli* (EHEC) [10, 15, 31]. Патогенность большинства EHEC обусловлена наличием участка хромосомы, который называется локусом энтероцитарного стирания (LEE) и кодирует систему секреции типа 3, адгезин, называемый интимином, и его рецептор (см. 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 (см. рисунок) [10, 15, 31]. Атипичные EHEC обладают другими факторами адгезии, такими как аутоагглютинирующий адгезин (Saa) или регулятор транскрипции AggR, который характерен для энтероагрегационной кишечной палочки (EAEC) и присущ штамму O104: H4 EHEC (гибридный штамм EAEC и EHEC), приведшему к вспышке ГУС в Германии в 2011 году [10, 15, 31, 32]. Также сообщалось о других гибридных штаммах, продуцирующих шига-токсин, включая штаммы EPEC/EHEC, ETEC (энтеротоксигенные *E. coli*) / EHEC, ETEC/STEC, STEC/UPEC (уропатогенные штаммы *E. coli*) [33].

Шига-токсин является центральным патогенетическим звеном в развитии STEC-ГУС [30]. История его открытия относится к 1898 году, когда японский бактериолог Kiyoshi Shiga впервые описал бактерию, вызывающую массовые случаи дизентерии (*Shigella dysenteriae* тип 1). Позже было установлено, что этот штамм продуцирует мощный экзотоксин, который в последующем был назван в честь Kiyoshi Shiga шига-токсином. Этот токсин рассматривался как фактор вирулентности именно шигелл [34]. В 1977 году J. Konowalchuk и соавт. впервые описали цитотоксическое воздействие некоторых штаммов *Escherichia coli* на культуру клеток Vero (почечные клетки африканских зеленых макак), введя термин «веротоксин». Это было первое свидетельство продукции шига-подобного токсина бактериями, не являющимися шигеллами [35]. В 1983–1985 годах М.А. Karmali с соавт. изучали вспышки геморрагического колита и ГУС у детей, выделив штаммы *E. coli* (позже названные энтерогеморрагическими – EHEC), продуцирующие веротоксин, и доказали его антигенное сходство с шига-токсином [21, 36]. Последующие биохимические и генетические исследования показали, что веротоксин EHEC и шига-токсин *Shigella dysenteriae* структурно и функционально идентичны или очень схожи. Термины «шига-токсин», «веротоксин» и «шига-подобный токсин» стали синонимами [23, 30].

Шига-токсин, вызывающий ИО-ТМА, подразделяется на 2 основных типа – Stx1 и Stx2. Эти типы представляют собой 2 эволюционные ветви семейства шига-токсинов,



Номенклатура тромботических микроангиопатий и патогенных *E. coli* [10, 15]

Примечания: ТМА – тромботическая микроангиопатия; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГУС – гемолитико-уремический синдром; аГУС – атипичный ГУС; HELPP – синдром, включающий гемолиз (Hemolysis), повышение уровня ферментов печени (Elevated Liver enzymes), тромбоцитопению (Low Platelets); STEC-ГУС – ГУС, ассоциированный с *Escherichia coli*, продуцирующими шига-токсин; Stx+ – бактерии, продуцирующие шига-токсин; ЕНЕС – энтерогеморрагическая *E. coli* (представлена патогенными для человека серотипами STEC); LEE+ – бактерии, экспрессирующие локус энтеротоксина, *E. coli*, экспрессирующие гены Stx и LEE (типичный STEC); АЕЕС – *E. coli* прикрепления и удаления микроворсин энтероцитов; ЕРЕС – энтеропатогенные *E. coli*.

Nomenclature of thrombotic microangiopathies and pathogenic *E. coli* [10, 15]

которые, имея общую структурную организацию и механизм действия, не обладают перекрестной нейтрализацией гетерологичными антителами (антитела к Stx1 не нейтрализуют Stx2, и наоборот) [37].

По своей функции Stx относятся к семейству рибосом-инактивирующих протеинов. Stx1 и Stx2 состоят из одной каталитической субъединицы А и пентамерной рецептор-связывающей субъединицы В. Пентамерная субъединица В обеспечивает связывание с рецепторами глоботриаозилцерамидом (Gb3), глоботетраозилцерамидом (Gb4) или глобопентаозилцерамидом (Gb5), которые экспрессируются на мембранах эукариотических клеток. В организме человека рецепторы Gb3 экспрессированы на подоцитах, мезангиальных клетках, эпителиоцитах проксимальных канальцев почек и кишечника, эндотелиальных клетках микрососудистого русла (с максимальной плотностью в клубочках почек и головном мозге), тромбоцитах, В-лимфоцитах зародышевого центра, первичных макрофагах, эритроцитах (где он известен как редкий антиген Рк) и нейронах. Наличие функционального рецептора Gb3 на мембране делает эти клетки мишенями для связывания Stx [10, 15, 23]. Одним из важных патогенетических звеньев является взаимодействие токсина с подоцитами: недавние исследования на трансгенных мышах показали, что связывание Stx с рецепторами подоцитов приводит к снижению продукции фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-А), что вызывает потерю гликокаликса клубочковыми эндотелиальными клетками и нарушение связывания ингибитора комплемента – фактора Н. Это

запускает локальную активацию комплемента, что и объясняет избирательную уязвимость почечного клубочка при ГУС [38]. Далее комплекс Stx/Gb3 интернализуется в клетку, где субъединица А каталитически инактивирует рибосомы, ингибируя синтез белка и запуская апоптоз. Помимо прямого цитотоксического действия, Stx стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [10, 15]. Продукция значительных количеств TNF- α , GM-CSF и IL-8 моноцитами в ответ на действие Stx усиливает эндотелиальную дисфункцию и усиливает повреждение органов. Кроме того, Stx способен напрямую активировать систему комплемента, ингибируя фактор комплемента H и его регуляторные белки [10, 15].

Токсины представлены множественными аллельными вариантами и обозначаются цифрами и буквами (Stx1a, Stx1c, Stx1d; Stx1e; Stx2a, Stx2b, Stx2c, Stx2d, Stx2e, Stx2f, Stx2g, Stx2h, Stx2i, Stx2j, Stx2k, Stx2l, Stx2m, Stx2n, Stx2o) (табл. 1). Стандартизация номенклатуры всех типов Stx была проведена в 2012 году Ф. Шойцем и соавт. [10, 37]. Согласно этой классификации, шига-токсины делятся на типы, подтипы и варианты. Исторически термин «Stx» (без цифры) применялся для обозначения токсина, кодируемого *Shigella* spp. (включая *Shigella dysenteriae* тип 1). У продуцирующих шига-токсины бактерий, включая *E. coli*, используются арабские цифры для обозначения типа токсина (Stx1, Stx2) и латинские буквы для обозначения подтипа (например, Stx1a, Stx2a) в зависимости от филогенетического анализа аминокислотной последовательности. Обозначения «Stx1» и «Stx2» без букв следует использовать только в тех случаях, когда подтип неизвестен. С целью оптимизации номенклатуры прототипические токсины Stx *Shigella* spp. и Stx1 были объединены в один новый подтип Stx1a [33, 37]. Варианты включают токсины, отличающиеся от прототипа одной или несколькими аминокислотами, и обозначаются подтипом токсина, О-группой (если *E. coli*) или родовым названием бактерии-хозяина, за которым следует название или номер штамма, из которого был выделен этот токсин (например, Stx2a-Acinetobacter haemolyticus-DS9B, Stx1a-O157-EDL933) [33].

Идентичность аминокислотной последовательности токсинов Stx1 и Stx2 достигает 57% [33]. Несмотря на структурное сходство и связывание с одним рецептором, Stx2 обладает значительно более высокой токсичностью по сравнению со Stx1, что обусловлено более высоким сродством к рибосомам и большей каталитической активностью [33]. Эти 2 семейства отличаются и по клиническим проявлениям. Серотипы, продуцирующие Stx2, являются значительно более вирулентными и ассоциированы с развитием геморрагической диареи, более тяжелым течением заболевания, высоким риском ГУС и большей потребностью в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [13, 33]. Патогены, секретирующие только Stx1, относятся к группе низкого риска и обычно вызывают лишь обычную диарею, редко приводя к развитию ГУС (за исключением иммунокомпрометированных пациентов). Среди подтипов Stx1 штаммы, экспрессирующие Stx1c и Stx1d (табл. 1), реже вызывают инфекции человека, чем штаммы, продуцирующие Stx1a [33]. По данным глобального эпидемиологического анализа QIAsphere Insights за 2023 год, частота выявления Stx2-продуцирующих STEC (1,9% от общего числа образцов) почти в 3 раза превышает таковую для Stx1 (0,7%) [39]. Анализ вспышек STEC в США (CDC, 2010) показал, что ГУС развивался у 7,0% пациентов, инфицированных Stx2-положительными не-O157:H7 STEC, по сравнению с 0,8% среди инфицированных Stx1-продуцирующими штаммами ($p < 0,001$) [14].

Таблица 1

Характеристика типов и подтипов шига-токсина, микроорганизмов, их продуцирующих, особенностей передачи и клинических проявлений [33, 37]

Table 1

Characteristics of Shiga toxin types and subtypes, their producing microorganisms, transmission features and clinical manifestations [33, 37]

Семейство шига-токсинов		Штамм микроорганизма	Особенности и клинические проявления
Stx типы	Stx подтипы		
Stx1	Stx1a	<i>S. dysenteriae</i> типа 1	Геморрагический колит, ГУС
		<i>E. coli</i> O157:H7	Геморрагический колит, ГУС
	Stx1c	<i>E. coli</i> O128:H2	Неосложненная диарея / бессимптомное носительство. Выделен у овец, оленей, реже у человека
	Stx1d	<i>E. coli</i> O104:H4 O157:H7	Редко у человека. Неосложненная диарея
Stx2	Stx1e	<i>Enterobacter cloacae</i>	ГУС
	Stx2a	<i>E. coli</i> O157:H7	Гемоколит, диарея, ГУС
	Stx2b	<i>E. coli</i> O118:H12 <i>E. coli</i> OX3:H21	Низкая патогенность для человека. ГУС
	Stx2c	<i>E. coli</i> O157:H7	Гемоколит, ГУС. Часто экспрессируется совместно с Stx2a
	Stx2d (Stx2d _{activatable})	<i>E. coli</i> O91:H21	Гемоколит, ГУС
	Stx2e	<i>E. coli</i> O139	Отечная болезнь свиней. Редко диарея или ГУС у человека
	Stx2f	<i>E. coli</i> O128:H2	Выделен из голубиноного помета. ГУС
	Stx2g	<i>E. coli</i> O2:H25	Выделен из фекалий здорового скота. Легкое течение инфекции у человека
	Stx2h	<i>E. coli</i> O102:H18	Выделен от сурков
	Stx2i	<i>E. coli</i> O157:H25	Выделен из креветки
	Stx2j	<i>E. coli</i> O158:H23 <i>E. coli</i> O33:H14	Выделен из свежей зелени (салат латук). Редко выделитель – человек
	Stx2k	O48, O159, O100, O22 и O93	Выделен от человека, из сырого мяса. Диарея
	Stx2l	O8:H9, O8:H19 и O8:H30	Диарея
	Stx2m	O148:H39 O96:H19	Диарея. Бессимптомное носительство
	Stx2n	O23 и O1 O1:K22:H4 O23:H15	
	Stx2o	<i>E. coli</i> O85:H1	Человек

В настоящее время среди подтипов Stx2 (табл. 1) наиболее клинически значимыми являются Stx2a (ранее Stx2), Stx2c, Stx2d и Stx2b [15, 33]. Токсин Stx2e в основном ассоциирован с отежной болезнью свиней и редко поражает человека. Stx2f, впервые выделенный у диких голубей, долгое время считался малозначимым для человека. Однако в последние годы наблюдается тревожная тенденция: подтип Stx2f все чаще выявляется у пациентов с тяжелым гастроэнтеритом. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) и Агентство по здравоохранению

Великобритании (UKHSA) официально признали Stx2f значимой неотложной угрозой. Это создает проблему для диагностики, так как из-за генетической вариабельности стандартные ПЦР-праймеры могут не выявлять этот подтип, приводя к гиподиагностике [40, 41]. В целом подтипы Stx2a, Stx2b, Stx2c, Stx2d, Stx2e и Stx2f могут быть ассоциированы с тяжелым течением, однако наибольший риск развития ГУС несет именно Stx2a [33].

По результатам некоторых крупных когортных исследований ставится под сомнение наибольшая патогенность Stx2a. Проспективное исследование, проведенное в Австралии (2018–2020 годы, 111 пациентов), не выявило значимой корреляции между конкретным генотипом Stx (включая Stx2a) и развитием тяжелых симптомов или осложнений. В этом исследовании лишь у одного пациента (0,9%) развился ГУС, что подчеркивает важность других факторов вирулентности и восприимчивости хозяина [42]. Кроме того, аргентинское многоцентровое исследование (2021 год, 280 детей с ГУС), где доминирующим генотипом был Stx2a/Stx2c (63,9% штаммов) и серотип O157 (73,6%), также не обнаружило прямой связи между конкретным генотипом токсина или серотипом и тяжестью заболевания (включая неврологические осложнения, длительный диализ или летальность) [43]. Эти данные указывают на то, что патогенность является многофакторной и не определяется исключительно наличием того или иного подтипа Stx.

■ ПАТОГЕННОСТЬ СЕРОТИПОВ STEC: ОТ КЛАССИЧЕСКИХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ К СОВРЕМЕННЫМ ДАННЫМ

Патогенность серотипов STEC определяется комплексом факторов, среди которых ключевую роль играет тип экспрессируемого шига-токсина (Stx1, Stx2 или их комбинация), а также уровень продукции токсина, зависящий от аллельного генотипа бактерии. Однако, как показывают современные исследования, вирулентность не сводится исключительно к токсину: огромное значение имеют также генетический фон штамма, наличие дополнительных факторов адгезии (например, интимин, кодируемый геном eae), иммунный статус и генетическая предрасположенность хозяина [44].

Серотипирование штаммов *E. coli* базируется на свойствах О-антигена (липолисахарид, соматический антиген) и Н-антигена (жгутиковый белок), экспрессируемых на поверхности бактериальной клетки. Исторически первым был выделен и наиболее детально охарактеризован серотип O157:H7, который на протяжении десятилетий считался «золотым стандартом» патогенности среди STEC. Однако эпидемиологическая картина динамично меняется, и, наряду с O157:H7, все большее клиническое значение приобретают не-O157-серотипы (табл. 1), которые в ряде регионов начинают доминировать. К основным клинически значимым не-O157-серотипам, ассоциированным с развитием STEC-ГУС, относятся: *E. coli* O26, O45, O91, O103, O104, O111, O113, O117, O118, O121, O128, O145, а также высокопатогенный гибридный клон O104:H4, ставший причиной крупной вспышки в Европе в 2011 году [33, 45]. Эти серотипы объединяет способность продуцировать Stx2 (часто в комбинации с другими факторами вирулентности) и во многих случаях экспрессировать интимин – белок, обеспечивающий тесную адгезию к энтероцитам.

Риск развития ГУС существенно колеблется между серотипами. В педиатрической популяции этот риск для O157:H7 составляет от 8 до 15% [13]. Когортное исследование, проведенное в Германии, показало, что инфицирование *E. coli* O157:H7

сопряжено с более чем десятикратным повышением риска ГУС по сравнению с не-O157 STEC (8–15% против <1%) [46]. Как правило, инфекции, вызванные большинством не-O157-серотипов, протекают мягче, реже связаны со вспышками, чаще ассоциируются с международными поездками и реже осложняются ГУС (1% против 11% для O157:H7, $p < 0,001$) [47].

Однако есть и исключения из этого правила. Среди не-O157-штаммов STEC наибольший риск развития ГУС и наиболее тяжелое клиническое течение связаны со штаммами так называемой большой шестерки (Big Six), а также с гипервирулентным штаммом O104:H4. Министерство сельского хозяйства США (USDA-FSIS) в 2012 году официально признало эти 6 серогрупп (O26, O45, O103, O111, O121, O145) опасными патогенами в сырой говядине наравне с известным штаммом O157:H7 [48, 49]:

- O26 (преимущественно O26:H11): считается наиболее распространенным не-O157-серотипом, вызывающим ГУС во всем мире, особенно у детей. Риск развития ГУС высокий, так как многие современные изоляты этого штамма приобрели ген *Stx2a*, который напрямую коррелирует с тяжестью поражения почек;
- O111: второй по частоте выявляемости не-O157-штамм, часто вызывает крупные вспышки, обладает малой инфицирующей дозой (10–100 микроорганизмов). Риск по частоте развития кровавой диареи и последующего ГУС сопоставим с O157:H7;
- O145 (преимущественно O145:H25/H28): штаммы этой группы часто обладают геном интимина (*eae*), что позволяет им эффективно колонизировать кишечник. Исследования показывают, что среди не-O157-штаммов серогруппа O145 имеет один из самых высоких относительных рисков госпитализации [50];
- O121 и O103: вызывают тяжелые геморрагические колиты. O121 часто ассоциируется со вспышками, связанными с мукой и овощами.

На штаммы большой шестерки приходится подавляющее большинство (около 70–80%) всех случаев заражения не-O157-STECS в США [49].

Традиционный подход, при котором оценка вирулентности инфекции базируется исключительно на серотипе возбудителя (например, O157:H7), оказался несостоятельным по результатам анализа возбудителя крупнейшей вспышки кишечной инфекции в Европе (преимущественно в Германии) в 2011 году [51]. Штамм *E. coli* O104:H4, ставший причиной этой эпидемии, не принадлежал к классическому энтерогеморрагическому фенотипу (EHEC). Напротив, геномный анализ показал, что исходно он относился к энтероагрегативным *E. coli* (EAEC) – патовару, который исторически не ассоциировался с высоким риском ГУС. Патогенность этого штамма кардинально изменилась после горизонтального переноса профага, кодирующего *Stx2a* (табл. 2) [51].

Это событие горизонтального обмена генетическим материалом привело к появлению принципиально нового гибридного патовара, обозначенного как энтероагрегативная геморрагическая *E. coli* (EAHEC) [52]. Ключевым отличием EAHEC O104:H4 от классических EHEC является отсутствие локуса энтероцитарного стирания (LEE) и интимина, наличие фимбрий агрегативной адгезии (aggregative adherence fimbriae, AAF/I), что не только обеспечивало эффективную колонизацию кишечника, но и способствовало транслокации токсина *Stx2a* через кишечный эпителий [53]. Появление EAHEC O104:H4 изменило саму парадигму патогенности STEC: стало очевидно, что потенциально опасный штамм может возникнуть в результате передачи гена токсина в изначально мало- или непатогенный микроорганизм. Эпидемиологический

Таблица 2
Продуцирующие шига-токсин микроорганизмы, ассоциированные с постинфекционным гемолитико-уремическим синдромом
Table 2
Shiga toxin-producing microorganisms associated with post-infectious hemolytic-uremic syndrome

Возбудители	Подтип микро-организма	Подтип Stx	Типичные про-явления	Регионы с выявленны-ми случаями
Род Shigella, в развитии ГУС могут участвовать все 4 вида	S. dysenteriae, серо-тип 1 и 4, S. flexneri, S. sonnei и S. boydii	Stx1a Stx1	Диарея с при-месью крови, геморрагический колит, ГУС	Карибский бассейн (Гаити и Доминиканская Республика, Фоголари, Пунта-Кана), Африкан-ский континент
E. coli: EHEC, EAEC, гибриды штаммов EAEC и EHEC, EPEC/EHEC, ETEC/EHEC, ETEC/STEC, STEC/UPEC (уропатогенные штам-мы E. coli)	O104:H4 (гибрид штаммов EAEC и EHEC)			Повсеместно
	O157 He-O157 (O26:NM, O26:H11, O45, O55, O80, O91, O103, O111, O121, O145) He-O157 (O26, O45, O103, O104, O111, O113, O117, O118, O121, O128, O130, O145) Другие не-O157	Stx2 Stx2/ Stx1	Тяжелые случаи ГУС Более легкие, неосложненные случаи	
Citrobacter	C. freundii	Stx2c Stx1	ГУС, гемоколит Диарея	Повсеместно
Enterobacter cloacae		Stx2 Stx1	ГУС Диарея неослож-ненная	Повсеместно
Aeromonas spp.		Stx1	Гастроэнтерит	Таиланд Япония
Acinetobacter hemolyticus		Stx2	Гемоколит, ГУС	Повсеместно
E. albertii		Stx2f Stx2a	Гастроэнтерит ГУС	Бразилия Норвегия
Campylobacter			Гастроэнтерит	
Salmonella enterica		Stx2f	Гастроэнтерит ГУС	Великобритания
Listeria monocytogenes		Stx1a	Гастроэнтерит	США

профиль данной вспышки характеризуется, по различным данным, от 3842 до более чем 4000 случаев заражения в 16 странах мира, 908 случаев ГУС и более 50 леталь-ных исходов [54, 55].

Таким образом, концепция патогенности STEC претерпела принципиальную эво-люцию: от упрощенного взгляда на O157:H7 как на «главного патогена» до призна-ния сложного, многокомпонентного пейзажа. В этой новой парадигме отдельные не-O157-серотипы не только не уступают классическому O157:H7 по вирулентности, но и в ряде регионов занимают лидирующее положение. Это требует пересмотра ди-агностических алгоритмов, приоритетом в которых должно стать генотипирование

токсина в сочетании с поиском маркеров агрегативной адгезии, что позволит своевременно идентифицировать гибридные и высоковирулентные штаммы.

■ ГУС, АССОЦИИРОВАННЫЙ С SHIGELLA И ДРУГИМИ НЕ-STEC-БАКТЕРИЯМИ: СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ

Shigella dysenteriae типа 1 (SD1) является родоначальником названия «шига-токсин», и продуцируемый ею экзотоксин структурно идентичен подтипу Stx1a, продуцируемому *E. coli* [34, 56]. Однако клиническая картина и течение при шигеллезе, вызванном SD1, зачастую оказываются существенно более тяжелыми. Ключевое различие заключается в инвазивности: SD1 проникает в эпителиоциты кишечника, вызывая выраженное воспаление и системную инвазию, вплоть до бактериемии. Высвобождающийся в процессе инвазии липополисахарид может потенцировать риботоксический эффект шига-токсина, усугубляя тяжесть заболевания [57]. Об этом свидетельствуют данные эпидемии дизентерии 1994–1996 годов в Южной Африке, где из 81 случая ГУС летальность составила 17,3% [58]. Среди грозных осложнений, зафиксированных в этой выборке, были энцефалопатия (37%), перфорация кишечника (9,9%) и ДВС-синдром (21%) [58]. Частота развития ГУС как осложнения дизентерии, вызванной SD1, чрезвычайно вариабельна и, по данным обзорных исследований, может составлять от 6 до 45% (медиана – 13%) [16].

Необходимо подчеркнуть, что тяжелое течение ГУС с высокой летальностью может наблюдаться при инфицировании не только SD1, но и другими видами шигелл: *S. flexneri*, *S. sonnei* и *S. boydii* (табл. 2), что опровергает представление об SD1 как об исключительной причине постдизентерийного ГУС. В исследовании W.A. Khan и соавт., включавшем 792 ребенка с шигеллезом, ГУС чаще развивался при инфицировании *S. dysenteriae* типа 1 в сравнении с другими видами *Shigella* (8% против 1%), а летальность от ГУС составила 10% и была сопоставима между видами шигелл [59].

Спектр бактериальных возбудителей, способных продуцировать шига-токсин или шига-подобные токсины и потенциально вызывать ГУС, не ограничивается *E. coli* и шигеллами. Всесторонний обзор, опубликованный в 2024 году в журнале *Microorganisms*, систематизировал данные о видах бактерий, у которых были обнаружены гены Stx, подчеркивая их распространенность в различных экологических нишах и хозяевах [33]. Помимо уже упомянутых *Acinetobacter haemolyticus*, *Citrobacter freundii*, *Aeromonas* spp., *Vibrio vulnificus*, *Campylobacter* spp. и *Enterobacter cloacae* (табл. 2), в этот список также входят некоторые штаммы *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp. и другие энтеробактерии [15, 30, 33]. Хотя эти случаи остаются редкими в клинической практике, они подтверждают, что способность продуцировать Stx является важным фактором вирулентности, который может распространяться среди бактерий путем горизонтального переноса, и требуют учета при дифференциальной диагностике ГУС [33].

Отдельного внимания заслуживает патогенез ГУС, ассоциированного со *Streptococcus pneumoniae* (pГУС). В его основе лежит не действие бактериального токсина, а ферментативная активность пневмококковой нейраминидазы, которая отщепляет остатки N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты от гликопротеинов и гликолипидов на поверхности клеток крови и эндотелия. После удаления сиаловой кислоты обнажается скрытый антиген – Т-антиген, который в норме не доступен для иммунной системы. В плазме большинства людей (особенно взрослых) циркулируют

естественные холодовые анти-Т IgM-антитела. Эти антитела связываются с обнаженным Т-антигеном на: 1) эритроцитах, вызывая иммунный гемолиз и положительную пробу Кумбса; 2) тромбоцитах, приводя к их агглютинации и разрушению; 3) эндотелиальных клетках почечных клубочков, запуская каскад повреждений эндотелия, активацию тромбоцитов и системы свертывания, формирование микротромбов и ТМА [60, 61].

Современная диагностика рГУС базируется на 2 ключевых элементах: 1) подтверждении инвазивной пневмококковой инфекции (выделение *S. pneumoniae* из крови, ликвора, плеврального выпота); 2) лабораторном выявлении Т-активации на эритроцитах, «золотой стандарт» – тест с лектином арахиса (PNA-тест) [62]. Однако PNA-тест редко используется в рутинной клинической практике (по данным A. Loupias и соавт., только у 11% пациентов [63]). В его отсутствие диагноз «рГУС» устанавливается на основании комбинации критериев: подтвержденная инвазивная пневмококковая инфекция (посев или ПЦР); клинико-лабораторная триада ГУС: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек; исключение других причин ГУС/ТМА: STEC-инфекции, аГУС, ТТП и др.; положительная прямая проба Кумбса (не является обязательным диагностическим критерием, но часто наблюдается при рГУС) [62].

■ РОЛЬ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РАЗВИТИИ ГУС/ТМА

Вирус-индуцированные ТМА долгое время оставались в тени бактериальных инфекций, но сегодня представления об этиологии ГУС существенно расширились. Стало очевидно, что острые вирусные инфекции, а также некоторые виды вирусной терапии выступают мощными триггерами в развитии этого тяжелого состояния [64, 65]. Центральная роль в этих процессах отводится неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента.

Обобщенные данные по спектру возможных вирусных триггеров ТМА приведены в табл. 3 [13, 33, 66]. Для ряда указанных вирусов ниже представлена более подробная информация:

- грипп. Долгое время считалось, что основная роль вируса гриппа – лишь создавать фон для бактериальной суперинфекции (например, пневмококковой), которая и запускает ГУС. Однако ряд данных указывает на способность вируса гриппа А (в том числе пандемического штамма H1N1) выступать самостоятельным триггером. Обзор более чем 25 случаев показал, что у значительной части пациентов с грипп-ассоциированной ТМА были обнаружены генетические мутации в белках системы комплемента (фактор H, MCP и др.), что и предопределило развитие болезни [67, 68];
- вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). В основе развития ВЭБ-ассоциированной ТМА лежат многофакторные механизмы: прямое повреждение эндотелия вирусом, запускающее тромбообразование в микроциркуляторном русле, а также дисрегуляция системы комплемента, при которой инфекция выступает триггером для реализации скрытых генетических дефектов альтернативного пути. К числу дополнительных патогенетических факторов относят иммунокомплексное повреждение, гемофагоцитарный синдром (при котором гиперцитокинемия напрямую повреждает эндотелий), а также перекрестный аутоиммунный ответ, развивающийся вследствие молекулярной мимикрии между вирусными белками и антигенами эндотелия [64, 69–71];

- вирус ветряной оспы (VZV). Описаны случаи, когда острая ветряночная инфекция запускала манифестацию аГУС у детей с ранее не диагностированными нарушениями в системе комплемента (например, при наличии мутаций в гене белка MCP или антител к фактору H) [72];
- ВИЧ-инфекция. ВИЧ-ассоциированная нефропатия может проявляться широким спектром повреждений почек, включая TMA. Механизмы включают прямое цитопатическое воздействие вируса на почечные клетки, косвенное влияние на эндотелиальные клетки секретируемых цитокинов или протеинов ВИЧ (Tat, gp120, p24) и вторичную активацию комплемента и коагуляции на фоне иммунной дисрегуляции [64, 73];
- COVID-19. Патогенез и течение ГУС при COVID-19 оказались многогранными. У детей на фоне мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, описаны случаи вторичной TMA. Клиницисты предлагают рассматривать COVID-19-ассоциированный ГУС как вторичную TMA, подобно таковой при ВИЧ. В то же время у взрослых инфекция SARS-CoV-2 выступает мощным, подчас фатальным, триггером аГУС на фоне генетически обусловленной дисфункции альтернативного пути комплемента [64, 74–76].

Представленные в табл. 3 вирусы относятся к возбудителям со слабой этиологической ассоциацией с ГУС/ТТП [64].

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ STEC И STEC-ГУС, ДРУГИХ НЕ-STEC-ГУС

Первый систематический обзор глобального бремени инфекций, вызванных продуцирующей шига-токсин *E. coli*, был опубликован в 2014 году [77]. Согласно этому анализу, базирующемуся на данных за 2010 год, ежегодное число случаев острых STEC-заболеваний в мире достигает 2 801 000. В возрастной структуре заболевших преобладают лица 16–59 лет (974 тыс.) и дети до 5 лет (809 тыс.); на группы 5–15 лет и старше 60 лет приходится 554 тыс. и 464 тыс. случаев соответственно. Особую клиническую значимость представляют тяжелые осложнения инфекции: ежегодно регистрируется 3890 эпизодов ГУС и 270 случаев терминальной хронической болезни почек (тХБП). Наибольшее количество этих осложнений отмечается в возрастной группе 0–4 года (1630 случаев ГУС и 110 случаев тХБП). Летальность составляет 230 исходов в год, при этом основная доля смертей фиксируется среди лиц старше 60 лет (130) и детей раннего возраста (70) [77].

Согласно систематическому обзору и метаанализу U. De Silva D'Souza (2024), включившему 189 350 случаев STEC-инфекции, средний риск развития ГУС составил 8,22% (95% ДИ 7,82–8,61%). При этом наблюдалась выраженная вариабельность показателей в зависимости от возраста, пола и региона: в группе детей 0–4 лет риск возрастал до 17,82%, среди лиц женского пола – до 13,03%, а максимальный региональный риск был зафиксирован в европейском регионе ВОЗ (12,66%) [78].

Эпидемиологический профиль заболеваемости STEC-ГУС характеризуется U-образной зависимостью: максимальные риски отмечаются в детском возрасте, снижаются у молодых взрослых и вновь существенно возрастают в популяции пожилых пациентов [77]. Подавляющее большинство случаев диагностируется у детей младше 10 лет, при этом основной кластер заболеваемости приходится на возрастную категорию до 5 лет. На сегодня STEC-ГУС относится к одной из ведущих причин ОПП, требующего ЗПТ в педиатрической практике [15]. Согласно данным крупномасштабного

Таблица 3
Взаимосвязь вирусных инфекций с развитием ГУС/ТТП и предполагаемый механизм патогенеза [64]
Table 3
Correlation between viral infections and HUS/TTP, and the presumed pathogenesis mechanism [64]

Семейство вирусов	Род/представители	Тип ТМА	Механизм патогенеза
РНК-содержащие вирусы	Retroviridae	ВИЧ	ТТП/ГУС – Прямое повреждение эндотелия – Дефицит ADAMTS13? – Другие механизмы?
		Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа	ТТП – Ингибирование ADAMTS13
	Flaviviridae	Вирус гепатита С	ТТП – Образование антикардиолипидных антител – Ингибирование ADAMTS13 – Прямое повреждение эндотелия – Ингибирование ADAMTS13 – Опосредованно через иммунные комплексы
		Вирус лихорадки Денге	
	Reoviridae	Ротавирус	ГУС – Механизм неизвестен
	Caliciviridae	Норавирус	ГУС – Механизм неизвестен
	Bunyaviridae	Вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки	ТТП – Эндотелиальное повреждение, вызванное цитокиновым штормом
	Picornaviridae	Вирус гепатита А	ГУС – Механизм неизвестен
		Коксаки, энтеровирусы	ГУС – Прямое повреждение эндотелия
	Orthomyxoviridae	Вирус гриппа А	ТТП/ГУС/аГУС – Прямое повреждение эндотелия – Ингибирование ADAMTS13 – Дисрегуляция системы комплемента
ДНК-содержащие вирусы	Herpesviridae	Coronaviridae [75, 76] Коронавирус	аГУС/ТТП/ГУС – Прямое повреждение эндотелия – Ингибирование ADAMTS13 – Дисрегуляция системы комплемента – Эндотелиальное повреждение, вызванное цитокиновым штормом
		Вирус варицелла-зостер	аГУС – Прямое повреждение эндотелия – Дисрегуляция системы комплемента
		ЦМВ	ТТП/ГУС – Эндотелиальное повреждение, вызванное цитокиновым штормом – Прямое повреждение эндотелия
		Герпес-вирус 6-го типа	ТТП – Эндотелиальное повреждение, вызванное цитокиновым штормом – Прямое повреждение эндотелия
		Вирус Эпштейна – Барр	ГУС – Механизм неизвестен
	Adenoviridae	Герпес-вирус 8-го типа	ТТП – Прямое повреждение эндотелия
		Аденовирус	ТТП/ГУС – Модуляция эндотелиальных внутриклеточных факторов – НК-цитотоксичность
		Parvoviridae Parvovirus B19	ТТП/ГУС – Прямое повреждение эндотелия – Опосредованно через иммунные комплексы
	Polyomaviridae	ВК-вирус	ТТП – Прямое повреждение эндотелия

ретроспективного исследования, ГУС развивался у 15% детей (до 18 лет), госпитализированных в отделения интенсивной терапии со STEC-инфекцией и клиникой геморрагического колита [79]. Показатели летальности у детей в острой фазе STEC-ГУС варьируют в пределах 2–5% от общего числа заболевших [15].

В глобальном масштабе заболеваемость, связанная со STEC и STEC-ГУС, значительно колеблется в зависимости от географической зоны, уровня развития сельского хозяйства, систем эпидемиологического надзора и питания. STEC является эндемичной в зонах с умеренным климатом и в районах с высокой плотностью скотоводства, таких как Аргентина, тихоокеанский северо-запад США, провинция Альберта в Канаде, Шотландия.

Аргентина традиционно занимает одно из первых мест в мире по заболеваемости STEC-ГУС. Так, в 2002 году заболеваемость среди детей до 5 лет достигала 12,2 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста (днсв), что примерно в 10 раз превышало показатели других развитых стран [80]. Согласно данным Национальной системы эпидемиологического надзора (SNVS) Аргентины, в период с 2012 по 2023 год наблюдалась устойчивая тенденция к снижению заболеваемости ГУС как в общей популяции (медиана – 350 случаев в год (276–413)), так и среди детей до 5 лет (медиана – 266 случаев в год (216–346)). При этом заболеваемость в возрастной группе до 5 лет варьировала от 9,24 (2014) до 5,84 (2021) на 100 тыс. днсв, что по-прежнему многократно превышает аналогичные показатели в большинстве стран Европы и Северной Америки [81]. Заболеваемость постдиарейным ГУС (Д+, типичным, STEC-ГУС) у детей в зависимости от географического региона и периода наблюдения представлена в табл. 4.

Данные по Африке, Южной Азии и ряду стран Ближнего Востока ограничены, что связано с трудностями диагностики и надзора. В этих регионах значительную долю может составлять ГУС, ассоциированный с *Shigella dysenteriae*.

STEC-ГУС является классическим примером болезни, которая, помимо спорадических случаев, имеет выраженную тенденцию к развитию вспышек. Эпидемическая вспышка определяется как возникновение в определенной популяции, географическом регионе или сезоне большего числа случаев этого заболевания, чем обычно ожидается, что проявляется в виде четкой связи между заболевшими во времени и пространстве [98]. Наиболее крупные вспышки STEC и STEC-ГУС у детей в мире за последние 20 лет представлены в табл. 5.

Анализ описанных выше событий показывает, что изучение вспышек имеет фундаментальное значение для понимания ГУС. Полученные данные не только позволили идентифицировать основные пути передачи инфекции, но и послужили мощным толчком для совершенствования систем эпидемиологического надзора и правил безопасности пищевых продуктов по всему миру.

■ ИСТОЧНИКИ И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ STEC-ИНФЕКЦИИ

Заболеваемость STEC-инфекцией напрямую связана с взаимодействием человека с окружающей средой, причем значимый вклад вносит сельскохозяйственная деятельность. Исследование, проведенное в провинции Онтарио (Канада), показало, что распространенность антител к Stx выше у детей из сельских районов по сравнению с городскими, что указывает на более ранний или более частый контакт с возбудителем у сельского населения [30].

Таблица 4
Заболееваемость ГУС у детей в зависимости от географического региона и периода наблюдения
Table 4
Incidence of HUS in children depending on the geographic region and observation period

Регион	Временные перио- ды, годы	Возраст, лет	Заболееваемость на 100 тыс. днсв	Источник
Северная Америка				
США	2000–2007	<18	0,78	[82]
Канада	1986–1988	<5 (<15)	3,11 (1,44)	[83]
Канада (Южная Альберта)	1980–1992	<18	3,33	[84]
	1994–2006	<5 (<18)	6,57 (2,58)	
Латинская Америка				
Аргентина	2002	<5	12,2	[80]
	2014		9,24	[81]
	2021		5,84	
Чили	2000–2002	<15	3,4	[85]
Перу	2015	<5	0,42	[86]
	2022		0,67	
	2019 (в Лиме)		3,08	
Европа				
Ирландия	2011–2014	<16	1,29	[87]
Великобритания	1985–1988		0,79	[88]
	2011–2014		0,78	[87]
Норвегия	1999–2008	<5 (<15)	1,3 (0,5)	[89]
Финляндия	2000–2016	<17	0,57	[90]
Бельгия	1996	<5 (<15)	4,3 (1,8)	[91]
	2009–2015		4,5 (3,2)	
Германия	1997–2000	<5 (<15)	1,71 (0,71)	[92]
Австрия	1997–2000	<5 (<15)	0,51 (0,36)	
Швейцария	04.1997–03.2003	≤16	1,42	[93]
Франция	2007–2016	<15	~1,0	[94]
Италия	2020–2021	<15	0,64	[95]
Польша	2014–2022	<5 (<18)	1,2 (0,39)	[96]
Беларусь	2005–2014	<5 (<15)	3,8 (1,4)	[97]
	2015–2019		5,0 (2,3)	
	2021		10,6 (5,0)	

Крупный рогатый скот является бессимптомным носителем STEC и одним из наиболее значимых факторов риска инфицирования человека. Среди животных этого вида выделяют категорию супервыделителей – особей, выделяющих с фекалиями концентрацию *E. coli* O157:H7 $\geq 10^4$ колониеобразующих единиц / г. Пик заболеваемости STEC-инфекцией у людей приходится на период с апреля по сентябрь, что совпадает с более высокой колонизацией крупного рогатого скота STEC в теплые месяцы [15]. Наибольшее выделение возбудителя наблюдается у телят в первые 6 месяцев жизни, после чего интенсивность выделения снижается по мере взросления и резко падает после 2 лет.

Таблица 5
Крупные вспышки STEC и STEC-ГУС в мире у детей (2006–2025)
Table 5
Large outbreaks of STEC and STEC-HUS in children worldwide (2006–2025)

Географический регион, период времени [источник]	Источник заражения	Штамм (Stx-тип)	STEC, n	STEC-ГУС, n	Риск STEC-ГУС	Летальность при STEC-ГУС
Норвегия, 02–04.2006 [99]	Колбаса из баранины	E. coli O103:H25 (Stx2)	17	10 (дети)	60%	1/10 (10%)
Германия, 05–06.2011 [54, 55]	Пажитник	E. coli O104:H4 (Stx2; STEC/EAEC)	3842	855 (90 детей)	22,2 %	54/855 (6,3%)
						Дети 1/90 (1,1 %)
Великобритания, 07.2014 [100]	–	E. coli O55:H7 (Stx2a)	31 (20 детей)	13 (11 детей)	42%	0/31 (0%)
Франция, 03–04.2019 [101]	Мягкий сыр из сырого молока	E. coli O26:H11 (Stx2)	–	20 (дети)	–	0/20 (0%)
Беларусь, 09–10.2022 [97, 102]	–	E. coli O111 (64%), O145 (9%), O104 (9%)	–	45	–	1/45 (2,2%)
Канада, 08–09.2023 [103]	Мясной рулет из говядины	E. coli O157:H7 (Stx1 + Stx2)	359 (285 детей)	21 (дети)	7,4%	0/21 (0%)
Великобритания, 10.2023–09.2024 [104]	Сухофрукты	E. coli O26:H11 (Stx2)	40	19 (дети)	47,5%	0/19 (0%)

Хотя крупный рогатый скот служит основным резервуаром STEC, накоплено достаточно данных, подтверждающих, что овцы и козы также могут быть источниками вспышек [105]. Зарегистрировано несколько вспышек, связанных с употреблением зараженной баранины или ягнятины [33]. Как и у крупного рогатого скота, STEC-инфекция у овец обычно протекает бессимптомно. Штаммы E. coli, носителями которых являются козы, способны передаваться человеку через нестерилизованное козье молоко или молочные продукты. Кроме того, источником вспышек может служить загрязненное мясо оленей.

STEC-штаммы, ассоциированные с отечной болезнью свиней (серотипы O138:H14, O139:H1 и O141:H4), как правило, не встречаются у людей [33]. Тем не менее употребление инфицированной свинины связывали с несколькими задокументированными вспышками STEC-инфекции у людей. Например, в Канаде зарегистрирована вспышка, в ходе которой у 29 пациентов возникли желудочно-кишечные симптомы, а у 6 развилась диарея с примесью крови [33].

В отличие от человека, для которого STEC высокопатогенен и вызывает поражение желудочно-кишечного тракта различной степени тяжести, вплоть до ГУС, у большинства животных отсутствуют соответствующие рецепторы к шига-токсину, что препятствует развитию патологического процесса и появлению характерных симптомов. Исключение составляют свиньи, обладающие сосудистыми рецепторами, чувствительными к Stx: после колонизации кишечника штаммами STEC, продуцирующими Stx2e, у них может развиваться отечная болезнь. Изучение и мониторинг популяций животных, которые могут служить резервуарами STEC и способствовать передаче инфекции человеку через загрязнение продуктов питания и воды

инфицированными фекалиями, имеют критическое значение для профилактики заболеваемости и эпидемиологического контроля.

Основной резервуар STEC – крупный рогатый скот и его навоз, загрязняющий пищевые продукты и питьевую воду. К другим значимым резервуарам относят жвачных животных: овец, коз, оленей, буйволов, лосей, американских бизонов, а также диких свиней и кабанов. Изучается роль лам, альпак, антилоп и яков, которые могут передавать инфекцию человеку при прямом контакте с содержащимися в неволе животными или опосредованно – через фекальное загрязнение источников воды, овощных полей, зон отдыха, а также при употреблении мяса этих животных. Лошади и слоны не являются резервуарами, но могут выступать переносчиками.

Переносчиками STEC могут быть и другие инфицированные млекопитающие (кролики, собаки, кошки, еноты). Сообщалось о носительстве STEC у домашней птицы. Эпидемиологические данные указывают на то, что птицы (голуби, скворцы, воробьи, вьюрки, гуси) способны переносить возбудителя, в том числе на большие расстояния. Переносчиками также являются грызуны (крысы, мыши). Рыбы и моллюски могут подвергаться контаминации STEC при загрязнении среды их обитания фекалиями инфицированных млекопитающих, однако нет доказательств того, что водные организмы передают возбудителя другим животным; они выступают в качестве тупиковых хозяев, передавая микроорганизм только при употреблении в пищу. Насекомые могут играть важную роль в передаче и распространении STEC в окружающей среде. STEC O157:H7 выделяли из организма домашних мух (*Musca domestica*), мух-навозников (*Hydrotaea aenescens*) и жуков-навозников (*Catharsius molossus*), обитающих на животноводческих фермах и ярмарках, что делает их значимыми переносчиками [106].

Наконец, переносчиком и распространителем инфекции может быть и сам человек. Зарегистрированы случаи бессимптомного носительства – лица без клинических проявлений болезни, но способные инфицировать других. Период выделения STEC у взрослых обычно составляет около одной недели или менее, тогда как у детей он, как правило, более продолжительный. Во время вспышки O104:H4 в Германии бессимптомное выделение STEC у детей отмечалось в среднем в течение 30 дней после обнаружения возбудителя, в то время как у взрослых длительность бактериовыделения парадоксальным образом достигала 13 недель [106]. Наиболее благоприятная среда для передачи STEC от человека к человеку – детские сады и дома престарелых [102].

Особенности распределения подтипов шига-токсина STEC у различных хозяев и человека приведены в табл. 6.

Передача STEC человеку возможна следующими основными путями:

- 1) алиментарный (пищевой) – употребление в пищу мяса, молочных продуктов, а также сельскохозяйственных культур (пшеница, овощи, зелень), загрязненных фекалиями животных;
- 2) алиментарный (водный) – употребление питьевой воды, содержащей примеси отходов животных;
- 3) контактный – прямая передача от человека к человеку или от животного к человеку, что обусловлено крайне низкой инфицирующей дозой [15]. В подтверждение низкой инфицирующей дозы можно привести примеры из документально зафиксированных вспышек: менее одной клетки *E. coli* O111 на 10 г

Таблица 6
Характеристика подтипов шига-токсинов STEC в зависимости от источника выделения [33]
Table 6
Characteristics of STEC Shiga toxin subtypes depending on the source of isolation [33]

Носители STEC	Подтипы шига-токсинов
Человек	Stx1a Stx2a Stx2b Stx2c Stx2d
Крупный рогатый скот	Stx1a Stx1c Stx2a Stx2b Stx2c Stx2d Stx2g Stx2e
Овца	Stx1a Stx1c Stx2a Stx2b Stx2k
Коза	Stx1a Stx1c Stx2a Stx2b Stx2c Stx2d Stx2k
Олень	Stx1a Stx1c Stx2a Stx2b Stx2c Stx2d Stx2g
Свинья	Stx2a Stx2e
Куры, утки, голуби, чайки, гуси	Stx2f Stx1
Двустворчатые моллюски, креветки	Stx2i
Дикие сурки	Stx2h

Примечание: жирным шрифтом обозначены наиболее часто выделяемые подтипы токсинов.

ферментированной колбасы во время вспышки в Австралии (1996) [107] и около 68 клеток *E. coli* O157:H7 на котлету для гамбургера во время вспышки на западе США (1993) [108]. К значительным факторам риска также относится посещение ферм, зоопарков и других мест содержания сельскохозяйственных животных, где возможен прямой контакт человека с носителями STEC.

Хотя пищевые продукты не могут рассматриваться как истинные самостоятельные резервуары STEC, они играют ключевую роль в фекально-оральной передаче возбудителя. Большинство вспышек STEC связано с продуктами, не прошедшими достаточную термическую обработку, включая говядину, коровье молоко, баранину, свинину, оленину, козье молоко, а также овощи, соки и орехи [33]. Говядина длительное время оставалась ведущим источником STEC, однако в последние годы ее доля, по-видимому, уменьшается. Современные вспышки все чаще ассоциируются с продуктами, содержащими сырое молоко, со шпинатом, водопроводной водой, ростками фасоли (вспышка в Сакаи), салатом или пажитником [30, 33]. Рост числа вспышек, связанных с фруктами и овощами (ростки, шпинат, латук, капуста, салат), объясняется их контаминацией на этапах выращивания или переработки в результате контакта с фекалиями домашних или диких животных. *E. coli* способна сохранять жизнеспособность в окружающей среде в течение нескольких месяцев, что создает потенциал для загрязнения свежих продуктов и возникновения новых вспышек.

Бактерии STEC также обнаруживаются в водоемах (прудах, реках, озерах), колодцах и поилках для скота. Зарегистрированы случаи передачи инфекции как через загрязненную питьевую воду, так и через воду, используемую для рекреационных целей.

Данные из базы геномных последовательностей патогенов NCBI (The National Center for Biotechnology Information; доступны по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/>) отражают разнообразие штаммов *E. coli*, несущих аллельные варианты генов Stx, выделенных из различных источников (включая пищевые продукты),

Таблица 7
Подтипы шига-токсинов, выделенных из продуктов питания
Table 7
Subtypes of Shiga toxins isolated from food

Подтипы Stx	Продукты питания
Stx1a	Говядина, коровье молоко и сливки, овощи, мука, свинина, баранина, сыр, оленина, козий сыр и молоко, сок, орехи, колбаса, мясо медведя, зерно
Stx1c	Говядина, молоко, сыр, овощи, свинина, баранина, козий сыр и молоко
Stx1d	Говядина, коровье молоко, мука, овощи
Stx2a	Говядина, молоко, сыр, мороженое, овощи, свинина, мука
Stx2b	Говядина, молоко, баранина, овощи, оленина, козий сыр и молоко, мясо цыпленка
Stx2c	Говядина, молоко, сыр, овощи, баранина, свинина, мука, оленина, козий сыр и молоко, мясо цыпленка, орехи, колбаса, десерт
Stx2d	Мясо, овощи, молоко коровье, баранина
Stx2e	Говядина, овощи, мука, свинина, баранина, сыр, продукты из кукурузы
Stx2f	Овощи
Stx2g	Овощи, мука, морепродукты, речная вода

которые сами по себе не являются хозяевами-резервуарами. В табл. 7 приведены подтипы шига-токсинов и соответствующие продукты, из которых были изолированы продуцирующие их штаммы STEC.

В июле 2025 года в базе было представлено около 486 335 изолятов *E. coli* и *Shigella*. Доля STEC-патогенов составляла приблизительно 30–35% от общего числа изолятов. Прирост количества новых изолятов *E. coli* / *Shigella* за период с августа 2023 года по июль 2025 года оценивается примерно в 150 000–160 000.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Знание этиологии и эпидемиологии постинфекционного ГУС лежит в основе первичной профилактики STEC-инфекции. На индивидуальном уровне основные модифицируемые факторы риска включают отказ от употребления сырой или недостаточно термически обработанной говядины, непастеризованных молочных продуктов, плохо вымытых овощей, зелени и фруктов, а также воды из открытых источников. Эти меры особенно актуальны для детей младшего возраста – группы наивысшего риска развития ГУС.

Ключевое значение имеют гигиена рук и правильная кулинарная обработка продуктов. Учитывая крайне низкую инфицирующую дозу STEC, при выявлении вспышки необходимо незамедлительное исключение заболевших из детских или рабочих коллективов и предотвращение их контактов с членами семьи.

Повышение осведомленности медицинских работников о ранней диагностике и лечении постинфекционного ГУС, а также просвещение населения (особенно в сельских и животноводческих регионах) в вопросах личной гигиены и безопасного обращения с пищей позволят минимизировать риск инфицирования продуктов питания и воды, ограничить распространение инфекции и в конечном счете уменьшить заболеваемость.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- George J.N., Nester C.M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(7):654–666. doi: 10.1056/NEJMra1312353
- Besbas N., Karpman D., Landau D., et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 2006;70(3):423–431. doi: 10.1038/sj.ki.5001581
- Ariceta G., Besbas N., Johnson S., et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2009;24(4):687–696. doi: 10.1007/s00467-008-0964-1
- Scheiring J., Andreoli S.P., Zimmerhackl L.B. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr. Nephrol.* 2008;23(10):1749–1760. doi: 10.1007/s00467-008-0935-6
- Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(17):1676–1687. doi: 10.1056/NEJMra0902814
- 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. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
- Tarr P.I., Gordon C.A., Chandler W.L. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9464):1073–1086. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71144-2
- Karmali M.A. Infection by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. *Mol. Biotechnol.* 2004;26(2):117–122. doi: 10.1385/MB:26:2:117
- Emirova Kh., Tolstova E.M., Kagan M., et al. Hemolytic uremic syndrome associated with shiga-toxin-producing *Escherichia coli*. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016;20(2):18–32. (In Russ.)
- Baiko S.V. Epidemiology and pathophysiology of hemolytic uremic syndrome associated with shiga toxin (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(3):36–42. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-36-42> (In Russ.)
- Gunkova E.V., Vyalikova A.A., Zorin I.V. Hemolytic-uremic syndrome in children, associated with diarrhea (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(3):43–51. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-43-51> (In Russ.)
- Semeiko G., Samoilovich E., Baiko S., et al. Etiological Diagnostics of Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome in Children Using TaqMan Array Cards. *Pediatrics Eastern Europe.* 2022;10(4):510–519. doi: 10.34883/PE.2022.10.4.006
- Freedman S.B., van de Kar N.C.A.J., Tarr P.I. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* and the Hemolytic-Uremic Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2023;389(15):1402–1414. doi: 10.1056/NEJMra2108739
- Luna-Gierke R.E., Griffin P.M., Gould L.H., et al. Outbreaks of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection: USA. *Epidemiol. Infect.* 2014;142(11):2270–2280. doi: 10.1017/S0950268813003233
- 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
- Butler T. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2012;106(7):395–399. doi: 10.1016/j.trstmh.2012.04.001
- Copelovitch L., Kaplan B.S. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome: classification and the emergence of serotype 19A. *Pediatrics.* 2010;125(1):e174–e182. doi: 10.1542/peds.2007-2017
- Baiko S.V., Strelchenia E.S., Reut S.U. Hemolytic uremic syndrome associated with Streptococcus pneumoniae. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(6):134–141. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-134-141> (In Russ.)
- Watanabe T. Hemolytic uremic syndrome associated with influenza A virus infection. *Nephron.* 2001;89(3):359–360. doi: 10.1159/000046102
- Jhaveri R., Schneider T., Hidalgo C., et al. COVID-19-Associated Thrombotic Microangiopathy: An Uncommon Complication of a Common Disease. *Kidney Med.* 2022;4(11):100548. doi: 10.1016/j.kme.2022.100548
- Karmali M.A., Petric M., Lim C., et al. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* 1985;151(5):775–782. doi: 10.1093/infdis/151.5.775
- Furlan M., Robles R., Galbusera M., et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(22):1578–1584. doi: 10.1056/NEJM199811263392202
- Baiko S.V. Non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: epidemiology, classification, clinical features, diagnostic, and treatment Review. Part I. *Nephrology and Dialysis.* 2007;9(4):370–377. (In Russ.)
- Baiko S.V. Non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: epidemiology, classification, clinical features, diagnostic, and treatment (review) part II. *Nephrology and Dialysis.* 2007;9(4):377–386. (In Russ.)
- Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., et al. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017;390(10095):681–696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4
- Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;13(2):300–317. doi: 10.2215/CJN.00620117
- Aigner C., Schmidt A., Gaggli M., et al. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clin. Kidney J.* 2019;12(3):333–337. doi: 10.1093/ckj/sfz040
- Genest D.S., Patriquin C.J., Licht C., et al. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am. J. Kidney Dis.* 2023;81(5):591–605. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.014
- Nester C.M., Feldman D.L., Burwick R., et al. An expert discussion on the atypical hemolytic uremic syndrome nomenclature-identifying a road map to precision: a report of a National Kidney Foundation Working Group. *Kidney Int.* 2024;106(3):326–336. doi: 10.1016/j.kint.2024.05.021
- Bitzan M., Lapeyraque A.L. Postinfectious Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatric Kidney Disease.* 2016;653–731. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_26
- Croxen M.A., Finlay B.B. 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
- 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
- Wang X., Yu D., Chui L., et al. A Comprehensive Review on Shiga Toxin Subtypes and Their Niche-Related Distribution Characteristics in Shiga-Toxin-Producing *E. coli* and Other Bacterial Hosts. *Microorganisms.* 2024;12(4):687. doi: 10.3390/microorganisms12040687
- Trofa A.F., Ueno-Olsen H., Oiwa R., et al. Dr. Kiyoshi Shiga: discoverer of the dysentery bacillus. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1303–1306. doi: 10.1086/313437
- Konowalchuk J., Speirs J.L., Stavaric S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1977;18(3):775–779. doi: 10.1128/iai.18.3.775-779.1977
- Karmali M.A., Steele B.T., Petric M., et al. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet.* 1983;1(8325):619–620. doi: 10.1016/S0140-6736(83)91795-6
- Scheut F., Teel L.D., 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
- Bowen E.E., Hurcombe J.A., Barrington F., et al. Shiga toxin targets the podocyte causing hemolytic uremic syndrome through endothelial complement activation. *Med.* 2023;4(11):761–777.e8. doi: 10.1016/j.medj.2023.09.002
- QIASphere Insights. Available at: <https://www.qiagen.com/us/applications/syndromic-testing/products/insights> (accessed 05.05.2026).

40. European Centre for Disease Prevention and Control. STEC infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/STEC_AER_2022_Report.pdf (accessed 05.05.2026)
41. Research and analysis Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) data: UKHSA 2023. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/escherichia-coli-e-coli-o157-annual-totals/shiga-toxin-producing-escherichia-coli-stec-data-2023> (accessed 05.05.2026).
42. Kiss C., Kotsanas D., Francis M.J., et al. Molecular epidemiology, clinical features and significance of Shiga toxin detection from routine testing of gastroenteritis specimens. *Pathology*. 2023;55(5):656–662. doi: 10.1016/j.pathol.2023.03.005
43. Alconcher L.F., Balestracci A., Coccia P.A., et al. Hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing Escherichia coli infection in Argentina: update of serotypes and genotypes and their relationship with severity of the disease. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(9):2811–2817. doi: 10.1007/s00467-021-04988-y
44. Onishchenko G.G., Dyatlov I.A., Svetoch E.A., et al. Molecular-genetic characterization of shiga-toxin producing Escherichia coli isolated during a food-borne outbreak in St. Petersburg in 2013. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(1):70–81. (in Russ.)
45. Cointe A., Birgy A., Mariani-Kurkdjian P., et al. Emerging Multidrug-Resistant Hybrid Pathotype Shiga Toxin-Producing Escherichia coli O80 and Related Strains of Clonal Complex 165, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(12):2262–2269. doi: 10.3201/eid2412.180272
46. Preußel K., Höhle M., Stark K., et al. Shiga toxin-producing Escherichia coli O157 is more likely to lead to hospitalization and death than non-O157 serogroups – except O104. *PLoS One*. 2013;8(11):e78180. doi: 10.1371/journal.pone.0078180
47. Gould L.H., Mody R.K., Ong K.L., et al. Increased recognition of non-O157 Shiga toxin-producing Escherichia coli infections in the United States during 2000–2010: epidemiologic features and comparison with E. coli O157 infections. *Foodborne Pathog Dis*. 2013;10(5):453–460. doi: 10.1089/fpd.2012.1401
48. Press release: USDA Targeting Six Additional Strains of E.coli in Raw Beef Trim Starting Monday. Available at: <https://www.usda.gov/about-usda/news/press-releases/2012/05/31/usda-targeting-six-additional-strains-ecoli-raw-beef-trim-starting-monday> (accessed 05.05.2026)
49. Alharbi M.G., Al-Hindi R.R., Esmael A., et al. The "Big Six": Hidden Emerging Foodborne Bacterial Pathogens. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(11):356. doi: 10.3390/tropicalmed7110356
50. Guerra J.A., Zhang C., Bard J.E., et al. Comparative genomic analysis of a Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) O145:H25 associated with a severe pediatric case of hemolytic uremic syndrome in Davidson County, Tennessee, US. *BMC Genomics*. 2020;21(1):564. doi: 10.1186/s12864-020-06967-3
51. Muniesa M., Hammerl J.A., Hertwig S., et al. Shiga toxin-producing Escherichia coli O104:H4: a new challenge for microbiology. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(12):4065–4073. doi: 10.1128/AEM.00217-12
52. Beutin L., Hammerl J.A., Reetz J., et al. Shiga toxin 2A-encoding bacteriophages in enteroaggregative Escherichia coli O104:H4 strains. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(9):1567–1568. doi: 10.3201/eid2009.131373
53. Laing C.R., Zhang Y., Gilmour M.W., et al. A comparison of Shiga-toxin 2 bacteriophage from classical enterohemorrhagic Escherichia coli serotypes and the German E. coli O104:H4 outbreak strain. *PLoS One*. 2012;7(5):e37362. doi: 10.1371/journal.pone.0037362
54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Escherichia coli O104:H4 infections associated with sprout consumption – Europe and North America, May–July 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(50):1029–1031.
55. Frank C., Werber D., Cramer J.P., et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1771–1780. doi: 10.1056/NEJMoa1106483
56. Strockbine N.A., Jackson M.P., Sung L.M., et al. Cloning and sequencing of the genes for Shiga toxin from Shigella dysenteriae type 1. *J Bacteriol*. 1988;170(3):1116–1122. doi: 10.1128/jb.170.3.1116-1122.1988
57. Lee M.S., Yoon J.W., Tesh V.L. Editorial: Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Shiga Toxin-Producing Shigella and Escherichia coli. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:620703. doi: 10.3389/fcimb.2020.620703
58. Bhimma R., Rollins N.C., Coovadia H.M., et al. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of Shigella dysenteriae in KwaZulu/Natal. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(5):560–564. doi: 10.1007/s004670050338
59. Khan W.A., Griffiths J.K., Bennish M.L. Gastrointestinal and extra-intestinal manifestations of childhood shigellosis in a region where all four species of Shigella are endemic. *PLoS One*. 2013;8(5):e64097. doi: 10.1371/journal.pone.0064097
60. Agarwal H.S., Latifi S.Q. Streptococcus pneumoniae-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in the Era of Pneumococcal Vaccine. *Pathogens*. 2021;10(6):727. doi: 10.3390/pathogens10060727
61. Scobell R.R., Kaplan B.S., Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(9):1585–1591. doi: 10.1007/s00467-019-04342-3
62. Copelovitch L., Kaplan B.S. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):1951–1956. doi: 10.1007/s00467-007-0518-y
63. Loupiac A., Elayan A., Cailliez M., et al. Diagnosis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1045–1049. doi: 10.1097/INF.0b013e31829ee872
64. Lopes da Silva R. Viral-associated thrombotic microangiopathies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2011;4(2):51–59. doi: 10.5144/1658-3876.2011.51
65. Bayer G., von Tokarski F., Thoreau B., et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(4):557–566. doi: 10.2215/CJN.11470918
66. Mody R.K., Luna-Gierke R.E., Jones T.F., et al. Infections in Pediatric Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome: Factors Associated With Identifying Shiga Toxin–Producing Escherichia coli. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(10):902–909. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.471
67. Bitzan M., Zieg J. Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(11):2009–2025. doi: 10.1007/s00467-017-3783-4
68. Allen U., Licht C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS-more than just another trigger? *Pediatr Nephrol*. 2011;26(1):3–5. doi: 10.1007/s00467-010-1690-z
69. Ohashi A., Uemura Y., Yoshimori M., et al. The Plasma Level of Interleukin-1β Can Be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *Front Microbiol*. 2022;13:874998. doi: 10.3389/fmicb.2022.874998
70. El Amani M., Belkaid F., Haidouri S., et al. Concurrent Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Thrombotic Microangiopathy Induced by Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Co-infection in an Immunocompetent Young Adult: A Case Report. *Cureus*. 2025;17(9):e92654. doi: 10.7759/cureus.92654
71. Fallahzadeh M.A., Fallahzadeh M.K., Derakhshan A., et al. A case of atypical hemolytic uremic syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(4):341–343.
72. Kwon T., Belot A., Ranchin B., et al. Varicella as a trigger of atypical haemolytic uremic syndrome associated with complement dysfunction: two cases. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2752–2754. doi: 10.1093/ndt/gfp166
73. Rassokhin V.V., Bobrovitskaya T.M. Kidney lesions in HIV patients: epidemiology, approaches to classification, and principal clinical manifestations. Part 1. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018;10(1):25–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-25-36>
74. Mocanu A., Bogos R.A., Lazaruc T.I., et al. Pitfalls of Thrombotic Microangiopathies in Children: Two Case Reports and Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(7):1228. doi: 10.3390/diagnostics13071228
75. Masuda E., Fukushima K., Hebisawa Y., et al. Coronavirus disease 2019-associated thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange and antihypertensive therapy in a patient with HIV: A case report with literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(41):e35469. doi: 10.1097/MD.00000000000035469

76. Tiwari N.R., Phatak S., Sharma V.R., et al. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res.* 2021;202:191–198. doi: 10.1016/j.thromres.2021.04.012
77. Majowicz S.E., Scallan E., Jones-Bitton A., et al. Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: a systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog Dis.* 2014;11(6):447–455. doi: 10.1089/fpd.2013.1704
78. Estimating the proportion of hemolytic uremic syndrome cases in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* cases – A systematic review and proportional meta-analysis (Theses requirement for the degree of Master of Science). Available at: <https://dspacemainpr01.lib.uwaterloo.ca/server/api/core/bitstreams/189542b3-aadf-423d-809b-debfa1de8f10/content> (accessed 10.05.2026)
79. McKee R.S., Schnadower D., Tarr P.I., et al. Predicting Hemolytic Uremic Syndrome and Renal Replacement Therapy in Shiga Toxin-producing *Escherichia coli*-infected Children. *Clin Infect Dis.* 2020;70(8):1643–1651. doi: 10.1093/cid/ciz432
80. Rivas M., Miliwebsky E., Chinen I., et al. Epidemiología del síndrome urémico hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión [The epidemiology of hemolytic uremic syndrome in Argentina. Diagnosis of the etiologic agent, reservoirs and routes of transmission]. *Medicina (B Aires).* 2006;66 Suppl. 3:27–32.
81. Situación epidemiológica 2013/2023 del síndrome urémico hemolítico en Argentina y hasta la SE 14/2024. Available at: <https://www.prosaia.org/2024/05/31/sindrome-uremico-hemolitico-4/> (accessed 11.05.2026)
82. Ong K.L., Apostol M., Comstock N., et al. Strategies for surveillance of pediatric hemolytic uremic syndrome: Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2000–2007. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 5(Suppl 5):S424–S431. doi: 10.1093/cid/cis208
83. McLaine P.N., Rowe P.C., Orrbine E. Experiences with HUS in Canada: what have we learned about childhood HUS in Canada? *Kidney Int Suppl.* 2009;112:S25–S28. doi: 10.1038/ki.2008.614
84. Grisaru S., Midgley J.P., Hamiwka L.A., et al. Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. *Paediatr Child Health.* 2011;16(6):337–340. doi: 10.1093/pch/16.6.337
85. Prado J.V., Cavañaro S.M.F.; Grupo de Estudio de Infecciones por STEC. Síndrome hemolítico urémico asociado a infección intestinal por *Escherichia coli* productora de shigatoxina (STEC) en pacientes chilenos: aspectos clínicos y epidemiológicos [Hemolytic uremic syndrome associated to shigatoxin producing *Escherichia coli* in Chilean children: clinical and epidemiological aspects]. *Rev Chilena Infectol.* 2008;25(6):435–444.
86. Perú: incidencia en la infancia del síndrome urémico hemolítico y su atención predominante en la red hospitalaria estatal. Available at: <https://siic.salud.com/noticias/nota/1849> (accessed 11.05.2026).
87. Byrne L., Douglas A., Launders N., et al. Haemolytic uraemic syndrome in children England, Wales, Northern Ireland, and Ireland: A prospective cohort study. *Epidemiol Infect.* 2023;151:e160. doi: 10.1017/S0950268823001413
88. Lynn R.M., O'Brien S.J., Taylor C.M., et al. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(4):590–596. doi: 10.3201/eid1104.040833
89. Jenssen G.R., 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
90. Ylinen 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
91. Jacquinet S., De Raauw K., Pierard D., et al. Haemolytic uremic syndrome surveillance in children less than 15 years in Belgium, 2009–2015. *Arch Public Health.* 2018;76:41. doi: 10.1186/s13690-018-0289-x
92. 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
93. Schifferli A., von Vigier R.O., Fontana M., et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997–2003. *Eur J Pediatr.* 2010;169(5):591–598. doi: 10.1007/s00431-009-1079-9
94. 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
95. Istituto Superiore di Sanità (2022) Italian haemolytic uraemic syndrome registry. Report / 1 December 2020 – 30 November 2021. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/en/hus/epidemiology-italy> (accessed 11.05.2026)
96. Zagózdźon I., Szczepańska M., Leszczyńska B., et al. Changing Epidemiology and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome in Children: A Prospective National Cohort Study from the Polish Pediatric HUS Registry and the Polish Registry of Renal Replacement Therapy in Children. *J Clin Med.* 2024;13(21):6499. doi: 10.3390/jcm13216499
97. Baiko S., Samoilovich E., Semeiko G., et al. Outbreak of Hemolytic-Uremic Syndrome in Children in Belarus: Epidemiology, Features of Clinic al Course and Laboratory Changes, and Outcomes. *Pediatrics Eastern Europe.* 2022;10(3):301–310. doi: 10.34883/PL.2022.10.3.001 (In Russ.)
98. Gupta S.K., Kant S., Sharma J.K. *Disease Outbreak Management: Hospital Administrators' Perspective (1st ed.)*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 2013. doi: 10.5005/jp/books/11737
99. Schimmer B., Nygard K., Eriksen H.M., et al. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Norway caused by stx2-positive *Escherichia coli* O103:H25 traced to cured mutton sausages. *BMC Infect Dis.* 2008;8:41. doi: 10.1186/1471-2334-8-41
100. McFarland N., Bundle N., Jenkins C., et al. Recurrent seasonal outbreak of an emerging serotype of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC O55:H7 Stx2a) in the south west of England, July 2014 to September 2015. *Euro Surveill.* 2017;22(36):30610. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.36.30610
101. Minary K., Tanne C., Kwon T., et al. Outbreak of hemolytic uremic syndrome with unusually severe clinical presentation caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26:H11 in France. *Arch Pediatr.* 2022;29(6):448–452. doi: 10.1016/j.arcped.2022.05.011
102. Semeiko G.V., Kolodkina V.L., Baiko S.V., et al. O- and N-typing of Shigatoxin-producing *E. coli* in children with post-diarrheal hemolytic-uremic syndrome in Belarus. *Medical Journal.* 2025;1(1):97–103. <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2025.1.97> (In Russ.)
103. Eltoriki M., Ajayi O.O., Seok J., et al. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Outbreak in Canadian Daycare Centers. *JAMA Netw Open.* 2026;9(3):e261278. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2026.1278
104. Learnings from UK Drug-Resistant *E. coli* Outbreak that Gave 19 Kids HUS. <https://www.food-safety.com/articles/11170-learnings-from-uk-drug-resistant-e-coli-outbreak-that-gave-19-kids-hus>
105. Ogden I.D., Hepburn N.F., MacRae M., et al. Long-term survival of *Escherichia coli* O157 on pasture following an outbreak associated with sheep at a scout camp. *Lett Appl Microbiol.* 2002;34(2):100–104. doi: 10.1046/j.1472-765x.2002.01052.x
106. Persad A.K., LeJeune J.T. Animal Reservoirs of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr.* 2014;2(4):EHEC-0027-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.EHEC-0027-2014
107. Paton A.W., Ratcliff R.M., Doyle R.M., et al. Molecular microbiological investigation of an outbreak of hemolytic-uremic syndrome caused by dry fermented sausage contaminated with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 1996;34(7):1622–1627. doi: 10.1128/JCM.34.7.1622-1627.1996
108. Tuttle J., Gomez T., Doyle M.P., 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