

## Трудности диагностики гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с диареей, у взрослых

В.А. МАЛОВ<sup>1</sup>, В.В. МАЛЕЕВ<sup>2</sup>, Н.А. КОЗЛОВСКАЯ<sup>1</sup>, Н.А. ЦВЕТКОВА<sup>3</sup>, С.В. СМЕТАНИНА<sup>3</sup>,  
А.Н. ГОРОБЧЕНКО<sup>1</sup>, В.В. СЕРОВА<sup>3</sup>, В.Б. ЧЕНЦОВ<sup>3</sup>, А.Г. ВОЛКОВ<sup>3</sup>, А.П. ФАЛЛЕР<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия; <sup>2</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

### Аннотация

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) — редкое, но грозное состояние, регистрируемое преимущественно у детей. В статье приводятся подробное описание и анализ клинического наблюдения с благоприятным исходом ГУС у взрослой женщины, который развился на фоне кровавой диареи. Рассматриваются современные сведения об этиологии, патогенезе, особенностях клинической картины ГУС, ассоциированного с диарейным синдромом, обсуждаются трудности дифференциальной диагностики, проблемы диагностики и особенности тактики ведения больных.

*Ключевые слова:* гемолитико-уремический синдром, гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с диарейным синдромом у взрослых, клиническое наблюдение.

## Difficulties in the diagnosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in adults

V.A. MALOV<sup>1</sup>, V.V. MALEEV<sup>2</sup>, N.L. KOZLOVSKAYA<sup>1</sup>, N.A. TSVETKOVA<sup>3</sup>, S.V. SMETANINA<sup>3</sup>, A.N. GOROBCHENKO<sup>1</sup>,  
V.V. SEROVA<sup>3</sup>, V.B. CHENTSOV<sup>3</sup>, A.G. VOLKOV<sup>3</sup>, A.P. FALLER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Clinical Infectious Diseases Hospital Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a rare, but menacing condition registered mainly in children. The paper gives a detailed description and analysis of a clinical case of HUS with a favorable outcome in an adult woman who developed the syndrome in the presence of bloody diarrhea. It considers an update on the etiology, pathogenesis, and clinical features of HUS associated with diarrheal syndrome and discusses differential diagnostic features, diagnostic problems, and characteristics of management tactics for patients.

*Keywords:* hemolytic uremic syndrome; hemolytic uremic syndrome associated with diarrheal syndrome in adults; clinical case.

АБП — антибактериальные препараты  
АГ — артериальная гипертония  
АлАТ — аланинаминотрансфераза  
АсАТ — аспаратаминотрансфераза  
ГК — геморрагический колит  
ГУС — гемолитико-уремический синдром  
ДС — диарейный синдром  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ЛДГ — лактатдегидрогеназа

МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия  
МЦР — микроциркуляторное русло  
ОКИ — острые кишечные инфекции  
ОПН — острая почечная недостаточность  
ТМА — тромботическая микроангиопатия  
ЦНС — центральная нервная система  
ШТ — Шига-токсин; Shiga toxin — ST)  
ЭГЭК — энтерогеморрагические *E. coli*  
STEC — штаммы *E. coli*, вырабатывающие этот токсин

Острые кишечные инфекции (ОКИ) относятся к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации [1–3]. Многие пациенты не рассматривают диарейный синдром (ДС) как клинический признак, требующий раннего обращения за медицинской помощью. Как показывает клиническая практика, первичное обращение больных с ДС за медицинской помощью происходит в поздние сроки заболевания и определяется либо ухудшением состояния больных за счет дегидратации и/или нарастания признаков интоксикации, либо персистирующим характером диареи.

Относительно новыми аспектами при позднем обращении больных с ОКИ за медицинской помощью стали риски развития неблагоприятных последствий перене-

сенных заболеваний. К их числу относятся синдром раздраженного кишечника, реактивный артрит, синдром Гийена—Барре, гемолитико-уремический синдром (ГУС) [4, 5]. С точки зрения механизмов развития данные состояния следует рассматривать как осложнения, но их принципиальным отличием от классических (типичных) осложнений инфекционных заболеваний является отсроченный характер, т.е. развитие не на высоте активности инфекционного процесса, а в период, когда клинические проявления основного заболевания либо полностью купированы, либо угасают. Такие больные независимо от наличия или отсутствия предшествующей госпитализации в инфекционный стационар нуждаются в госпитализации в соответствующие профильные отделения (ревматологическое, неврологическое, нефрологическое, карди-

ологическое и др.). Более того, отсроченный характер этих осложнений врачи не всегда ассоциируют с первично перенесенным инфекционным процессом, поскольку риск развития осложнений не определяется тяжестью перенесенной ОКИ. Хотя в поле зрения врачей данные состояния попали достаточно давно [6], до сих пор существуют проблемы их своевременной диагностики и выбора тактики ведения таких пациентов. Это в полной мере относится к ГУС, с которым мало знакомы как терапевты, так и инфекционисты.

ГУС — одна из основных форм тромботической микроангиопатии (ТМА) — клинко-морфологического синдрома, представляющего особый тип поражения сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), при котором развиваются тромбоз и воспаление сосудистой стенки. В отечественной литературе проблеме ГУС стали уделять внимание относительно недавно, причем преимущественно одной из ее форм — атипичному ГУС [7–9]. Поскольку ГУС, связанным с ДС, наиболее часто болевают дети, а прогноз определяет поражение почек, работы, посвященные этой патологии, публикуются существенно реже и преимущественно в литературе по нефрологии и педиатрии [10], что и послужило основанием написания данной статьи.

Целью настоящей работы явилась актуализация проблемы развития ГУС, ассоциированного с ДС, на примере описания и анализа клинического наблюдения.

**Краткая историческая справка.** ГУС, характеризующийся микроангиопатической гемолитической анемией (Кумбс-негативной с высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ), низким — гаптоглобина и наличием в циркуляторном русле фрагментированных эритроцитов — шизоцитов), тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью (ОПН), впервые описан швейцарским патологом С. von Gassser и соавт. [11] в 1955 г., в силу чего известен также как синдром Гассера. Причины развития заболевания длительное время оставались неустановленными, хотя инфекционный генез подозревался, так как нередко заболеваемость ГУС носила характер вспышек. Первые попытки связать развитие ГУС с определенным возбудителем оказались не столь убедительными, поскольку в качестве этиологического фактора рассматривали не менее десятка различных возбудителей. Из всего спектра наиболее часто из кала пациентов изолировали *Shigella dysente-*

*riae* 1-го серотипа, принципиальной особенностью которой была способность вырабатывать мощный цитотоксин — Шига-токсин (ШТ). Однако *S. dysenteriae* 1-го серотипа распространена преимущественно в странах Африки, Южной Азии и Центральной Америки, тогда как в экономически развитых странах регистрируются лишь завозные спорадические случаи. Данный факт существенно ограничил рассмотрение *S. dysenteriae* 1-го серотипа как основного этиологического фактора ГУС. В 1977 г. канадские микробиологи изолировали новый штамм *Escherichia coli*, который в отличие от ранее известных штаммов вырабатывал термолabileльный цитотоксин, активный в отношении клеток почек африканских зеленых марышек (культура клеток которых названа «клетки Vero»), в силу чего получивший название Vero-токсин. Спустя несколько лет данное открытие оказало решающее значение для понимания механизмов развития ГУС. В 1981 г. в течение нескольких недель в Торонто (Канада) зарегистрировано 1,5 десятка случаев ГУС у детей с предшествующим геморрагическим колитом (ГК). В целях установления этиологии проведен скрининг на максимально широкий спектр возбудителей, в том числе на недавно описанный штамм *E. coli*. Группе ученых, возглавляемой доктором М.А. Karmali, удалось установить, что из кала большинства заболевших детей изолированы штаммы *E. coli*, продуцирующие Vero-токсин, а в сыворотке крови обнаружили нейтрализующие его антитела [12]. Практически одновременно другими канадскими и американскими исследователями при этиологической расшифровке других групповых случаев ГК изолирован новый токсигенный штамм — *E. coli* O157:H7. Удивительным оказалось, что цитотоксин, вырабатываемый им, нейтрализовала антисыворотка против ШТ, который вырабатывала *S. dysenteriae* 1-го серотипа [13]. Именно эти исследования определили параллельное введение двух терминов — «веротоксин» и «шигаподобный токсин», которые по сути являются синонимами. Однако в настоящее время оба термина практически не используют, их заменил термин «шига-токсин». Штаммы же *E. coli*, вырабатывающие этот токсин, стали обозначать аббревиатурой STEC. Описано несколько структурно и функционально родственных вариантов токсинов, объединенных в единое семейство ШТ. Более высокий риск развития ГУС отмечается при выработке *E. coli* ШТ 2-го типа. На основе анализа результатов исследований, проведенных в Северной Америке, М. Karmali и соавт. [14] выдвинули гипотезу, согласно которой штаммы *E. coli*, продуцирующие цитотоксин, способны вызывать широкий спектр заболеваний у людей — от нетяжелых диарей до ГК и ГУС.

Последующие исследования позволили установить гетерогенность ГУС. Принципиально выделяют две основные его формы. Наиболее частой является **типичный ГУС**, или STEC ГУС по современной терминологии, который встречается преимущественно у детей младше 5 лет, ассоциирован с развитием ГК, вызванного STEC, и до недавнего времени обозначался как постдиарейный, или Д+. Другой формой является **атипичный ГУС** (аГУС),

#### Контактная информация:

Малов Валерий Анатольевич — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней медико-профилактического факультета; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; e-mail: valmalov@list.ru

#### Сведения об авторах:

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., проф., акад. РАН, зам. директора Центрального НИИ эпидемиологии

Козловская Наталья Львовна — д.м.н., проф. каф. нефрологии и гемодиализа; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Цветкова Наталья Александровна — зав. 7-м инфекционным отделением ИКБ №2

Сметанина Светлана Васильевна — к.м.н., зам. главного врача по лечебной части ИКБ №2

Горобченко Андрей Николаевич — к.м.н., доцент каф. инфекционных болезней медико-профилактического факультета; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Серова Вера Валерьевна — зав. отд-нием ультразвуковой диагностики ИКБ №2

Ченцов В.Б. — зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ИКБ №2

Волков Александр Георгиевич — врач отд-ния эндоскопии ИКБ №2

Фаллер Александр Петрович — д.м.н., врач хирургического отделения ИКБ №2

или D–, развитие которого связано с неконтролируемой активацией альтернативного пути системы комплемента вследствие нарушения регуляции, обусловленной мутациями генов, кодирующих синтез протеинов, регулирующих комплемент [8]. Распространенность аГУС составляет 10% от типичного ГУС. В настоящее время термины D+ и D– ГУС следует считать устаревшими. Использовать их не рекомендуется, как и термин «постдиарейный ГУС», поскольку, с одной стороны, диарея может быть проявлением не только инфекционного, но и ишемического поражения кишечника в рамках ТМА, и этим симптомом может манифестировать аГУС, а с другой стороны, STEC-инфекция, как и любая другая, способна быть триггером активации комплемента.

Кроме того, описаны случаи развития ГУС после пневмококковой инфекции, при ВИЧ-инфекции, беременности, некоторых диффузных заболеваниях соединительной ткани, приеме ряда лекарственных препаратов (циклоsporин, такролимус) и других состояниях [8, 9, 15]. Все это обуславливает необходимость в уточнении механизмов развития ГУС и его систематизации. Приводим собственное наблюдение ГУС, иллюстрирующее диагностические трудности при верификации диагноза у взрослой пациентки.

**Клиническое наблюдение.** Больная Д., 21 год, поступила 05.08.16 в приемное отделение ГКБ №2 с подозрением на бактериальную кишечную инфекцию неустановленной этиологии.

При поступлении предъявляла жалобы на схваткообразные боли в животе, частый жидкий стул с примесью крови. Температура тела 37,5 °С. При объективном осмотре состояние расценено как среднетяжелое. Клинически значимых изменений функционального состояния органов грудной клетки не выявлено: пульс 70 уд/мин, артериальное давление 110 и 60 мм рт.ст., число дыхательных движений 17 в минуту. Живот при пальпации мягкий, болезненность отмечалась по ходу толстой кишки с наибольшей чувствительностью в области проекции сигмовидной кишки. Сигмовидная кишка уплотнена. Перитонеальные симптомы и признаки аппендицита отсутствовали, перистальтика выслушивалась. Стул кашицеобразный по типу кофейной гущи с примесью слизи, алой и темной крови, до 10 раз. Печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание самостоятельное.

Анамнез заболевания: заболела остро 02.08.16, когда с утра отметила однократную рвоту без тошноты, схваткообразные боли в нижних отделах живота, жидкий необильный стул через каждые 30–40 мин. Со слов больной, кратность дефекаций в течение суток составила около 40 раз, при этом объем стула за одну дефекацию не превышал 40–50 мл. Преимущественно дефекации отмечались в светлое время суток. К исходу первых суток заболевания в стуле появились слизь и прожилки крови. Температура тела как в первые сутки заболевания, так и в последующие не превышала субфебрильной, чувство жара и озноб отсутствовали.

За медицинской помощью не обращалась. Лечилась самостоятельно (обильное питье, панкреатин, энтеросорбенты). На следующий день состояние и самочувствие больной не изменились. Сохранялись схваткообразные боли внизу живота, частый необильный жидкий стул с

прожилками крови, субфебрильная температура. С утра 04.08.16 повторилась однократная рвота без тошноты. Самочувствие ухудшилось за счет усиления болей внизу живота, стул оставался необильным, частым, но кратность дефекаций уменьшилась до 15–20 раз в сутки. Изменился характер стула. Он стал кашицеобразным, приобрел розовый оттенок с более обильной примесью крови вместо ее прожилков, увеличилось количество слизи. Боль внизу живота временами достигала такой интенсивности, что больная вынуждена была принимать теплые ванны, которые, с ее слов, несколько снимали выраженность абдоминального синдрома. Фактически с этого дня стул стабильно стал содержать примесь алой и темной крови. Учитывая ухудшение самочувствия, 05.08.16 больная после обращения за медицинской помощью на станцию скорой медицинской помощи с подозрением на ОКИ госпитализирована в отделение кишечных инфекций в КИБ №2.

Эпидемиологический анамнез: пациентка 15.07.16 перенесла хирургическое вмешательство по поводу искривления носовой перегородки и удаления полипов. Постоперационный период протекал без осложнений. На протяжении второй половины июля, вплоть до начала настоящего заболевания, фактически находилась дома, питалась исключительно традиционными продуктами, приготовленными в домашних условиях. Только 01.08.16 накануне настоящего заболевания пациентка впервые вышла на улицу и пообедала в ресторане быстрого питания. В пищу употребляла гамбургер, картошку фри. Одновременно с больной в ресторане питалась ее мать (с аналогичным меню), у которой расстройств здоровья в последующем не возникло. Кроме того, за день до заболевания был куплен арбуз, который ела вся семья.

Анамнез жизни: до развития настоящего заболевания хронических проблем со здоровьем не отмечала. Из перенесенных ранее заболеваний грипп, ОРВИ. В 2014 г. перенесла апоплексию правого яичника. Как отмечено ранее, 15.07.16 — плановое хирургическое вмешательство по поводу искривления носовой перегородки и удаления полипов.

При госпитализации назначена антибактериальная (ципрофлоксацин), регидратационная и дезинтоксикационная терапия. На фоне лечения состояние оставалось прежним: сохранялись слабость, схваткообразные боли преимущественно внизу живота, учащенный кашицеобразный стул с примесью алой и темной крови, субфебрильная температура тела. В течение суток с момента госпитализации в стационар доминирующей жалобой оставалась боль в животе. Приступы абдоминальной боли становились более интенсивными и продолжительными. Спазмолитические препараты фактически не влияли на выраженность абдоминального синдрома. При объективном осмотре определялась болезненность по ходу толстой кишки с максимальной локализацией в области проекции сигмовидной кишки, которая пальпировалась уплотненной и болезненной. Симптомов раздражения брюшины не определялось. Аускультативно перистальтика выслушивалась. Интенсивность абдоминальных болей 07.08.16 достигла такой интенсивности, что больная при их появлении вынуждена присаживаться на корточки. При позывах на дефекацию с трудом могла сидеть на унитазе. Доминирование в клинической картине абдоминального болевого синдрома потребовало исключение хирургиче-

ской и гинекологической патологии. Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. Заключение: ... определяется утолщение стенок восходящей ободочной и слепой кишки. Наличие значительного объема экзогенного выпота в полости малого таза (кровь?). Диффузные изменения, нечеткость контура правого яичника (нельзя исключить апоплексию?).

Больная консультирована хирургом и гинекологом. Учитывая дебют заболевания с выраженного ДС, который сохранялся вплоть до момента консультаций, диагноз ОКИ оставался основным. Для дальнейшего обследования и лечения 07.08.16 больная переведена в хирургическое отделение с подозрением на внутрибрюшинное кровотечение(?). Альтернативный гинекологический диагноз: апоплексия яичника, болевая форма. Дисфункциональное маточное кровотечение на фоне тромбоцитопении.

Основанием для этого предположения стали результаты общего анализа крови в динамике (см. таблицу). Если анализ от 05.08.16 особой тревоги не вызывал, то от 12 ч 07.08.16 обращали внимание лейкоцитоз до  $20,5 \cdot 10^9$ , тромбоцитопения  $33 \cdot 10^9$ /л, уровень гемоглобина 146 г/л. При повторном исследовании крови в 15 ч 50 мин отмечено быстрое снижение уровня гемоглобина до 123 г/л и тромбоцитов до  $22 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты  $16,4 \cdot 10^9$ /л.

С целью уточнения диагноза 07.08.16 выполнена диагностическая лапароскопия, не подтвердившая приведенные предположения. Заключение: ревизия брюшной полости: в полости малого таза и в правом латеральном канале до поддиафрагмального пространства определяется прозрачный желто-коричневый выпот, суммарно до 100 мл (осушен, взят посев). В остальных отделах брюшной полости выпота нет. На париетальной брюшине гиперемии, стеатонекрозов, наложений фибрина нет. На висцеральной брюшине купола слепой и восходящей ободочной кишок единичные петехиальные кровоизлияния. На висцеральной брюшине поперечной ободочной кишки, начиная от печеночного угла до 14–18 см протяженностью, не доходя до селезеночного угла, большое количество петехиальных наложений, местами сливного характера, единичные петехиальные кровоизлияния на брюшине сигмовидной кишки. При инструментальной пальпации выявлен выраженный отек стенки поперечной ободочной кишки с ее утолщением до 0,8–1 см. Утолщение и отек слепой и восходящей кишок незначительное, сигмовидной кишки — до 0,4–0,5 см. Червеобразный отросток длиной до 7 см располагается медиально и вниз, серо-голубого цвета, не напряжен. Гноя, фибриновых наложений, жидкой крови или сгустков нет. Печень обычного цвета, не увеличена, однородной структуры. Желчный пузырь не напряжен, серо-голубого цвета. Селезенка визуализируется без признаков патологических изменений. Передняя стенка желудка и двенадцатиперстной кишки, видимые петли тонкой кишки — без патологических изменений, диаметр не расширен, видимых препятствий для пассажа нет, дивертикулярных образований не выявлено. Матка не увеличена, однородной структуры, серо-розового цвета, маточные трубы длиной 7 см, без признаков воспаления, диаметр 0,2–0,3 см, не извиты, фимбриальные концы свободные; яичники с двух сторон нормальных размеров, белочная оболочка не отечная.

Для установления этиологии заболевания в динамике повторно проводились микроскопические, бактериоло-

гические, серологические, молекулярно-генетические исследования, давшие отрицательные результаты. В частности, исследованы кровь на стерильность, на малярию и микрофилярии, посев кала на патогенные энтеробактерии. Проведены серологические исследования на шигеллез, сальмонеллез, иерсиниоз, псевдотуберкулез, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, лептоспироз, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию. Проведен широкий диагностический поиск молекулярно-генетическими методами, которые включали исследования на стафилококки, пневмококк, синегнойную палочку, шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер, иерсинии, лептоспиры, аденовирусы. Целенаправленных исследований кала с применением селективных сред для выявления *E. coli* O157:H7 и других групп ЕНЕС с применением тестов для выявления ШТ или их генов не проводилось.

В момент консультаций и диагностических процедур пациентка контактна, в сознании, хотя впоследствии оказалось, что многие эпизоды этого периода болезни она не помнит. С ее слов, в это время у нее возникали кратковременные эпизоды зрительных галлюцинаций и нарушения цветоощущения. На фоне сохраняющихся жалоб 07.08.16 отмечена олигурия, а с 08.08.16 — анурия, что сопровождалось нарастанием в крови содержания азотистых продуктов обмена (см. таблицу). Обращала также внимание нарастающая гипертрансаминаземия, причем уровень АсАТ превосходил уровень АлАТ, что свидетельствовало об ишемическом характере поражения печени. В связи с ухудшением состояния 08.08.16 пациентка переведена в отделение реанимации. С учетом наличия признаков ОПН проведены сеансы гемодиализа на аппарате Fresenius 4008S, после которых отмечалось кратковременное улучшение самочувствия, однако концентрация креатинина продолжала увеличиваться. Одновременно у больной усилился микроангиопатический гемолиз (дальнейшее снижение уровня гемоглобина и быстрый рост активности ЛДГ), хотя снижение количества тромбоцитов прекратилось. На основании тромбоцитопении с геморрагическим синдромом, микроангиопатической гемолитической анемии, признаков полиорганного поражения предположен ГУС. Пациентке назначены инфузии свежзамороженной плазмы и тромбоконцентрата. Для продолжения терапии 12.08.16 больная переведена в ГКБ №52. Результаты дополнительного обследования наряду с неэффективностью плазмотерапии в отношении гематологических признаков и функции почек позволили трансформировать диагноз в атипичный ГУС. В связи с этим пациентке назначен препарат экулизумаб, блокирующий комплемент; на фоне применения этого препарата картина крови нормализовалась, потребность в диализе исчезла, однако у пациентки сохранялись признаки нарушения функции почек и артериальная гипертензия (АГ).

**Краткий обзор литературы и обсуждение клинического наблюдения.** *E. coli*, впервые описанная Th. Escherich в 1885 г., вплоть до середины XX столетия большинством исследователей не рассматривалась как патогенный для человека микроорганизм. Только благодаря разработанной F. Kauffmann методологии серотипирования бактерий по соматическим антигенам O и жгутиковым H появилась возможность идентифицировать группу так называемых энтеропатогенных *E. coli*. В последующем описаны 6 категорий диареогенных *E. coli*, в число которых

## Результаты некоторых лабораторных исследований больной Д., 21 год, в динамике заболевания

Показатель	Единицы измерения	Дата обследования					
		05.08	07.08	08.08	09.08	10.08	12.08
Общий анализ крови:							
эритроциты	10 <sup>12</sup> /л	5,4	4,36	3,48	2,56	2,88	2,83
лейкоциты	10 <sup>9</sup> /л	10,4	20,5	10,8	8,5	10,6	12,5
тромбоциты	10 <sup>9</sup> /л	186	33	39	40	61	98
гемоглобин	г/л	151	146	97	73	75	78
СОЭ	мм/ч	14	—	8	—	—	—
Биохимическое исследование крови							
Общий белок	г/л	—	54	44	41	42	43
Альбумин	г/л	—	—	25	24	24	—
Мочевина	ммоль/л	—	15,4	30,4	12,3	16,4	14,4
Креатинин	мкмоль/л	—	216	375	276	509	643
АсАТ	Ме/л	—	120	146	221	184	123
АлАТ	Ме/л	—	60	77	124	150	116
Щелочная фосфатаза	ед/л	—	43	42	60	48	57
ЛДГ	ед/л	—	2086	2343	3191	3968	4209
Креатинфосфокиназа	ед/л	—	2421	1659	1240	802	—
С-реактивный белок	мг/л	—	—	—	24	23	—
Свертывание крови							
АЧТВ	с	—	31	—	31	27	29
Протромбиновый индекс	%	—	80	—	91	89	97
Тромбиновое время	с	—	—	—	21	21	—
Фибриноген	г/л	—	5,7	—	5,1	6,0	8,3
МНО	—	—	1,25	—	1,1	1,12	1,03

*Примечание.* АсАТ — аспаратаминотрансфераза; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

входят и энтерогеморрагические *E. coli* (ЭГЭК), ассоциированные с развитием ГК и ГУС [16]. Как показывают наблюдения, *E. coli* O157:H7 ответственна более чем за 80% всех случаев заболеваний, вызванных STEC и приводящих к развитию ГУС. Тем не менее в последние годы участились случаи изоляции иных, чем O157:H7 (не-O157:H7), серотипов *E. coli*, продуцирующих ШТ (STEC), от больных с ДС и ГУС, в том числе при групповых заболеваниях [17]. В 2011 г. в Европе зарегистрирована одна из крупнейших вспышек ГК, вызванная *E. coli* O104:H4 [18]. Начавшись в Германии, она охватила 16 стран с общим числом заболевших более 4000 человек, из которых у 908 развился ГУС, причем 54 умерли [19]. До указанной вспышки STEC серотип O104:H4 изолировали лишь у отдельных больных со спорадическим ГУС [17]. Существующее разнообразие серотипов STEC, выделенных от людей с диареями и животных (преимущественно крупного рогатого скота), свидетельствует о значительном потенциале появления новых серотипов и клонов STEC, способных к широкому распространению, что в перспективе может создать серьезную проблему для своевременной диагностики вызываемых ими заболеваний [16, 17, 20].

Проведенные в РФ исследования [10, 20, 21] свидетельствуют о циркуляции ЭГЭК преимущественно среди детского населения, однако отсутствие системы мониторинга и регистрации не позволяет проводить эффективный надзор за возбудителями. По расчетным данным Центра по контролю и профилактике заболеваний, в США, STEC ежегодно вызывают около 265 тыс. случаев заболеваний, при этом госпитализации подлежат более

3600 пациентов, а у 30 заболевание заканчивается летально [22].

Случаи заболевания регистрируются преимущественно в теплое время года, достигая максимума в период с июня по сентябрь. Наиболее уязвимым контингентом являются дети младше 5 лет и лица пожилого возраста.

*E. coli* O157:H7 не входит в состав индигенной микрофлоры человека, но может определяться в кишечнике крупного рогатого скота (преимущественно), а также мелкого рогатого скота, свиней и некоторых других животных, у которых наблюдается бессимптомное носительство. Соответственно инфицирование людей происходит при употреблении в пищу продуктов животного, растительного (салат, шпинат, капуста и др.) происхождения или воды, контаминированных STEC. При спорадических случаях заболевания возможна передача возбудителя контактно-бытовым путем, в том числе от больного человека здоровому, чему способствует низкая инфицирующая доза, составляющая менее 100 микробных клеток. Столь низкая доза допускает инфицирование людей даже при заглатывании воды во время купания в водоемах, контаминированных возбудителем. Кроме того, *E. coli* O157:H7 характеризуется высокой устойчивостью к факторам окружающей среды, что способствует не только их сохранению, но и накоплению.

Анализ вспышек и групповых случаев заболевания STEC демонстрирует исключительно обширные варианты передачи возбудителя. Особое внимание вызывает, что до 80-х годов XX столетия заболевания, контаминированные *E. coli* O157:H7, регистрировались крайне редко, тогда

как позднее произошел их лавинообразный рост. Это объясняется тем, что с 80-х годов в США изменили рацион крупного рогатого скота, увеличив в нем долю зерна, что способствовало снижению рН в кишечнике и дало селективные преимущества *E. coli* O157:H7 в сравнении с другими ее штаммами [23]. Именно это обуславливает наиболее частую прямую или опосредованную связь вспышек инфекции *E. coli* O157:H7 с разведением крупного рогатого скота, загрязнением растительных продуктов, включая употребление в пищу не только недостаточно термически обработанных продуктов из говяжьего фарша, в частности гамбургеров, но и свежеприготовленного (непастеризованного) яблочного сока из контаминированных *E. coli* O157:H7 в результате выпаса животных в яблочных садах [24]. Кроме того, использование навоза в качестве органического удобрения также может сопровождаться высоким риском контаминации различных продуктов растительного происхождения. *E. coli* O157:H7 обладает существенно большей кислотоустойчивостью, чем такие возбудители, как листерии и сальмонеллы. Этим объясняются вспышки, связанные с употреблением в пищу продуктов с низким рН, в частности, яблочного сидра (рН 3,5–4,0), йогурта (рН 3,9), майонеза (рН 3,6) [25]. Эпидемиологические расследования вспышек ОКИ в превалирующем большинстве случаев позволяют установить источник инфекции, механизмы и пути передачи возбудителя [20], что не всегда возможно при спорадических случаях.

В нашем наблюдении данные эпидемиологического анамнеза не позволили четко установить источник инфицирования. Пациентка с 15.07. по 31.07.16. включительно находилась дома, питаясь только пищей, приготовленной в домашних условиях, которую ела вся семья. Накануне заболевания пациентка вместе с матерью посещала ресторан быстрого питания, где обе ели гамбургеры и картошку фри. Данный факт с определенной осторожностью можно рассматривать как причину вероятного инфицирования, однако с заражением в местах общественного питания обычно связаны групповые случаи заболевания, чего не отмечено в случае нашей пациентки. Таким образом, отсутствие убедительных эпидемиологических данных, с одной стороны, не позволяет точно идентифицировать источник инфекции, а с другой — не может служить основанием для исключения возможного инфицирования, особенно с учетом последующего развития заболевания.

Хотя STEC преимущественно поражают детей младше 5 лет и лиц пожилого возраста, анализ последней вспышки в Европе в 2011 г. свидетельствует о доминировании среди заболевших взрослых [19], что явилось особенностью этой эпидемии.

Инкубационный период при заболевании, вызванном *E. coli* O157:H7, как правило, составляет 3–4 дня, но может варьировать от 1 до 8 дней. У детей заболевание протекает преимущественно в манифестной форме, а у взрослых возможно бессимптомное течение.

Выработка ШТ рассматривается как ключевой, но не единственный фактор патогенности STEC, приводящий к развитию ГУС. Широкий спектр клинических проявлений заболевания, варьирующий от бессимптомного носительства и нетяжелой водянистой диареи до тяжелого ГК с развитием ГУС не может быть объяснен только действием ШТ. Поскольку диарея не всегда носит кровавый характер, считается, что специфические механизмы адгезии

*E. coli* к слизистой оболочке кишечника могут лежать в основе водянистой диареи [26]. Хотя STEC являются неинвазивными штаммами и колонизация возбудителя ограничена слизистой оболочкой толстой кишки, у больных с ГК в копрофильtrate постоянно обнаруживаются лейкоциты. Как полагают, процесс миграции лейкоцитов через кишечный эпителий вызывает повреждение эпителиального барьера, в результате чего вырабатываемый ШТ абсорбируется в системный кровоток, что и обеспечивает его дистанционное действие на почки, головной мозг и другие внутренние органы. Кроме того, при STEC-инфекции из кишечника абсорбируются липополисахариды (эндотоксины), которые также влияют на развитие ГУС. Полагают, что транспорт ШТ до клеток-мишеней происходит с потоком крови и участием полиморфноядерных лейкоцитов [27].

ШТ имеет модель строения АВ5, при которой одна ферментативно активная субъединица А, ответственная за ингибирование синтеза белка, связана с 5 субъединицами В, обеспечивающими связывание всей молекулы токсина с клетками-мишенями. Таковыми для ШТ являются клетки немногочисленных типов, несущие на плазматических мембранах глоботриацилцерамидные (Gb3) рецепторы. К их числу относятся эндотелиальные клетки мелких кровеносных сосудов в почках, кишечнике, головном мозге. Кроме того, ШТ могут поражать мезангиальные клетки, подоциты, клетки эпителия капсулы клубочка и некоторые другие клетки. Считается, что в эндотелии клубочковых капилляров почек у ребенка число рецепторов Gb<sub>3</sub> значительно превосходит таковое у взрослого человека, чем и объясняется преимущественное развитие STEC ГУС в детском возрасте. После связывания ШТ с Gb<sub>3</sub> происходит интернализация его субъединицы А посредством эндоцитоза и ретроградный транспорт в эндоплазматическую сеть с ингибированием синтеза белка на рибосомах, что приводит к повреждению и гибели клеток. Спектр ответов эндотелиальных и неэндотелиальных клеток на ШТ широк и включает не только цитотоксичность, но и выработку провоспалительных цитокинов, индукцию апоптоза, экспрессию рецепторов [28]. Помимо перечисленных факторов вклад в развитие микротромбообразования при STEC ГУС вносит также экспрессия на поврежденной поверхности эндотелия различных молекул адгезии, способствующих активации тромбоцитов, и тканевого фактора, активирующего плазменное звено коагуляции в участках повреждения. Кроме того, обсуждается роль дефицита активности металлопротеазы ADAMTS-13, в норме расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора Виллебранда на мелкие фрагменты со сниженной способностью к адгезии тромбоцитов, что таким образом приводит к ограничению тромбообразования в МЦР [29]. Оказалось также, что ШТ способен напрямую активировать систему комплемента, нарушая функцию основного ингибитора альтернативного пути активации — фактора Н, а это может приводить к дополнительному опосредованному комплектом повреждению клубочкового эндотелия почки [30].

Типичным для дебюта заболевания, вызванного STEC, является поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляющееся необильной водянистой диареей и болями в животе, иногда с тошнотой и рвотой. Поскольку STEC не обладают инвазивными свойствами и не вызывают воспаление в слизистой оболочке кишечника, вы-

сокая лихорадка нетипична. В некоторых случаях повышение температуры тела отсутствует, однако чаще отмечается субфебрильная температура без озноба и чувства жара. В случае прогрессирования заболевания у пациентов усиливаются боли в животе и меняется характер стула, в котором очень рано появляются слизь и примесь крови. Первоначально кровь обнаруживается в виде прожилок, а в последующем стул приобретает геморрагический (кровоавый) характер за счет обильной примеси темной и алой крови. Прогрессирование диареи до ГК обычно происходит в течение нескольких (чаще 2—3) дней. К сожалению, в отечественной литературе отсутствует точное определение термина «кровянистая диарея» («bloody diarrhoea»). В зарубежной литературе критериями «кровянистой диареи» считается любой эпизод диареи, при котором кал содержит визуализируемую невооруженным глазом примесь крови, не считая случаев, когда кровь присутствует в виде прожилок или определяется в виде мелены (дегтеобразного стула). Обнаруженные в кале при микроскопическом или биохимическом исследовании эритроциты не могут быть критериями данного типа диареи. Хотя выраженный болевой синдром и стул с обильной примесью крови служат типичными проявлениями ГК, нередко эти признаки могут имитировать различные заболевания ЖКТ терапевтического и хирургического профиля (неспецифический язвенный колит, инвагинация кишечника, тромбоз мезентериальных сосудов, ишемическое поражение кишечника и др.), что обуславливает необходимость тщательного проведения дифференциальной диагностики. Даже в случае развития ГК заболевание в большинстве случаев заканчивается выздоровлением в течение 5—10 дней.

Несмотря на то что поражение эндотелиальных клеток мелких кровеносных сосудов при заболевании, вызванном STEC, носит системный характер, почки остаются основным органом-мишенью, имеющим максимальные морфологические изменения в случае развития ГУС [31]. Данный факт объясняется не только высоким уровнем почечного кровотока и исключительно высокой степенью экспрессии гликолипидных рецепторов Gb<sub>3</sub> в системе клубочковой микроциркуляции, но и в первую очередь особенностями структуры эндотелия клубочков (фенестрация). Поражение почек может варьировать от минимального мочевого синдрома с преобладанием протеинурии до тяжелой анурической почечной недостаточности.

ГУС развивается в 5—10% случаев у больных ГК спустя 2—14 дней с момента появления ДС. Наиболее высок риск развития ГУС у детей и лиц пожилого возраста, что объясняется либо отсутствием, либо потерей иммунитета к STEC [32]. Предикторами развития ГУС у пациентов с ГК чаще всего служат высокая лихорадка, лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка, тогда как выраженность анемии или тромбоцитопения не определяют ни тяжесть, ни прогноз заболевания [33, 34].

Обычно ГУС развивается внезапно и характеризуется быстрой динамикой процесса. К классическим признакам ГУС относятся: 1) микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА); 2) тромбоцитопения; 3) ОПН.

Для МАГА характерно механическое разрушение эритроцитов вследствие контакта с тромбами в просвете сосудов МЦР. Классические проявления МАГА — отри-

цательная проба Кумбса, отражающая неиммунный генез анемии, наличие в периферической крови фрагментированных эритроцитов (шизо- или шистоцитов), повышение уровня ЛДГ и снижение гаптоглобина. Тромбоцитопения при ГУС представляет собой классический вариант тромбоцитопении потребления вследствие тромбообразования в местах повреждения эндотелия МЦР. Количество тромбоцитов обычно уменьшается умеренно в пределах  $(50—70) \cdot 10^9/\text{л}$ , что, видимо, частично объясняет редкость геморрагических проявлений у пациентов с ГУС.

К числу других гематологических признаков ГУС относится нейтрофильный лейкоцитоз, достигающий при тяжелом течении болезни  $20 \cdot 10^9/\text{л}$  и более вплоть до лейкомоидной реакции. Полагают, что лейкоцитоз имеет неблагоприятное прогностическое значение и возникает как следствие повышенной выработки провоспалительных цитокинов.

АГ и нарушение функции почек при ГУС связаны с их ишемией вследствие нарушения перфузии в результате тромбоза капилляров клубочков. Выраженность функциональных нарушений варьирует от незначительного повышения уровня креатинина в крови до тяжелой олигурической/анурической ОПН, при которой требуется немедленное начало диализной терапии. В большинстве случаев (по различным наблюдениям до 70%) функция почек полностью восстанавливается даже при тяжелом течении заболевания, однако длительная потребность в лечении диализом ассоциирована с неблагоприятным прогнозом в отношении функций почек.

Несмотря на то что почки являются наиболее уязвимой мишенью, в процесс тромбообразования может быть вовлечено МЦР любого органа и ткани с возможностью развития тромбоза крупных сосудов. Важное место в клинической картине занимает поражение центральной нервной системы (ЦНС), которое наблюдается у 20—50% детей с ГУС. Наиболее часто выявляются вялость, астения, раздражительность. К более тяжелым проявлениям относятся судороги, корковая слепота, инсульты, гемипарезы, паралич лицевого нерва, пирамидные и экстрапирамидные синдромы, кома. Поражение ЦНС, как полагают, является следствием реализации нескольких механизмов, включающих АГ, азотемию, гипонатриемию, гипокальциемию. Почти 20% летальных исходов ГУС могут быть обусловлены поражением ЦНС.

Тяжелые поражения ЖКТ, помимо ГК, включают токсический мегаколон, инвагинацию, некроз кишечника, перфорацию кишечника с развитием перитонита, выпадение прямой кишки, что более подробно рассмотрено в некоторых публикациях [7—10, 28, 31, 33].

Таким образом, тяжесть течения и исход ГУС определяются не столько гематологическими проявлениями заболевания, сколько выраженностью поражения почек и наличием внепочечных поражений (ЦНС, сердечно-сосудистая система, ЖКТ). Исход заболевания при ГУС, ассоциированном с ДС, в целом благоприятный (по сравнению с атипичным ГУС). От 65 до 85% больных выздоравливают. Раннее начало диализной терапии позволило снизить летальность с 25 до 3—5%. Только у некоторых пациентов в исходе ОПН отмечается медленное прогрессирование почечной недостаточности вплоть до ее терминальной стадии.

Поскольку в РФ нет нормативных документов надзорного характера за циркуляцией ЭГЭК, методы этиологической верификации диагноза в клинической практике фактически отсутствуют [20, 21], однако, как отмечают многие, при наличии селективных питательных сред и специфических антисывороток своевременная диагностика не будет представлять больших трудностей. Основные направления лабораторной диагностики ЭГЭК включают бактериологические, серологические, иммунологические и молекулярно-генетические методы.

Проведенные нами многократные бактериологические исследования кала не позволили идентифицировать возбудителя, поскольку для выделения *E. coli* O157:H7, в частности, требуются селективные среды (содержащие сорбитол), причем возбудителей более эффективно можно изолировать в первые дни заболевания и до назначения антибактериальной терапии, тогда как после 7-го дня болезни и при применении антибиотиков их выделение затруднительно. Более того, с момента развития ГУС в копрофильtrate больных даже ШТ редко удается идентифицировать [35].

Несмотря на то что в представленном наблюдении идентифицировать возбудитель не представилось возможным, клиническая картина заболевания, типичный характер кровавистой диареи с последующим развитием классической триады ТМА не оставляют сомнений в том, что большая перенесла ГУС. Наиболее вероятным представляется диагноз типичного ГУС, т.е. ассоциированного с ДС. Однако этот диагноз должен быть подтвержден идентификацией возбудителя, для чего необходимы скорейшая разработка и внедрение в рутинную клиническую практику лабораторных методов диагностики ЭГЭК.

Поскольку в настоящее время отсутствуют методы лечения, способные повлиять на развитие и течение типичного ГУС, на практике ограничиваются общими принципами, которые направлены на поддержание функционального состояния основных органов и систем.

Весьма противоречивы сведения о целесообразности и эффективности использования антибактериальных препаратов (АБП) при ГК. Сомнения связаны с тем, что продемонстрированная *in vitro* способность различных АБП усиливать выработку ШТ STEC позволила предположить повышенный риск развития ГУС при применении этих препаратов [36]. Недавно проведенный метаанализ не по-

зволил окончательно определиться в целесообразности назначения АБП пациентам с инфекцией, вызванной STEC [37]. В связи с этим пока не будет доказано обратное не рекомендуется использовать в лечении больных ГК АБП, что до настоящего времени остается основным принципом подхода к терапии таких больных. Помимо АБП, развитию ГУС и неврологическим проявлениям заболевания могут способствовать антидиарейные препараты, снижающие моторику кишечника [38].

Важное место в лечении больных с ГУС занимает регидратационная терапия, направленная на коррекцию водно-электролитного баланса. По показаниям проводят инфузии свежемороженой плазмы, особенно при поражении ЦНС. Трансфузии эритроцитов при значительном снижении количества гемоглобина показаны с целью коррекции анемии, которая может усугубить тяжесть состояния пациента, спровоцировав нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Трансфузии тромбоцитарной массы считаются не целесообразными, если отсутствует кровотоочивость и/или не планируется проведение инвазивных процедур, сопряженных с риском кровотечений, поскольку они могут усугубить процесс тромбообразования.

Попытки применения кортикостероидных и антитромботических препаратов оказались неэффективными. При развитии ОПН в большинстве случаев требуется незамедлительное применение диализных методов лечения.

## Заключение

В клинической практике терапевтов и инфекционистов в РФ развитие ГУС, ассоциированного с ДС, пока представляет собой редкое событие. Это связано как с недостаточной информированностью врачей в вопросах ТМА, так и с малой доступностью современных диагностических методов идентификации возбудителей. Однако имеющиеся немногочисленные исследования свидетельствуют, что распространенность *E. coli*, продуцирующих ШТ, в РФ весьма широка, и это обуславливает необходимость более углубленных исследований в данной области и разработки эффективных методов диагностики заболеваний, вызванных STEC.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рожнова С.Ш., Христюхина О.А., Акулова Н.К., Подколзин А.Т. Совершенствование системы мониторинга за острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2014;(2):69-72. [Rozhnova SSh, Khristyukhina OA, Akulova NK, Podkolzin AT. Improvement of a system for monitoring acute enteric infections in the Russian Federation. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2014;(2):69-72. (In Russ).].
2. Guerrant RL, Oria R, Bushen OY, Patrick PD, Houpt E, Lima AAM. Global Impact of Diarrheal Diseases That Are Sampled by Travelers: The Rest of the Hippopotamus. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(suppl.8):S524-530. <https://doi.org/10.1086/432946>
3. Iwamoto M, Ayers T, Mahon BE, Swerdlow DL. Epidemiology of Seafood-Associated Infections in the United States. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(2):399-411. <https://doi.org/10.1128/CMR.00059-09>
4. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurology*. 2008;7(10):939-950. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70215-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70215-1)
5. Ternhag A, Törner A, Svensson Å, Ekdahl K, Giesecke J. Short- and Long-term Effects of Bacterial Gastrointestinal Infections. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(1):143-148. <https://doi.org/10.3201/eid1401.070524>



6. Lindsay JA. Chronic Sequelae of Foodborne Disease. *Emerging Infectious Diseases*. 1997;3(4):443-452. <https://doi.org/10.3201/eid0304.970405>
7. Батюшин М.М., Руденко Л.И., Кожин А.А., Голуб В.В., Даныкин О.Н., Грекова И.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром. Клинические наблюдения. *Нефрология*. 2014;18(5):80-84. [Batyushin MM, Rudenko LI, Kozhin AA, Golub VV, Dan'kin ON, Grekova IA. Atypical hemolytic uremic syndrome. Case reports. *Nephrology*. 2014;18(5):80-84. (In Russ.)].
8. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ*. 2015;17(3):242-264. [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologiya i dializ*. 2015;17(3):242-264. (In Russ.)].
9. Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В., Ананьин П.В., Мазо А.М., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(4):447-455. [Tsygin AN, Vashurina TV, Margieva TV, Anan'in PV, Mazo AM, Pushkov AA, Savost'yanov KV. Federal clinical guidelines on rendering help to children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(4):447-455. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i4.1427>
10. Краснова Е.И., Гайнц О.В., Лоскутова С.А., Васюнин А.В. Гемолитико-уремический синдром при острых кишечных инфекциях у детей. *Детские инфекции*. 2011;(2):63-67. [Krasnova EI, Gaints OV, Loskutova SA, Vasyunin AV. Hemolytic Uremic Syndrome in Acute Intestinal Infections in Children. *Detskie infektsii*. 2011;(2):63-67. (In Russ.)].
11. Blaser MJ. Bacteria and Diseases of Unknown Cause: Hemolytic-Uremic Syndrome. *Journal of Infectious Diseases*. 2004;189(3):552-555. <https://doi.org/10.1086/381129>
12. Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet*. 1983;1(8325):619-620.
13. O'Brien AO, Lively TA, Chen ME, Rothman SW, Formal SB. *Escherichia coli* O157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga) like cytotoxin [letter]. *Lancet*. 1983;1(8326 Pt1):702.
14. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Steele BT. *Escherichia coli* cytotoxin, haemolytic-uraemic syndrome, and haemorrhagic colitis. *Lancet*. 1983;2(8362):1299-1300.
15. Каган М.Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2013;15(2):116-119. [Kagan MYu. Hemolytic-uremic syndrome associated with pneumococcal infection. Review. *Nefrologiya i dializ*. 2013;15(2):116-119. (In Russ.)].
16. Moriel DG, Rosini R, Seib KL, Serino L, Pizza M, Rappuoli R. *Escherichia coli*: Great Diversity around a Common Core. *mBio*. 2012;3(3):e00118-12. <https://doi.org/10.1128/mBio.00118-12>
17. Bettelheim KA, Goldwater PN. Serotypes of Non-O157 Shiga-toxigenic *Escherichia coli* (STEC). *Advances in Microbiology*. 2014;4(7):377-389. <https://doi.org/10.4236/aim.2014.47045>
18. Miko A, Delannoy S, Fach P, Strockbine NA, Lindstedt BA, Mariani-Kurkdjian P, Reetz J, Beutin L. Genotypes and Virulence Characteristics of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O104 Strains from Different Origins and Sources. *International Journal of Medical Microbiology*. 2013;303(8):410-421. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.05.006>
19. WHO. Outbreaks of *E. coli* O104:H4 infection. 2011. Available at: <http://www.euro.who.int/en/countries/germany/outbreaks-of-e.-coli-o104h4-infection>
20. Онищенко Г.Г., Дятлов И.А., Светоч Э.А., Воложанцев Н.В., Баннов В.А., Карцев Н.Н., Борзенков В.Н., Фурсова Н.К., Шемякин И.Г., Богун А.Г., Кисличкина А.А., Попова А.В., Мякина В.П., Теймуразов М.Г., Полосенко О.В., Кафтырева Л.А., Макарова М.А., Матвеева З.Н., Гречанинова Т.А., Григорьева Н.С., Кича Е.В., Забалуева Г.В., Кутасова Т.Б., Коржаев Ю.Н., Башкетова Н.С., Бушманова О.Н., Сталевская А.В., Чхинджерия И.Г., Жебрун А.Б. Молекулярно-генетическая характеристика шига-токсинпродуцирующих *Escherichia coli*, выделенных при вспышке пищевой инфекции в Санкт-Петербурге в 2013 году. *Вестник РАМН*. 2015;70(1):70-81. [Onishchenko GG, Dyatlov IA, Svetoch EA, Volozhantsev NV, Bannov VA, Kartsev NN, Borzenkov VN, Fursova NK, Shemyakin IG, Bogun AG, Kislichkina AA, Popova AV, Myakinina VP, Teimurazov MG, Polosenko OV, Kaftyreva LA, Makarova MA, Matveeva ZN, Grechaninova TA, Grigor'eva NS, Kicha EV, Zabalueva GV, Kutasova TB, Korzhaev YuN, Bashketova NS, Bushmanova ON, Stalevskaya AV, Tchingeria IG, Zhebrun FB. Molecular-genetic Characterization of Shiga-Toxin Producing *Escherichia Coli* Isolated During a Food-Borne Outbreak in St. Petersburg in 2013. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(1):70-81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i1.1234>
21. Подколзин А.Т., Коновалова Т.А., Веселова О.А. Оценка эффективности схем диагностики энтерогеморрагического эшерихиоза. Этиологическая верификация гемолитико-уремического синдрома в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):66-69. [Podkolzin AT, Konovalova TA, Veselova OA. Evaluation of the efficiency of diagnostic regimens for enterohemorrhagic escherichiosis. Etiological verification of hemolytic uremic syndrome in the Russian Federation. *Terapevticheskij arkhiv*. 2014;86(11):66-69. (In Russ.)].
22. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, Jones JL, Griffin PM. Foodborne Illness Acquired in the United States—Major Pathogens. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(1):7-15. <https://doi.org/10.3201/eid1701.P11101>
23. Diez-Gonzalez F, Callaway TR, Kizoulis MG, Russell JB. Grain feeding and the dissemination of acid-resistant *Escherichia coli* from cattle. *Science*. 1998;281(5383):1666-1668. <https://doi.org/10.1126/science.281.5383.1666>
24. Cody SH, Glynn MK, Farrar JA, Cairns KL, Griffin PM, Kobayashi J, Fyfe M, Hoffman R King AS, Lewis JH, Swaminathan B, Bryant RG, Vugia DJ. An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection from unpasteurized commercial apple juice. *Annals of Internal Medicine*. 1999;130(3):202-209.
25. Lu HJ, Breidt F, Perez-Diaz IM, Osborne JA. Antimicrobial Effects of Weak Acids on the Survival of *Escherichia coli* O157:H7 under Anaerobic Conditions. *Journal of Food Protection*. 2011;74(6):893-898. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-10-404>
26. Frankel G, Phillips AD. Attaching effacing *Escherichia coli* and paradigms of tir-triggered actin polymerization: Getting off the pedestal. *Cellular Microbiology*. 2008;10(3):549-556. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.01103.x>
27. Brigotti M, Tazzari PL, Ravanelli E, Carnicelli D, Rocchi L, Arfilli V, Scavia G, Minelli F, Ricci F, Pagliaro P, Ferretti AV, Pecoraro C, Paglialonga F, Edefonti A, Procaccino MA, Tozzi AE, Caprioli A. Clinical relevance of shiga toxin concentrations in the blood of patients with hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(6):486-490. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182074d22>
28. Zoja C, Buelli S, Morigi M. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(11):2231-2240. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1522-1>

29. Nolasco LH, Turner NA, Bernardo A, Tao Z, Cleary TG, Dong JF, Moake JL. Hemolytic uremic syndrome-associated Shiga toxins promote endothelial-cell secretion and impair AD-AMTS13 cleavage of unusually large von Willebrand factor multimers. *Blood*. 2005;106(13):4199-4209. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2111>
30. Orth D, Wurzner R. Complement in typical hemolytic uremic syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2010;36(6):620-624. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1262883>
31. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;8(11):658-669. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.196>
32. Karmali MA, Mascarenhas M, Petric M, Dutil L, Rahn K, Ludwig K, Arbus GS, Michel P, Sherman PM, Wilson J, Johnson R, Kaper JB. Age-specific frequencies of antibodies to *Escherichia coli* verocytotoxins (Shiga toxins) 1 and 2 among urban and rural populations in Southern Ontario. *Journal of Infectious Diseases*. 2003;188(11):1724-1729. <https://doi.org/10.1086/379726>
33. Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *Journal of Pediatrics*. 1994;125(4):511-518.
34. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2006;117(5):1656-1662. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0785>
35. Cornick NA, Jelacic S, Ciol MA, Tarr PI. *Escherichia coli* O157:H7 infections: discordance between filterable fecal Shiga toxin and disease outcome. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;186(1):57-63. <https://doi.org/10.1086/341295>
36. Grif K, Dierich MP, Karch H, Allerberger F. Strain-specific differences in the amount of Shiga toxin released from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 following exposure to subinhibitory concentrations of antimicrobial agents. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1998;17(11):761-766.
37. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hartling L, Tarr PI. Shiga Toxin—Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(10):1251-1258. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw099>
38. Cimolai N, Morrison BJ, Carter JE. Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics*. 1992;90(4):616-621.

Поступила 22.03.17