



Обзор

Гемолитико-уремический синдром. Возможная этиологическая роль инфекции, вызванной *Campylobacter*

Карпович Г.С.¹ • Краснова Е.И.¹ • Васюнин А.В.¹ • Комиссарова Т.В.² • Ениватова Л.И.² • Гайнц О.В.²

Одна из форм тромботической микроангиопатии гемолитико-уремический синдром (ГУС) представляет собой тяжелую, urgentную патологию, характеризующуюся развитием неиммунной (Кумбс-отрицательной) анемии, тромбоцитопении и острого почечного повреждения. Для ГУС свойственна гетерогенность форм. Наиболее частая форма – типичный ГУС – связана с бактериями, продуцирующими Шига-токсин (Stx), *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Citrobacter freundii*. Реже встречается ГУС, вызванный стрептококком, продуцирующим нейраминидазу, – пневмококковый ГУС. Наиболее редкая форма – атипичный ГУС, генетическое орфанное заболевание, обусловленное нарушением белка регулятора системы комплемента. ГУС отличается достаточно высокой летальностью, достигающей в среднем 10–15%. Долгосрочный прогноз при ГУС зависит от его типа, а также от глубины первоначального повреждения тканей организма. По данным ГБУЗ НСО ДГКБ № 3 (Новосибирск, Россия), начиная с 1991 г. установлено 44 случая

развития ГУС у детей. Полное выздоровление, без развития каких-либо нарушений, зафиксировано у 25 (56,8%) детей, развитие хронической болезни почек отмечено у 9 (20,5%) пациентов, летально завершился ГУС в 10 (22,7%) случаях. Ранняя диагностика, а также выявление патогенетических механизмов лежат в основе адекватной терапии и прогнозирования исходов заболевания. Одним из новых этиологических агентов ГУС может быть *Campylobacter*. Несмотря на то что в мире регистрируются новые случаи ГУС, связанного с *Campylobacter*, на настоящем этапе не ясны ни сама возможность индукции ГУС данным возбудителем, ни патогенез этого состояния. Нет убедительных доказательств как Stx, так и нейраминидазного механизма развития ГУС при кампилобактерных инфекциях. Учитывая высокую частоту развития при инфекциях, вызванных *Campylobacter*, таких аутоиммунных патологий, как синдром Гийена – Барре, реактивные артриты, сегодня не представляется возможным исключить аутоиммунный механизм

развития ГУС при этих заболеваниях. Таким образом, роль *Campylobacter* в качестве нового потенциального бактериального агента ГУС, а также патогенез подобных состояний при кампилобактерных инфекциях нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, *Campylobacter*, острое почечное повреждение, педиатрия, инфекционные болезни

Для цитирования: Карпович ГС, Краснова ЕИ, Васюнин АВ, Комиссарова ТВ, Ениватова ЛИ, Гайнц ОВ. Гемолитико-уремический синдром. Возможная этиологическая роль инфекции, вызванной *Campylobacter*. Альманах клинической медицины. 2020;48(4):246–53. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-017.

Поступила 29.10.2019; доработана 03.03.2020; принята к публикации 05.03.2020; опубликована онлайн 13.04.2020

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой особый тип поражения сосудистой стенки мелкого калибра, главным образом проявляющийся в виде тромбоза и воспаления сосудов [1, 2]. Для этой группы заболеваний типичен ряд общих клинико-лабораторных признаков:

- наличие тромбов, образованных фибрином и тромбоцитами в микрососудах различных органов, что ведет к нарушению функции этих органов;

- тромбоцитопения;
- неиммунная (негативная по Кумбсу) гемолитическая анемия.

Среди форм ТМА вычлениют гемолитико-уремический синдром (ГУС) – состояние, при котором отмечается облигатное поражение почек с развитием острого почечного повреждения и нередко поражение других органов и систем. Обычно ГУС характеризуется тяжестью течения, когда необходимо проведение процедуры диализа и переливание компонентов крови, а также



довольно высокой частотой развития тяжелых неврологических осложнений, включая острые нарушения мозгового кровообращения, судорожный синдром, кому [3, 4, 5]. ГУС – одна из ведущих причин острого почечного повреждения у детей [6]. Выделяемые по этиологическому принципу формы ГУС различаются и по патогенезу, и по прогнозу. Следовательно, вопросы этиологии и патогенеза ГУС весьма актуальны с позиции клинической практики, так как лежат в основе ранней и эффективной диагностики, прогнозирования рисков неблагоприятного исхода.

Согласно современным представлениям, ГУС принято разделять на типичный (тГУС) и атипичный (аГУС), а также ГУС, ассоциированный с пневмококковой инфекцией (пГУС).

Типичный гемолитико-уремический синдром

Будучи наиболее распространенной формой данной патологии, тГУС составляет около 90% от всех случаев ГУС. Согласно данным литературы, общая частота заболеваемости равна 2,1 случая на 100 тыс. населения в год (у детей до 5 лет – 6,1 на 100 тыс. в год) [7].

В странах Америки и Европы ведущим этиологическим агентом, ответственным за развитие тГУС (около 90%), признана *STEC*-инфекция (англ. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*), вызываемая энтерогеморрагическими кишечными палочками [3, 8, 9]. Для стран Латинской Америки *STEC*-инфекция является эндемичной патологией, что объясняется тесным контактом местного населения с крупным рогатым скотом [10]. Для европейского континента характерен меньший уровень заболеваемости *STEC*, а также протекание данных инфекций по типу вспышек. Последняя большая вспышка инфекции, вызванной *STEC*, была зафиксирована в Германии в 2011 г. и привела к заболеванию около 4 тыс. человек, у 800 заболевание осложнилось ГУС [11]. Наиболее часто развитие ТМА вызывает серотип O157:H7 [12, 13]. Способность секретировать Шига-токсин (токсин Шига, шига-подобный токсин – Stx), а значит, вызывать тГУС, обнаружена и у других серотипов *STEC*, в частности O26, O145, O121, O103, O111, O113, O104 [12, 14–17]. Вышеупомянутая вспышка ГУС в Германии была ассоциирована с *E. coli* O104:H4.

Еще один общепризнанный этиологический агент тГУС – Stx, продуцируемый шигеллами серотипа I (*Shigella dysenteriae*). Данный возбудитель наиболее часто становится этиологическим агентом тГУС в странах Азии и Африки [18, 19], а в других играет меньшую роль [20].

Карпович Глеб Сергеевич – ассистент кафедры инфекционных болезней¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0982-6952>
✉ 630005, г. Новосибирск, ул. Демьяна Бедного, 62, Российская Федерация. Тел.: +7 (913) 725 11 69. E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Краснова Елена Игоревна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3168-9309>. E-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Васюнин Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4288-5348>. E-mail: aleksandr.vasyunin1949@yandex.ru

Комиссарова Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, главный врач². E-mail: dgkb3@nso.ru

Ениватова Лилия Ивановна – врач-реаниматолог, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии². E-mail: dgkb3@nso.ru

Гайнц Олег Владимирович – врач-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии². E-mail: dgkb3@nso.ru

Помимо «классических» возбудителей тГУС описаны и другие микроорганизмы, способные продуцировать Stx. В частности, зафиксирована вспышка кишечной инфекции с развитием ГУС, обусловленная Stx-продуцирующим *Citrobacter freundii* [21]. С нашей точки зрения, принятое в англоязычной литературе определение *STEC*-ГУС как тождественное для тГУС не совсем корректно, учитывая более широкий спектр возбудителей, способных индуцировать развитие тГУС.

В основе патогенеза тГУС лежит прямое повреждение токсином бактерий клеток эндотелия сосудов [22]. Сегодня к токсинам бактерий, способным индуцировать тГУС, относят Stx. Возбудителями, способными секретировать вышеупомянутые токсины, являются *STEC* и *Shigella dysenteriae*. Следует отметить, что изначально токсины, продуцируемые *STEC*, были названы веротоксинами. В дальнейшем доказано наличие двух различных типов веротоксинов, получивших порядковые номера 1 и 2 (V1, V2). Исследования показали высокое сходство веротоксинов с Шига-токсином, который секретируется шигеллами дизентерии первого типа. В результате этого название веротоксинов изменили на шигаподобные токсины (Stx). Stx 1 практически идентичен Шига-токсину (отличие в одной аминокислоте) и на 50% гомологичен Stx 2 [23, 24]. Более высокой патогенностью обладает шигаподобный токсин Stx 2, значительно отличающийся по своей структуре от Шига-токсина [25]. Выявлено, что инфекции, ассоциированные с кишечными палочками, продуцирующими Stx 2, чаще осложнялись развитием ГУС [26, 27]. Несмотря на это, с целью оптимизации терминологии произошло объединение понятий Шига-токсина и шигаподобных токсинов в единый термин Stx – Шига-токсин.

Патогенез Stx-опосредованного ГУС сложен, многие аспекты остаются неясными по настоящее время. Ключевым звеном патогенеза данного состояния признана токсинемия. Проникновение Stx в кровь осуществляется из кишечника трансцеллюлярными путями при помощи клеток желудочно-кишечного тракта (энтероцитов) [28]. Дальнейшая транспортировка токсина кровью к органам-мишеням является предметом активной дискуссии. Проведенные исследования показали возможность Stx связываться практически со всеми клетками крови: эритроцитами [29], тромбоцитами [30], моноцитами [31]. Однако сегодня главную роль в транспортировке Stx принято отводить нейтрофилам [32], так как они наиболее полно и прочно связываются

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, Российская Федерация

² ФБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3»; 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81, Российская Федерация



с токсином. Органы-мишени при ГУС определяются наличием и сродством специфических рецепторов к Stx в различных тканях. Наибольшее количество рецепторов присутствует в клетках эндотелия клубочков почек. Эти рецепторы имеют в 100 раз более высокий аффинитет, чем рецепторы нейтрофилов, что приводит к повреждению токсином почечного эндотелия и значительно меньшему повреждающему эффекту в кровяном русле. Следует отметить: в зависимости от типа Stx различен уровень токсичности для клеток эндотелия. Так, в эксперименте Stx 2 продемонстрировал токсичность в отношении эндотелия человека, в 1000 раз превосходящую токсичность Stx 1 [25], что подчеркивает ведущую роль второго типа шигаподобного токсина в развитии ГУС.

Связываясь со специфическими рецепторами, Stx способствует развитию лейкоцитозависимого воспаления и, в меньшей степени, инициализации апоптоза. Эти изменения приводят к активации эндотелиальных клеток, повышенной активации и адгезии тромбоцитов и, в конечном итоге, к тромбозу сосудов микроциркуляторного русла. Примечательно, что мелкие сосуды значительно чувствительнее к действию токсина, нежели эндотелий крупных сосудов. Именно поэтому все изменения, характерные для ГУС, регистрируются в основном в сосудах микроциркуляции [33].

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Частота встречаемости аГУС – неуклонно прогрессирующего генетического заболевания – составляет, по разным оценкам, от 1 до 7 случаев на 1 млн населения [34], что позволяет отнести его к числу орфанных. На долю данной формы ТМА приходится менее 5% от всех регистрируемых случаев ГУС. В основе патогенеза лежит дефект белка – регулятора системы комплемента. Он приводит к избыточной активации альтернативного пути комплемента и, как следствие, к развитию всех вышеперечисленных симптомов, характерных для ТМА [6, 35]. Возраст дебюта, как правило, ранний, начиная с периода младенчества, но возможен и у детей дошкольного и школьного возраста.

Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией

В большинстве случаев пГУС регистрируется у детей до 2-летнего возраста [34, 36]. В целом данная форма составляет от 5 до 10% всех

случаев развития ГУС [37]. Ее отличает особый механизм развития. Под действием нейраминидазы пневмококка происходит расщепление силловых кислот, расположенных на поверхности клеток. При этом оголяется холодовой Т-антиген, или Thomsen – Friedenreich antigen – естественный криптоантиген, являющийся компонентом клеточных мембран, главным образом эритроцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток мелких сосудов. Естественные антитела к Т-антигену, имеющиеся у человека, запускают процессы, приводящие к агглютинации эритроцитов, повреждению эндотелия, активации тромбообразования, то есть к развитию ГУС [34, 38–40]. Учитывая, что процесс обусловлен антителами, при пГУС регистрируется иммунный гемолиз эритроцитов, который диагностируется положительной прямой пробой Кумбса (до 90% случаев) [41, 42] и таким образом отличается эту форму ГУС от других. Соответственно, для пГУС характерно уникальное сочетание иммунного и неиммунного микроангиопатического гемолиза. Т-антиген присутствует также на гепатоцитах, чем объясняется развитие у значительного числа пациентов транзиторной печеночной дисфункции [43].

Прогноз при гемолитико-уремическом синдроме

Несмотря на наличие высокоспециализированной медицинской помощи, летальность при ГУС достигает 10–15%. Долгосрочные прогнозы зависят от типа ГУС, а также глубины первоначального повреждения тканей организма. Летальность при тГУС составляет порядка 1–5%, около 10% детей, перенесших тГУС, достигают терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) уже в течение 4 месяцев после острой стадии этой патологии [34]. Большинство пациентов, имеющие факторы риска неблагоприятного течения тГУС (необходимость в гемодиализе более 5 дней, длительность олигоанурии более 10 дней, количество полинуклеаров $> 20\,000 \times 10^9/\text{л}$, поражение центральной нервной системы, тяжелые кишечные осложнения) [38, 44], достигают терминальной стадии ХБП в течение последующих 20 лет [7, 45]. Аналогичные показатели при пГУС превышают таковые тГУС практически вдвое: летальность составляет 12%, развитие терминальной стадии ХБП около 20% [9, 46–48]. Прогноз при аГУС неблагоприятный. Смертность в острой стадии равна 5–10%. У 50% пациентов развивается терминальная стадия ХБП, чаще в течение 1 года от начала манифестации [34, 38]. В европейском



регионе среди всех причин терминальной ХБП на ГУС приходится от 3 до 4,6% [49–51].

Несмотря на серьезные прогнозы, в Российской Федерации не ведется общий анализ заболеваемости ГУС, отсутствуют долгосрочные наблюдения за пациентами, его перенесшими. Согласно собственным данным авторов (ГБУЗ НСО ДГКБ № 3), в Новосибирске начиная с 1991 г. установлено 44 случая развития ГУС у детей. Полное выздоровление, без развития каких-либо нарушений, зафиксировано у 25 (56,8%) детей; развитие ХБП отмечено у 9 (20,5%) пациентов, летально завершился ГУС в 10 (22,7%) случаях.

***Campylobacter* и гемолитико-уремический синдром**

В литературе появляются сообщения о новых бактериальных патогенах, которые могут быть ассоциированы с развитием ГУС. Среди них *Campylobacter*, который считается одной из наиболее распространенных в мире бактериальных причин гастроэнтерита у людей [52]. Учитывая миграцию населения, *Campylobacter* занимает, по разным оценкам, 2–4-е место в этиологической структуре диареи путешественников. По данным Всемирной гастроэнтерологической ассоциации, *Campylobacter* – один из наиболее часто выявляемых из кала микроорганизмов у детей до 2 лет [53]. Известно более 15 видов и подвидов кампилобактерий, вызывающих заболевание у животных и человека, однако наибольшее значение в этиологии кампилобактериоза у людей имеют *C. jejuni*, *C. coli*, *C. laridis*, *C. fetus*. При этом подавляющее большинство случаев заболевания как у взрослых, так и у детей связано с *C. jejuni*. Тем не менее в Российской Федерации уровень лабораторной верификации остается низким, не отражая истинного значения этой инфекции в структуре заболеваемости кишечными инфекциями.

Возможность *Campylobacter* индуцировать развитие ГУС стала предметом активной дискуссии. Многие авторы признают данный возбудитель как этиологический агент ГУС [54, 55]. Зафиксированы случаи развития ТМА у пациентов с кампилобактерной инфекцией. Впервые развитие ГУС при кампилобактериозе зарегистрировано Т. Мау и соавт. в 1986 г. [56]. Авторы из Франции наблюдали случай тяжелого колита у 4-летнего ребенка, в дальнейшем пациенту верифицирован диагноз ГУС, из фекалий выделен *C. jejuni*. В 1996 г. канадские исследователи описали случай развития ГУС у 14-летнего пациента с профузной водянистой диареей [57]. На основании бактериологического обследования была

исключена *STEC*-инфекция, из копрокультуры выделен *C. upsaliensis*, однако при диагностике методом полимеразной цепной реакции, а также при генетическом исследовании не обнаружено наличие *Stx*. В это же время зафиксирован случай развития ГУС у взрослого пациента во Франции, в качестве этиологического агента идентифицирован *C. jejuni* [58]. В 2000 г. в Египте описан случай развития ГУС у 55-летней пациентки с водянистой диареей [59]. Бактериологическое исследование было отрицательным в отношении *E. coli* O157:H7, возбудителем оказался *Campylobacter*. В норвежском исследовании [60] проанализированы 47 случаев ГУС у детей в период с 1999 по 2008 г., *Campylobacter* значился как возбудитель в 2 случаях (в 2004 и 2006 гг.). Последний случай *Campylobacter*-ассоциированного ГУС зафиксирован Е.Е. Bowen и соавт. у 22-летней женщины в 2016 г. [61].

Механизм развития ТМА при инфекциях, вызванных *Campylobacter*, не ясен до настоящего времени. В литературе отсутствуют свидетельства о продукции данным микроорганизмом *Stx* [62]. В этой связи развитие ГУС при кампилобактерной инфекции объясняли коинфекцией с типичными возбудителями тГУС, а именно энтерогеморрагической *Escherichia coli*, не идентифицированной в силу разных причин. Однако накопленные наблюдения описывают не совсем типичную клинику для *STEC* – отсутствие выраженных признаков гемоколита, а нередко и изолированную водянистую диарею. Кроме того, современные наблюдения *Campylobacter*-ассоциированного ГУС подверглись тщательному исключению наличия энтерогеморрагической *Escherichia coli* и других классических возбудителей тГУС. Таким образом, данная теория не в силах объяснить развитие ГУС при кампилобактерной патологии. Возможность реализации *Stx*-механизма при инфекциях, вызванных *Campylobacter*, может объясняться следующими особенностями. Способность секретировать *Stx* 2 у энтерогеморрагической *Escherichia coli* кодируется не ядерными генами, а лямбдовидными бактериофагами [63]. Представляется потенциально возможной межвидовая горизонтальная передача данных генов [63, 64]. Предположительно, *Campylobacter* мог приобрести способность к секреции *Stx* в ходе эволюционных процессов, но это не имеет достоверного подтверждения.

Предприняты попытки объяснить развитие ГУС при диареях, вызванных *Campylobacter*, нейраминидазным механизмом, характерным для



пГУС, с учетом способности кампилобактерий к секреции данного фермента [55, 65]. Для этого механизма, как упоминалось выше, характерно наличие иммунного гемолиза. Однако практически во всех описаниях ГУС, вызванного кампилобактерной инфекцией, отсутствует информация о характеристике пробы Кумбса в каждом конкретном случае, что не позволяет судить о наличии иммунного механизма гемолиза. В вышеуказанных наблюдениях упоминаются “red cell fragments” (шизоциты), что свидетельствует о наличии неиммунного микроангиопатического гемолиза, но данный факт не исключает сочетание двух механизмов развития гемолитической анемии. Вышесказанное не позволяет исключить нейраминидазный механизм развития ГУС при инфекциях, вызванных *Campylobacter*.

Обсуждение

ГУС – несомненно сложная проблема современной медицины. Гетерогенность патогенетических механизмов развития ГУС обуславливает различные потенциально возможные его исходы. От практикующих врачей требуется настроенность в отношении вероятности развития ГУС у пациентов с инфекционными агентами, включая Stx-продуцирующие бактерии, пневмококковую инфекцию. Ранняя диагностика, основанная на этиологических и патогенетических особенностях течения ГУС, во многом лежит в основе эффективного лечения этого состояния. Следовательно, с практической точки зрения необходимо наиболее полно использовать современные диагностические методики, обеспечивать высокий процент этиологической верификации диагноза. Учитывая сложные патогенетические механизмы развития ГУС, возможное сочетание различных форм гемолиза (как микроангиопатического неиммунного, так и иммунного) при некоторых формах ГУС, целесообразно более широкое применение пробы Кумбса, что приведет к более полному пониманию патогенеза развития ТМА в каждом конкретном случае.

Следует также отметить: при ТМА повреждения реализуются только на уровне мелких сосудов и сосудов микроциркуляции. Таким образом, при ГУС отсутствует системное тромбообразование, что подтверждается практически интактными

показателями гемостаза [66, 67]. Данный факт важен при проведении дифференциальной диагностики ГУС, обусловленного инфекционным агентом, с другой патологией, в частности, с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при септических состояниях. А значит, у пациентов с ГУС необходимо выполнение контроля параметров гемостаза, а также системного бактериологического мониторинга с целью исключения течения генерализованного инфекционного процесса.

Список бактериальных агентов, с которыми может быть ассоциировано развитие ГУС, имеет тенденцию к расширению. Одним из потенциальных претендентов на включение в этот список может быть *Campylobacter*. В мире продолжают регистрироваться новые случаи ГУС, ассоциированного с данным возбудителем. Несмотря на это, как сама возможность индукции ТМА кампилобактером, так и патогенез ее развития на сегодня не ясны [62]. Отсутствуют убедительные данные, доказывающие Stx- либо нейраминидазный механизмы развития ГУС при кампилобактерных инфекциях. Кроме того, с этим возбудителем часто ассоциированы различные аутоиммунные поражения: синдром Гийена – Барре, реактивные артриты и др. [52, 68, 69]. *Campylobacter* – возбудитель с доказанной возможностью антигенной мимикрии [69, 70], особенно к ганглиозидам (эпитопы GM1, GM1b, GD1a, GQ1b, GalNAc-GD1a), что способствует выработке антиганглиозидных антител и развитию аутоиммунных поражений нервной системы, включая синдром Гийена – Барре. Возможно, при развитии ТМА, ассоциированных с кампилобактерными инфекциями, реализуется подобный механизм. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения и подтверждения.

Заключение

ГУС представляет собой полиэтиологичное состояние с различным патогенезом и отдаленным прогнозом. Случаи ГУС, ассоциированные с «новыми» патогенами, в том числе с *Campylobacter*, нуждаются в детальном изучении и описании, так как понимание патогенеза и этиологии ГУС во многом лежит в основе ранней и эффективной диагностики и лечения. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



Литература / References

- Fakhouri F, Verce C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2100–6. doi: 10.2215/CJN.13121211.
- Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(2):199–202. doi: 10.1016/j.transci.2016.04.009.
- Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Haynes RB, Clark WF. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA.* 2003;290(10):1360–70. doi: 10.1001/jama.290.10.1360.
- Mead PS, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7. *Lancet.* 1998;352(9135):1207–12. doi: 10.1016/S0140-6736(98)01267-7.
- Milford D. The hemolytic uremic syndromes in the United Kingdom. In: *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* New York: Marcel Dekker; 1992. p. 39–59.
- E. coli. World health organization [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>.
- Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001;60(3):831–46. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.060003831.x.
- Center for disease control and prevention. Hemolytic Uremic Syndrome, Post-diarrheal [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/hemolytic-uremic-syndrome-post-diarrheal/>.
- Michael M, Elliott EJ, Craig JC, Ridley G, Hodson EM. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):259–72. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.038.
- Cobefias CJ, Alconcher LF, Spizzirri AP, Rahman RC. Long-term follow-up of Argentinean patients with hemolytic uremic syndrome who had not undergone dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(9):1343–7. doi: 10.1007/s00467-007-0522-2.
- World Health Organization. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany [Internet]. Available from: https://www.who.int/csr/don/2011_05_27/en/.
- Brooks JT, Bergmire-Sweet D, Kennedy M, Hendricks K, Garcia M, Marengo L, Wells J, Ying M, Bibb W, Griffin PM, Hoekstra RM, Friedman CR. Outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli O111:H8 infections among attendees of a high school cheerleading camp. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):190–8. doi: 10.1086/380634.
- Caprioli A, Luzzi I, Rosmini F, Pasquini P, Cirrincione R, Gianviti A, Matteucci MC, Rizzoni G. Hemolytic-uremic syndrome and Vero cytotoxin-producing Escherichia coli infection in Italy. The HUS Italian Study Group. *J Infect Dis.* 1992;166(1):154–8. doi: 10.1093/infdis/166.1.154.
- Lopez EL, Diaz M, Grinstein S, Devoto S, Mendilaharsu F, Murray BE, Ashkenazi S, Ruboglio E, Woloj M, Vasquez M, et al. Hemolytic uremic syndrome and diarrhea in Argentine children: the role of Shiga-like toxins. *J Infect Dis.* 1989;160(3):469–75. doi: 10.1093/infdis/160.3.469.
- McCarthy TA, Barrett NL, Hadler JL, Salsbury B, Howard RT, Dingman DW, Brinkman CD, Bibb WF, Cartter ML. Hemolytic-Uremic Syndrome and Escherichia coli O121 at a Lake in Connecticut, 1999. *Pediatrics.* 2001;108(4):E59. doi: 10.1542/peds.108.4.e59.
- Sonntag AK, Prager R, Bielaszewska M, Zhang W, Fruth A, Tschäpe H, Karch H. Phenotypic and genotypic analyses of enterohemorrhagic Escherichia coli O145 strains from patients in Germany. *J Clin Microbiol.* 2004;42(3):954–62. doi: 10.1128/jcm.42.3.954-962.2004.
- Thorpe CM. Shiga toxin-producing Escherichia coli infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1298–303. doi: 10.1086/383473.
- Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A, Vasudev AS. Hemolytic uremic syndrome in children in northern India. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(3):284–8. doi: 10.1007/bf00867477.
- Guerin PJ, Brasher C, Baron E, Mic D, Grimont F, Ryan M, Avaitisland P, Legros D. Shigella dysenteriae serotype 1 in west Africa: intervention strategy for an outbreak in Sierra Leone. *Lancet.* 2003;362(9385):705–6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14227-4.
- Houdouin V, Doit C, Mariani P, Brahimi N, Loirat C, Bourrillon A, Bingen E. A pediatric cluster of Shigella dysenteriae serotype 1 diarrhea with hemolytic uremic syndrome in 2 families from France. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):e96–9. doi: 10.1086/383474.
- Tschape H, Prager R, Streckel W, Fruth A, Tietze E, Böhme G. Verotoxinogenic Citrobacter freundii associated with severe gastroenteritis and cases of haemolytic uraemic syndrome in a nursery school: green butter as the infection source. *Epidemiol Infect.* 1995;114(3):441–50. doi: 10.1017/s0950268800052158.
- Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):658–69. doi: 10.1038/nrneph.2012.196.
- Fraser ME, Fujinaga M, Cherney MM, Melton-Celsa AR, Twiddy EM, O'Brien AD, James MN. Structure of shiga toxin type 2 (Stx2) from Escherichia coli O157:H7. *J Biol Chem.* 2004;279(26):27511–7. doi: 10.1074/jbc.M401939200.
- Tesh VL, Burris JA, Owens JW, Gordon VM, Wadolkowski EA, O'Brien AD, Samuel JE. Comparison of the relative toxicities of Shiga-like toxins type I and type II for mice. *Infect Immun.* 1993;61(8):3392–402.
- Louise CB, Obrig TG. Specific interaction of Escherichia coli O157:H7-derived Shiga-like toxin II with human renal endothelial cells. *J Infect Dis.* 1995;172(5):1397–401. doi: 10.1093/infdis/172.5.1397.
- Jenkins C, Willshaw GA, Evans J, Cheasty T, Chart H, Shaw DJ, Dougan G, Frankel G, Smith HR. Subtyping of virulence genes in verocytotoxin-producing Escherichia coli (VTEC) other than serogroup O157 associated with disease in the United Kingdom. *J Med Microbiol.* 2003;52(Pt 11):941–7. doi: 10.1099/jmm.0.05160-0.
- Siegler RL, Obrig TG, Pysker TJ, Tesh VL, Denkers ND, Taylor FB. Response to Shiga toxin 1 and 2 in a baboon model of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(2):92–6. doi: 10.1007/s00467-002-1035-7.
- Acheson DW, Moore R, De Breucker S, Lincicome L, Jacewicz M, Skutelsky E, Keusch GT. Translocation of Shiga toxin across polarized intestinal cells in tissue culture. *Infect Immun.* 1996;64(8):3294–300.
- Bitzan M, Richardson S, Huang C, Boyd B, Petric M, Karmali MA. Evidence that verotoxins (Shiga-like toxins) from Escherichia coli bind to P blood group antigens of human erythrocytes in vitro. *Infect Immun.* 1994;62(8):3337–47.
- Cooling LL, Walker KE, Gille T, Koerner TA. Shiga toxin binds human platelets via globotriaosylceramide (Pk antigen) and a novel platelet glycosphingolipid. *Infect Immun.* 1998;66(9):4355–66.
- van Setten PA, Monnens LA, Verstraten RG, van den Heuvel LP, van Hinsbergh VW. Effects of verocytotoxin-1 on nonadherent human monocytes: binding characteristics, protein synthesis, and induction of cytokine release. *Blood.* 1996;88(1):174–83.
- te Loo DM, Monnens LA, van Der Velden TJ, Vermeer MA, Preyers F, Demacker PN, van Den Heuvel LP, van Hinsbergh VW. Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2000;95(11):3396–402.
- Ohmi K, Kiyokawa N, Takeda T, Fujimoto J. Human microvascular endothelial cells are strongly sensitive to Shiga toxins. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;251(1):137–41. doi: 10.1006/bbrc.1998.9417.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. М.; 2015. 27 с. [Интернет]. Доступно на: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/2017/03/>



- gus.pdf. [Ministry of Healthcare of Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. Federal Clinical Guidelines on Rendering Help to Children with Hemolytic Uremic Syndrome. Moscow; 2015. 27 p. [Internet]. Russian. Available from: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/2017/03/gus.pdf>.]
35. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676–87. doi: 10.1056/NEJMra0902814.
36. Nathanson S, Deschênes G. Prognosis of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(4):362–5. doi: 10.1007/s004670100564.
37. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):976–82. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010.
38. Научное общество нефрологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ. 2015;17(3):242–64. [Russian Dialysis Society. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome]. *Nephrology and Dialysis*. 2015;17(3):242–64. Russian.]
39. Cochran JB, Panzarino VM, Maes LY, Tecklenburg FW. Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(3):317–21. doi: 10.1007/s00467-003-1382-z.
40. Huang DT, Chi H, Lee HC, Chiu NC, Huang FY. T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(7):608–10. doi: 10.1097/01.inf.0000223494.83542.ad.
41. von Vigier RO, Seibel K, Bianchetti MG. Positive Coombs test in pneumococcus-associated hemolytic uremic syndrome. A review of the literature. *Nephron*. 1999;82(2):183–4. doi: 10.1159/000045396.
42. von Vigier RO, Fossali E, Crosazzo L, Bianchetti MG. Positive Coombs test in postpneumococcal hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11):1028–9. doi: 10.1097/01.inf.0000187032.38556.b3.
43. Pan CG, Leichter HE, Werlin SL. Hepatocellular injury in *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 1995;9(6):690–3. doi: 10.1007/bf00868713.
44. Шпикалова ИЮ, Панкратенко ТЕ, Эмирова ХМ, Зверев ДВ, Толстова ЕМ. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2014;16(3):328–38. [Shpikalova IYu, Pankratenko TE, Emirova KhM, Zverev DV, Tolstova EM. [Neurological involvement in patients with STEC-Associated Hemolytic Uremic Syndrome (STEC-HUS): modern aspects of pathogenesis, clinical features and treatment modalities (Review)]. *Nephrology and Dialysis*. 2014;16(3):328–38. Russian.]
45. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(8):1303–8. doi: 10.1007/s00467-008-0799-9.
46. Copelovitch L, Kaplan BS. *Streptococcus pneumoniae* – Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Classification and the Emergence of Serotype 19A. *Pediatrics*. 2010;125(1):e174–82. doi: 10.1542/peds.2007-2017.
47. Proulx F, Sockett P. Prospective surveillance of Canadian children with the haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(6):786–90. doi: 10.1007/s00467-005-1843-7.
48. Vanderkooi OG, Kellner JD, Wade AW, Jadavji T, Midgley JP, Louie T, Tyrell GJ. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection causing hemolytic uremic syndrome in children: Two recent cases. *Can J Infect Dis*. 2003;14(6):339–43. doi: 10.1155/2003/219027.
49. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, Groothoff JW, Verrina E, Heaf JG, Jankauskiene A, Lukosiene V, Molchanova EA, Mota C, Peco-Antić A, Ratsch IM, Bjerre A, Rousinov DL, Sukalo A, Topaloglu R, Van Hoeck K, Zagazdoun I, Jager KJ, Van Stralen KJ; ESPN/ERA-EDTA registry. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(12):2403–10. doi: 10.1007/s00467-014-2884-6.
50. Grisaru S, Midgley JP, Hamiwka LA, Wade AW, Samuel SM. Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. *Paediatr Child Health*. 2011;16(6):337–40. doi: 10.1093/pch/16.6.337.
51. Robitaille P, Clermont MJ, Mérouani A, Phan V, Lapeyraqe AL. Hemolytic uremic syndrome: late renal injury and changing incidence – a single centre experience in Canada. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:341860. doi: 10.6064/2012/341860.
52. World Health Organization. *Campylobacter* [Internet]. Available from: https://www.who.int/foodsafety/areas_work/foodborne-diseases/campylobacter/en/.
53. World Gastroenterology Organisation. *Acute Diarrhea in Adults and Children: A Global Perspective*. February 2012 [Internet]. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>.
54. Макарова ТП, Мрасова ВК, Шакиров ИД, Сенек СА, Осипова НВ. Гемолитико-уремический синдром у детей. *Практическая медицина*. 2006;(5):18–20. [Makarova TP, Mrasova VK, Shakirov ID, Senek SA, Osipova NV. [Hemolytic uremic syndrome in children]. *Practical Medicine*. 2006;(5):18–20. Russian.]
55. Keenswijk W, Degraeuwe E, Dhont E, Raes A, Vande Walle J. Hemolytic Uremic Syndrome Associated With Non-Shigatoxin-producing Infectious Agents: Expanding the Shigatoxin Theory. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(3):e179–81. doi: 10.1097/MPH.0000000000001196.
56. May T, Gerard A, Voirit P, Schmit JL, Lion C, Canton P. Entérite à *Campylobacter jejuni* associée à un syndrome hémolytique et urémique [Campylobacter jejuni enteritis associated with hemolytic-uremic syndrome]. *Presse Med*. 1986;15(17):803–4. French.
57. Carter JE, Cimolai N. Hemolytic-uremic syndrome associated with acute *Campylobacter upsaliensis* gastroenteritis. *Nephron*. 1996;74(2):489. doi: 10.1159/000189403.
58. Chamovitz BN, Hartstein AI, Alexander SR, Terry AB, Short P, Katon R. *Campylobacter jejuni*-associated hemolytic-uremic syndrome in a mother and daughter. *Pediatrics*. 1983;71(2):253–6.
59. Soper CP, Sampson SA, Velasco N. Renal thrombotic microangiopathy, campylobacter gastroenteritis and anti-cardiolipin antibody. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(8):1261–2. doi: 10.1093/ndt/15.8.1261-a.
60. Jenssen GR, Vold L, Hovland E, Bangstad HJ, Nygård K, Bjerre A. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: a nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infect Dis*. 2016;16:285. doi: 10.1186/s12879-016-1627-7.
61. Bowen EE, Hangartner R, Macdougall I. *Campylobacter*-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Pulmonary-Renal Syndrome. *J Gen Intern Med*. 2016;31(3):353–6. doi: 10.1007/s11606-015-3403-6.
62. Smith JL, Gunther Iv NW. Commentary: *Campylobacter* and Hemolytic Uremic Syndrome. *Foodborne Pathog Dis*. 2019;16(2):90–3. doi: 10.1089/fpd.2018.2513.
63. Шуляк БФ. Энтерогеморрагические штаммы *E. Coli*: обзор. *Альманах клинической медицины*. 2011;25:72–6. [Schuljak BF. [Enterohaemorrhagic strains of *E. coli*: Review]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2011;25:72–6. Russian.]
64. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Müller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G; HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in



- Germany. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1771–80. doi: 10.1056/NEJMoa1106483.
65. Cheng J, Yu H, Lau K, Huang S, Chokhawala HA, Li Y, Tiwari VK, Chen X. Multifunctionality of *Campylobacter jejuni* sialyltransferase CstII: characterization of GD3/GT3 oligosaccharide synthase, GD3 oligosaccharide sialidase, and trans-sialidase activities. Version 2. *Glycobiology*. 2008;18(9):686–97. doi: 10.1093/glycob/cwn047.
66. Vincent JL, Castro P, Hunt BJ, Jörres A, Praga M, Rojas-Suarez J, Watanabe E. Thrombocytopenia in the ICU: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies – what intensivists need to know. *Crit Care*. 2018;22(1):158. doi: 10.1186/s13054-018-2073-2.
67. Краснова ЕИ, Гайнц ОВ, Лоскутова СА, Васюнин АВ. Гемолитико-уремический синдром при острых кишечных инфекциях у детей. *Детские инфекции*. 2011;10(2):63–7. [Krasnova EI, Gaints OV, Loskutova SA, Vasyunin AV. [Hemolytic uremic syndrome in acute intestinal infections in children]. *Children Infections*. 2011;10(2):63–7. Russian.]
68. Ajene AN, Fischer Walker CL, Black RE. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of *Campylobacter*, salmonella and *Shigella*-associated reactive arthritis. *J Health Popul Nutr*. 2013;31(3):299–307. doi: 10.3329/jhpn.v31i3.16515.
69. Dua K, Banerjee A. Guillain-Barré syndrome: a review. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2010;71(9):495–8. doi: 10.12968/hmed.2010.71.9.78159.
70. Winer JB. Guillain-Barré syndrome: clinical variants and their pathogenesis. *J Neuroimmunol*. 2011;231(1–2):70–2. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.09.017.

The hemolytic uremic syndrome: a possible etiological role of *Campylobacter* infection

G.S. Karpovich¹ • E.I. Krasnova¹ • A.V. Vasyunin¹ • T.V. Komissarova² • L.I. Enivatova² • O.V. Gaynts²

Hemolytic uremic syndrome (HUS), one of the forms of thrombotic microangiopathy, is a severe emergency with non-immune (Coombs negative) anemia, thrombocytopenia and acute renal injury. HUS is heterogeneous, and its most common form, the typical HUS, is associated with Shiga toxin (Stx) producing bacteria, such as *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, and *Citrobacter freundii*. Less frequent is HUS, caused by a neuraminidase producing streptococcus (pneumococcal HUS). The most uncommon form is the atypical HUS, which is a genetic orphan disease associated with an abnormality in the regulatory protein of the complement system. HUS has a fairly high mortality rate, amounting to 10–15% on average. The long-term outcomes of HUS depend on its type, as well as on the degree of the primary body tissue damage. According to the data from Novosibirsk Children's Municipal Clinical Hospital No 3 from 1991, 44 cases of HUS in children have been identified. Complete recovery, without any residual abnormalities, was registered in 25 children (56.8% of the cases). Nine children (20.5%) developed chronic kidney disease and 10 (22.7%) of all HUS cases were fatal. Early diagnosis, as well as the identification of pathogenetic mechanisms, is the basis for adequate therapy and outcome prediction. *Campylobacter* may be one of the causative agents

of HUS. Despite new cases of *Campylobacter*-associated HUS being registered in the world, the very possibility of HUS induction by this pathogen and its pathophysiology are currently unclear. There is no convincing evidence for both Stx and the neuraminidase-related mechanism of HUS in *Campylobacter* infections. Given the high incidence of autoimmune disorders like Guillain-Barre syndrome and reactive arthritis in *Campylobacter* infections, it is currently impossible to exclude an autoimmune mechanism of HUS in these diseases. Thus, the role of *Campylobacter*, as a new potential bacterial agent of HUS, as well as the pathogenesis of such conditions in *Campylobacter* infections, requires further study.

Key words: hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, *Campylobacter*, acute kidney injury, pediatrics, infectious diseases

For citation: Karpovich GS, Krasnova EI, Vasyunin AV, Komissarova TV, Enivatova LI, Gaynts OV. The hemolytic uremic syndrome: a possible etiological role of *Campylobacter* infection. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(4):246–53. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-017.

Received 29 October 2019; revised 3 March 2020; accepted 5 March 2020; published online 13 April 2020

Gleb S. Karpovich – MD, Assistant, Chair of Infectious Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0982-6952>

✉ 62 Dem'yana Bednogo ul., Novosibirsk, 630005, Russian Federation. Tel.: +7 (913) 725 11 69. E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Elena I. Krasnova – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Infectious Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3168-9309>. E-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Aleksandr V. Vasyunin – MD, PhD, Professor, Chair of Infectious Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4288-5348>. E-mail: aleksandr.vasyunin1949@yandex.ru

Tatiana V. Komissarova – MD, PhD, Head Physician². E-mail: dgkb3@nso.ru

Liliya I. Enivatova – MD, Resuscitator, Head of Intensive Care Unit². E-mail: dgkb3@nso.ru

Oleg V. Gaynts – MD, Resuscitator, Intensive Care Unit². E-mail: dgkb3@nso.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved its final version before the publication.

¹Novosibirsk State Medical University; 52 Krasnyy prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

²Novosibirsk Children's Municipal Clinical Hospital No. 3; 81 Okhotskaya ul., Novosibirsk, 630040, Russian Federation