

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА КАК ОБЩЕЕ ЗВЕНО В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© 2023 г. М. С. Блинова^а, Г. А. Генералова^{б, в}, Х. М. Эмирова^{б, в}, Е. Г. Попов^д, Н. В. Цветаева^е, С. А. Васильев^е, П. П. Авдонин^{а, *}

^аИнститут биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
Москва, 119334 Россия

^бДетская городская клиническая больница святого Владимира,
Москва, 107014 Россия

^вМосковский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, 127473 Россия

^дНациональный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова МЗ РФ, Москва, 121552 Россия

^еГематологический научный центр МЗ РФ, Москва, 125167 Россия

*e-mail: ppavdonin@gmail.com

Поступила в редакцию 17.03.2023 г.

После доработки 31.03.2023 г.

Принята к публикации 03.04.2023 г.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) – заболевание, являющееся наиболее частой причиной развития острой почечной недостаточности у детей. Наиболее распространенной причиной развития ГУС являются инфекции, вызванные продуцирующими шига-токсин бактериями: геморрагической *Escherichia coli* и *Shigella dysenteriae* 1 типа. На их долю приходится до 90% всех случаев ГУС. Остальные 10% представляют из себя гетерогенную группу заболеваний, носящую общее название атипичный ГУС. В основе патогенеза большинства случаев атипичного ГУС лежат врожденные или приобретенные нарушения в работе системы комплемента. За последние десятилетия накопились данные о том, что кроме *E. coli* и *Sh. dysenteriae* 1 типа самые разные бактериальные и вирусные инфекции, включая возбудителей пневмонии *Streptococcus pneumoniae*, иммунодефицита, гриппа H1N1, новой коронавирусной инфекции, способны вызывать развитие ГУС. В частности, инфекционные заболевания выступают в качестве основной причины рецидива атипичного ГУС. В данном обзоре представлены обобщенные данные последних исследований, свидетельствующие о том, что при разных видах инфекционного ГУС ключевым патогенетическим фактором являются нарушения в работе системы комплемента. Рассмотрены звенья в системе комплемента, дисрегуляция которых при бактериальных и вирусных инфекциях может приводить к гиперактивации комплемента с последующим повреждением эндотелия микрососудов и развитием острой почечной недостаточности.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, система комплемента, тромботическая микроангиопатия, экулизумаб, *Escherichia coli*, шига-токсин, STEC-ГУС, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острая почечная недостаточность, патогенез, эндотелий

DOI: 10.31857/S0233475523040047, **EDN:** OJTBPO

ВВЕДЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одной из форм тромботических микроангиопатий (ТМА), которая характеризуется наличием трех выраженных симптомов: тромбоцитопенией, острой почечной недостаточности и микроангиопатической гемолитической анемии. Данный синдром является одной из самых частых причин развития почечной недостаточности у детей. В основе развития ГУС лежит целый спектр различных причин, которые определяют течение заболевания, подходы к лечению, исход. Это мо-

гут быть инфекционные заболевания, дефекты кобаламина С, мутации в гене, кодирующем диацилглицеролкиназу ϵ (DGKE), или генах факторов системы комплемента, антитела к фактору Н системы комплемента, трансплантация органов и тканей, опухолевые, аутоиммунные заболевания и др. Этиология ГУС легла в основу его классификации. Изначально было принято разделение всех случаев ГУС на две основные группы: типичный и атипичный ГУС. К типичному ГУС принято относить все случаи, вызванные геморрагическими штаммами *Escherichia coli* и *Shigella dysenteriae*.

В этом случае ключевым патогенным фактором, вызывающим развитие ГУС, являются продуцируемые патогенными бактериями токсины. При этом к аГУС традиционно относили все случаи, не связанные с инфекцией штаммами *E. coli* и *Sh. dysenteriae*. По мере того как накапливались данные о причинах и механизмах развития ГУС, классификация ГУС менялась [1–3]. В 2016 году международной экспертной группой клиницистов и фундаментальных ученых, исследующих ГУС, была предложена классификация, разделяющая все случаи ГУС на 7 групп [4]:

- ГУС, вызванный продуцирующими шигатоксин геморрагической *E. coli* (СТЕС-ГУС) и *Sh. dysenteriae* 1 типа;
- вторичный ГУС (на фоне онкологических заболеваний, трансплантации органов и тканей, приема лекарственных средств, аутоиммунных нарушений, злокачественной гипертензии и ВИЧ-инфекции);
- ГУС, ассоциированный с инфекциями, вызванными вирусом гриппа H1N1 и *Streptococcus pneumoniae*;
- ГУС, ассоциированный с дефектом кобаламина С;
- ГУС, ассоциированный с мутациями в гене DGKE;
- ГУС, вызванный нарушениями в регуляции альтернативного пути системы комплемента (мутации в генах комплемента и антитела к фактору Н);
- ГУС неясной этиологии.

Опираясь на данную классификацию, авторы формируют алгоритмы диагностики и лечения различных форм ГУС. На наш взгляд, данная классификация может быть не совсем корректна. Она относит ГУС, спровоцированный инфекциями *E. coli* и *Sh. dysenteriae*, ВИЧ, вирусом гриппа H1N1 и *S. pneumoniae*, к разным классам ГУС. Между тем результаты исследований говорят о том, что патогенез ГУС при всех перечисленных инфекциях опосредован системой комплемента (см. ниже). При этом данная классификация не учитывает целый спектр других инфекций, способных вызывать развитие ГУС. Также авторы выделяют в отдельный класс случаи ГУС, ассоциированные с нарушениями в регуляции альтернативного пути комплемента, оставляя открытым вопрос о том, какие же в таком случае события служат триггером для развития атипичного ГУС. Наличие мутаций в генах факторов системы комплемента само по себе не запускает патологический процесс. Поскольку система комплемента является частью иммунной системы человека, логично предполагать, что в качестве триггера, приводящего к нарушению в работе системы комплемента, могут выступать инфекционные заболевания. Подтверждением этому служат ста-

стистические данные, согласно которым в 79% случаев рецидив аГУС развивается на фоне инфекционных заболеваний, преимущественно вирусных [5]. Важно отметить, что спектр инфекционных заболеваний, способных провоцировать развитие ГУС, расширяется. В данном обзоре мы постарались собрать информацию о всех известных на сегодняшний день возбудителях инфекций, способных вызывать ГУС, и роли системы комплемента в патогенезе ГУС при инфекционных заболеваниях.

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Впервые роль дисрегуляции альтернативного пути активации комплемента в повреждении эндотелиальных клеток и развития ТМА была рассмотрена в 1998 году, когда у пациентов с ГУС были обнаружены нарушения в гене CFH, кодирующем фактор комплемента Н [6]. В норме комплемент играет важную роль в обеспечении гуморальной защиты организма, обеспечивая обнаружение и элиминацию патогена [7]. Система комплемента состоит из более чем 40 белков, включая регуляторные белки и рецепторы комплемента [8]. Факторы системы комплемента преимущественно синтезируются гепатоцитами и присутствуют в плазме крови в неактивной форме. Синтез компонентов системы комплемента также может происходить в нейтрофилах (С7) [9] и жировой ткани (фактор D), в меньшей степени в макрофагах/моноцитах, эндотелиальных клетках, кератиноцитах и клетках почечного эпителия [10]. Также появились данные о существовании локальной системы комплемента и наличии белков и рецепторов комплемента внутри иммунных и неиммунных клеток. Данная система была названа комплосомой [11]. Функции системы комплемента обширны и не ограничиваются защитой организма от патогенов, как представлялось изначально.

Факторы системы комплемента задействованы в опсонизации и лизисе патогенов [12, 13], привлечении фагоцитов для их уничтожения [14], модулировании сокращения гладких мышц и проницаемости сосудов, удалении иммунных комплексов и клеточного дебриса [15], ангиогенезе, регенерации тканей и заживлении ран, обеспечении пролиферативных сигналов для клеток адаптивного иммунитета [16], инициации и усилении адаптивного иммунного ответа [17], нейропротекции [18, 19].

Активация комплемента происходит одним или сразу несколькими путями, которые получили название классического, лектинового и альтернативного пути (рис. 1). Конечным результатом активации комплемента является формирование мембраноатакующего комплекса, который

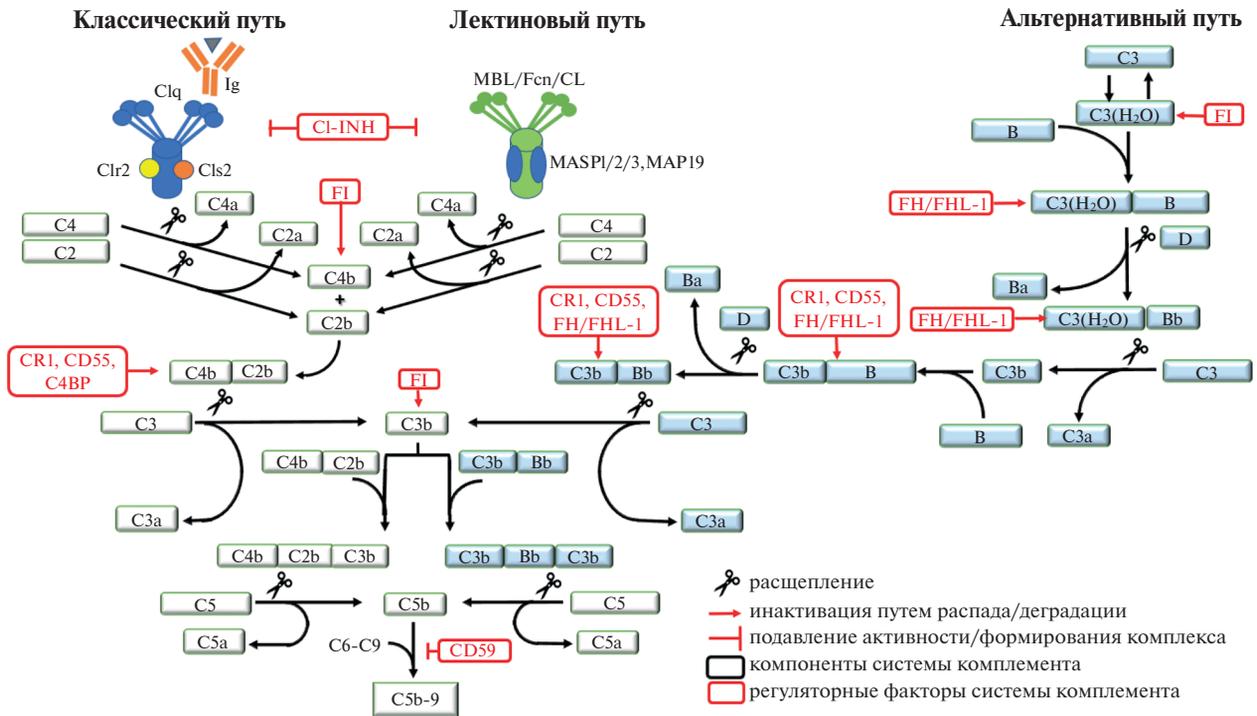


Рис. 1. Схема путей активации системы комплемента. Каскад комплемента инициируется при распознавании комплексов антиген–антитело фрагментом комплемента C1q, связанным с двумя молекулами C1r и C1s (классический путь), либо при распознавании микробных гликанов – лектинами, такими как MBL (mannose binding lectin – маннозсвязывающий лектин) и другие коллектины (CL), а также фиколины (Fcn), в комплексе с MASP-1, MASP-2, MASP-3 (mannose-associated serine protease 1/2/3 – MBL-ассоциированные сериновые протеазы) или MAP19 (MBL-associated protein 19 – MBL-ассоциированный белок 19) (лектиновый путь), а также при спонтанном образовании C3(H₂O) в жидкой фазе (альтернативный путь). CD55 (complement decay-accelerating factor, DAF) – фактор ускорения распада комплемента. CD59 – ингибитор мембраноатакующего комплекса, или протектин. CR1 – рецептор комплемента 1 типа. C4BP (C4b-binding protein) – C4b-связывающий белок. FH/FHL-1 (factor H/factor H-like-1) – фактор H/фактор H-подобный белок 1. FI – фактор I. FD – фактор D. C1-INH (C1 esterase inhibitor) – ингибитор C1-эстеразы. Ig – иммуноглобулин.

создает поры в липидных оболочках патогенных микроорганизмов и мембранах инфицированных клеток, что может привести к их гибели.

Прежде чем обсуждать каскады молекулярных взаимодействий, приводящих к активации системы комплемента, необходимо ознакомиться с номенклатурой белков системы комплемента. Все компоненты классического пути комплемента и мембраноатакующего комплекса обозначаются буквой C, за которой следует число. Нативные компоненты имеют простое числовое обозначение, например, C1 и C2. Нумерация отражает не их место в цепи молекулярных взаимодействий при активации комплемента, а порядок открытия фактора комплемента. В связи с этим последовательность реакций C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9 выглядит нелогично и вызывает трудности в понимании. Активация системы комплемента сопровождается расщеплением нативных факторов с формированием комплексов, обладающих специфическими активностями. Продукты реакций расщепления обозначаются добавлением строч-

ных букв. Большой фрагмент обозначается буквой b, а меньший – a. В случае с C2 большой активный фрагмент расщепления долго было принято обозначать C2a, что является распространенной и по сей день ошибкой. Компоненты альтернативного пути вместо нумерации обозначаются разными заглавными буквами, например, фактор В и фактор D. Как и в случае классического пути, продукты их расщепления обозначаются добавлением строчных букв a и b: таким образом, большой фрагмент В называется Bb, а маленький фрагмент Ba. Наконец, в лектиновом пути при связывании маннозы первыми активируются ферменты, известные как MBL-ассоциированные сериновые протеазы MASP-1 и MASP-2.

Классический путь. Классический путь играет роль как во врожденном, так и в адаптивном иммунитете. Он инициируется при распознавании комплексов антиген-антитело или поверхностно-связанных пентраксинов фрагментом комплемента C1q. C1q является частью компонента C1, который состоит из одной молекулы C1q, свя-

занной с двумя молекулами каждого из зимогенов C1g и C1s. Связывание C1q с мишенью вызывает конформационное изменение в комплексе C1qrs, что приводит к активации автокаталитической ферментативной активности в C1g; затем активная форма C1g расщепляет связанные с ней C1s с образованием активной сериновой протеазы. После активации C1s расщепляет C4 и C2 с образованием двух больших фрагментов, C4b и C2b, которые вместе образуют C3-конвертазу классического пути (C4b2b), и двух малых фрагментов C4a и C2a, функции которых до конца не ясны. В свою очередь C3-конвертаза, оставаясь на поверхности патогена, расщепляет большое количество C3 с образованием фрагментов C3a и C3b [20]. Фрагмент C3a является анафилатоксином, обладающим провоспалительной активностью. Фрагмент C3b либо ковалентно связывается с соседними молекулами на поверхности патогена, обеспечивая распознавание и фагоцитоз фагоцитами, либо связывается с C3-конвертазой с образованием C5-конвертазы C4b2b3b. Несвязавшийся C3b инактивируется гидролизом.

Лектиновый путь запускается при распознавании микробных гликанов рецепторами распознавания образов (PRR – Pattern Recognition Receptors). К таким PRR относятся: 1) маннозосвязывающий лектин (MBL) семейства коллектинов и 2) фиколины. MBL-ассоциированные сериновые протеазы MASP-1 и MASP-2 эволюционно связаны с C1g и C1s и функционируют сходным образом [21]. После связывания MBL с гликанами на поверхности клеточной мембраны патогенов он приобретает сродство к белкам MASP-1, MASP-2, MASP-3 и MAP19 (MBL-associated protein 19), результате чего образуются комплексы нескольких типов, в зависимости от входящих в него компонентов. При взаимодействии с MBL молекулы проферментов MASP активируются и приобретают способность расщеплять компоненты комплемента C4 и C2, проявляя полную функциональную аналогию с комплексом C1qrs классического пути. Дальнейшие реакции лектинового и классического путей совпадают.

Альтернативный путь связывают со спонтанным гидролизом тиоэфирной связи в молекуле C3. Образовавшаяся при этом молекула C3(H₂O) взаимодействует с фактором В. Связывание фактора В с C3(H₂O) позволяет протеазе плазмы, называемой фактором D, расщеплять фактор В до Va и Vb. Фрагмент Vb остается связанным с C3(H₂O) с образованием комплекса C3(H₂O)Vb. Этот комплекс представляет собой C3-конвертазу жидкой фазы, и, хотя он образуется только в небольших количествах, он может расщеплять многие молекулы C3 до C3a и C3b. Запускается фаза амплификации, в результате которой усили-

вается расщепление факторов В и C3. Накапливающийся фрагмент C3b, связавшись с поверхностью клетки-хозяина или патогеном, способен связывать фактор В, обеспечивая его расщепление фактором D с образованием C3-конвертазы альтернативного пути, C3bBb. Активность C3bBb стабилизируется фактором Р, или пропердином, который обнаружен на клеточных поверхностях с пониженным содержанием сиаловой кислоты (например, чужеродных клеточных мембран). В свою очередь, в результате связывания C3b с C3bBb происходит формирование C5-конвертазы C3bBbC3b [20].

Общая терминальная стадия активации комплемента

Терминальная стадия каскада активации комплемента запускается формированием C5-конвертазы. C5-конвертазы альтернативного, лектинового и классического путей действуют сходным образом. Они расщепляют C5 на C5b и C5a. При этом C5a выполняет роль хемотаксической и анафилактогенной молекулы, тогда как C5b, связавшись с другими компонентами комплемента, фиксированными на клеточной мембране, участвует в формировании литического мембраноатакующего комплекса (МАК) [22]. Помимо образования поры и лизиса клеток (в особенности, грамотрицательных бактерий) среди функций МАК упоминаются также стимулирующая активность в поляризации Т-хелперов и роль растворимых МАК в активации тромбоцитов [23, 24].

Регуляторные механизмы комплемента

Чрезмерная активация, например, в результате сепсиса и дисрегуляция комплемента, ошибочное распознавание клеточного дегриса или трансплантатов могут приводить к различным патологическим состояниям [22]. Именно поэтому необходимы сдерживающие регуляторные механизмы, действующие на разных этапах каскадной реакции. Регуляторные факторы могут присутствовать как в жидкой фазе, так и на поверхности клеток. К основным регуляторам комплемента жидкой фазы относятся сывороточный C1INH, C4BP, протеин S, фактор H, фактор I и ингибитор анафилатоксинов AI. Среди клеточно-связанных регуляторов выделяют CD55 (DAF), CD59 (MAC-IP или протектин), MCP (или CD46), CR1 (или CD35) и CR1g [20]. Регуляторы комплемента действуют по-разному. Например, C1INH инактивирует протеазы C1g и C1s в комплексе C1 классического пути системы комплемента; CD55(DAF) вызывает распад C4b2b и, таким образом, прерывает образование C3-конвертазы классического и лектинового пути, а CD59 предотвращает оконча-

тельную сборку мембраноатакующего комплекса [7, 20].

Главную роль в инактивации C3bBb играет фактор комплемента Н (CFH), гликопротеин плазмы, состоящий из 20 коротких консенсусных повторов (SCRs). Фактор Н способен связывать C3b, препятствуя тем самым расщеплению C5 и фактора В на клеточных поверхностях и ингибируя образование C3- и C5-конвертаз. Помимо этого, фактор Н является кофактором для фактора I, регулятора, опосредующего протеолитическое расщепление C3b [20]. Фактор Н действует как в жидкой фазе, так и на поверхностях клеток, путем распознавания клеток-хозяина непосредственно через специфические гликозаминогликаны и сиаловую кислоту или косвенно, например, через С-реактивный белок (СРБ) [25].

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ГУС

Геморрагическая *E. coli*, продуцирующая шига-токсин

Среди инфекционных агентов, провоцирующих развитие гемолитико-уремического синдрома, особое место занимает геморрагическая продуцирующая шига-токсин *E. coli* (STEC). Анализ общедоступных клинических данных показал, что ежегодно инфекции STEC вызывают более 2,8 миллионов острых заболеваний, сопровождаемых различными осложнениями. Среди них в среднем отмечается 3890 случаев ГУС, 270 случаев необратимой терминальной стадии почечной недостаточности и 230 смертей ежегодно во всем мире [26]. STEC-ГУС в основном подвержены дети, пик заболеваемости приходится на возраст от 3 до 5 лет [26]. Уровень заболеваемости в данной возрастной группе достигает 10–17 случаев на 100 000 детей [27]. Современные методы диагностики и лечения позволили существенно снизить смертность, однако STEC по-прежнему остается причиной развития тяжелых осложнений [26].

Источником STEC являются жвачные животные, преимущественно крупный рогатый скот. Заражение происходит при употреблении в пищу недоваренной говядины и непастеризованного молока, овощей, фруктов или воды, загрязненных навозом крупного рогатого скота, при прямом контакте с инфицированными животными, а также при передаче инфекции от человека к человеку [27, 28]. Симптомы проявляются на 2–12 сутки после заражения. Наблюдаются сильные боли в животе, бескровный понос, сопровождающийся рвотой и лихорадкой. В 70% случаев в течение 1–2 дней болезнь прогрессирует и развивается геморрагический колит. Через 6–10 дней после начала диареи наблюдаются первые признаки

развития острой почечной недостаточности. Благодаря раннему диализу смертность среди больных STEC-ГУС удалось сократить с 30 до 5% [29]. Однако у 25–30% выживших пациентов впоследствии отмечаются почечные и неврологические осложнения [30, 31].

Патогенетические механизмы STEC-ГУС

Патогенетические механизмы развития STEC-ГУС сложны и затрагивают целый спектр систем организма. После попадания в организм геморрагическая *E. coli*, продуцирующая шига-токсин (STEC) колонизируют слизистую оболочку кишечника, плотно прикрепляясь к энтероциту. При этом происходит разрушение микроворсинок, перестройка цитоскелета энтероцита и скопление актина вокруг бактерий, образующее пьедесталоподобную структуру над поверхностью плазматической мембраны [32]. Это способствует диарее и воспалению кишечника. Для успешной колонизации органов-мишеней STEC может продуцировать различные факторы вирулентности в виде протеаз, которые инактивируют систему комплемента. Примером может служить внеклеточная сериновая протеаза EspP, которая расщепляет C3/C3b и C5, инактивируя таким образом каскад комплемента и способствуя тем самым выживанию бактерий в организме хозяина [33]. Также протеаза EspP может оказывать цитотоксический эффект [34]. Выделяемый STEC шига-подобный токсин (Stx), называемый также веротоксином, проходит через эпителий желудочно-кишечного тракта и повреждает кровеносные сосуды толстой кишки, вызывая кровавый понос [35]. Попадая в кровоток, он мигрирует по кровеносному руслу к органам, клетки которых экспрессируют на своей поверхности гликофинголипидные глоботриаозилцерамидные [Gb3Cer] и глоботетраозилцерамидные [Gb4Cer] рецепторы веротоксинов. К таким органам, в первую очередь, относятся почки, головной мозг и легкие [36, 37]. Известно, что Stx имеет две изоформы, Stx1 и Stx2, которые, в свою очередь, разделяют на подтипы [38]. Отличительные особенности механизмов действия Stx1 и Stx2 еще предстоит выяснить, однако уже известно, что в клинических условиях Stx2 вызывает более тяжелые симптомы [39].

Цитотоксичность Stx может повышаться липолисахаридом (ЛПС) наружной мембраны грамотрицательных бактерий за счет активации рецепторов Stx и увеличения его ингибирующей активности, влияющей на синтез белка в клетке [40, 41]. Так, на модели мышей было продемонстрировано, что сочетание Stx и ЛПС вызывает ГУС-подобный ответ и изменения эндотелиальных клеток клубочков почек, отличные от наблю-

даемых при воздействии одиночным Stx или ЛПС [42–44]. Таким образом грамотрицательные бактерии могут усиливать вызванное Stx воспаление и повреждение внутренних органов.

Все Stx состоят из одной биологически активной субъединицы А (32 кДа), которая связана с пятью субъединицами В (7.7 кДа) [45]. Данная структура позволяет бактерии безопасно для себя секретировать токсин и обеспечивает связывание с клетками, экспрессирующими рецепторы Gb3Cer/CD77 или Gb4Cer [46]. После взаимодействия токсина с рецептором их комплекс подвергается эндоцитозу и ретроградному транспорту в аппарат Гольджи и эндоплазматический ретикулум [47]. В эндоплазматическом ретикулуме субъединица А протеолитически расщепляется с образованием А1-фрагмента (27 кДа). Данный фрагмент перемещается в цитозоль и прерывает синтез белка, инактивируя рибосомы путем отщепления остатка аденина от 28S рибосомальной РНК [48]. Вызванный нарушением синтеза белка рибосомный стресс запускает множество сигнальных путей, которые могут инициировать провоспалительный ответ (цитокины и хемокины) и апоптоз [49–52].

В сыворотке больных ГУС обнаруживаются как Stx1, так и Stx2 [53, 54]. Stx циркулирует в плазме крови в виде комплекса с клетками либо в микровезикулах, высвобождаемых клетками крови. Возможными переносчиками Stx являются эритроциты, тромбоциты и моноциты, имеющие на своей поверхности рецептор Gb3 [55], а также нейтрофилы, которые не экспрессируют рецептор Gb3, но взаимодействуют с Stx через Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) [56]. Выдвигаются предположения, что микровезикулы, высвобождаемые клетками крови, являются переносчиками Stx в клетки клубочков почек [28, 57]. Stx может включаться в микровезикулы крови, генерируемые нейтрофилами, моноцитами, тромбоцитами и эритроцитами, перемещаться к клеткам-мишеням и поглощаться в результате эндоцитоза [57, 58]. Таким образом, Stx, взаимодействуя на первом этапе со своими рецепторами и проникая в клетки крови, впоследствии может покидать их в составе микровезикул и проникать в клетки, которые не несут на своей поверхности специфичных ему рецепторов [57, 58]. В дополнение к токсину Stx в состав содержимого микровезикул, высвобождаемых тромбоцитами и моноцитами, могут входить различные факторы, такие как активированные компоненты комплемента или тканевые факторы, и также переноситься в клетки-мишени [58].

Повреждение эндотелия клубочков было указано как одно из первичных событий в развитии тромботических микроангиопатических поражений при STEC-ГУС [52].

Под воздействием Stx в эндотелиальных клетках происходит активация ядерного фактора транскрипции-кВ (NF-кВ), провоспалительных цитокинов и хемокинов, молекул клеточной адгезии [44, 59–61]. При этом эндотелиальные клетки утрачивают тромборезистентный фенотип, демонстрируют повышенные адгезивные способности. Продемонстрирована способность Stx вызывать формирование тромбоцитарных тромбов на поверхности эндотелиальных клеток в условиях высокого сдвигового напряжения, аналогично тому, что наблюдается в микрососудистом русле [62]. При этом в качестве фактора, непосредственно участвующего в формировании тромбоцитарного тромба выступает фактор фон Виллебранда, который в условиях высокого напряжения сдвига претерпевает конформационные изменения. Было продемонстрировано, что Stx может непосредственно связываться с фактором фон Виллебранда на поверхности клеток, защищая его от расщепления металлопротеиназой ADAMTS13 [63]. Блокада адгезивных белков, включая Р-селектин, снижала тромбогенный эффект Stx [62].

Цитотоксическому воздействию Stx могут подвергаться и подоциты [64–67]. После связывания с рецепторами Gb3, Stx активирует митоген-активируемые протеинкиназы p38 и p42/44 (MAPK), а также факторы транскрипции NF-кВ и AP-1 в подоцитах человека, вызывает высвобождение цитокинов, таких как IL-1 и TNF- α . В свою очередь, цитокины посредством усиления экспрессии Gb3 повышали чувствительность клеток к токсину [66–68] и способствовали апоптозу [64].

Помимо прямой цитотоксической и провоспалительной активности Stx и других продуктов жизнедеятельности *E. coli* важную роль в патогенезе STEC-ГУС играет система комплемента [69–72].

Механизмы активации системы комплемента при STEC-ГУС

Уже первые попытки исследовать, каково участие комплемента в патогенезе STEC-ГУС, выявили снижение уровня C3 и повышение уровня продуктов его распада C3b, C3c и C3d в сыворотке крови у детей во время активной фазы заболевания [73–75]. В некоторых случаях у пациентов со STEC-ГУС снижался уровень C4 [76]. При этом у больных STEC-ГУС наблюдался рост уровня фактора Вb, что прямо говорит об активации именно альтернативного пути системы комплемента [77]. Последующие исследования показали, что рост уровня Вb в плазме больных сопровождается ростом уровня растворимого C5b-9, коррелирует с ним и тяжестью олигурии [78]. Также был выявлен рост уровня C3a в острой фазе

заболевания и возвращение показателей к норме после выздоровления [76]. Кроме активации системы комплемента отмечается отложение C3 и C5b-9 вместе с накоплением фибрина в клубочках почек детей с STEC-ГУС [79]. В совокупности эти данные позволили говорить о связи между активацией системы комплемента, тромбозом почечных микрососудов и повреждением гломерулярных подоцитов.

Stx-опосредованная активация системы комплемента при STEC-ГУС

Stx2 при добавлении к нормальной человеческой сыворотке активирует комплемент в жидкой фазе, что приводит к образованию растворимого C5b-9 [80]. Предполагается, что Stx способен напрямую взаимодействовать с белками комплемента и активировать альтернативный путь. В частности, была выявлена способность Stx2 связываться с короткими доменами (SCR) 6–8 и 18–20 фактора H, которые отвечают за распознавание поверхности клеток хозяина [80]. Связывание Stx2 с фактором H нарушало его кофакторную активность на поверхности клеток, что приводило к усилению активации комплемента и накоплению на поверхности клеток C3b, в то время как активность фактора H в жидкой фазе сохранялась неизменной [80]. Помимо связывания фактора H, Stx2 также выступает в качестве лиганда для двух других принадлежащих к семейству фактора H белков, FHR-1 и FHL-1, которые обнаруживают сходство аминокислотной последовательности и регуляторной функции с фактором H [81]. Кроме прямой регуляции системы комплемента Stx может опосредованно менять его активность. Так, показано, что Stx2 модулирует экспрессию CD59, мембраносвязанного регулятора комплемента, который ингибирует образование комплекса C5b-9. В эндотелиальных клетках, подвергшихся воздействию Stx2, наблюдалось снижение уровня мРНК CD59 и его поверхностной экспрессии [82].

Активация системы комплемента через лектиновый путь

Аномальная активация альтернативного пути при STEC-ГУС также может быть достигнута за счет активации факторов В и D с помощью MBL/фиколин-ассоциированных сериновых протеаз (MASP), что указывает на возможность опосредованной активации альтернативного пути системы комплемента [83]. Недавние данные свидетельствуют о том, что лектиновый путь играет роль в возникновении заболевания, поскольку ингибирование MBL2 у мышей со STEC-ГУС значительно ограничивает отложение C3d в почках и их повреждение [84]. Механизмы активации

лектинового пути до конца не ясны. Установлено, что бактерии *E. coli* штамма 0157:H7 несут на своей поверхности металлопротеазу StcE, специфически расщепляющую ингибитор C1-эстеразы (C1-INH) [85]. Антиген и активность StcE были обнаружены в фекалиях ребенка с инфекцией *E. coli* O157:H7 [85]. C1-ингибитор необратимо связывается и инактивирует как C1g и C1s протеазы классического пути, так и маннан-связывающие лектин-ассоциированные сериновые протеазы MASP-1 и MASP-2 лектинового пути активации комплемента [86].

Клеточные мишени комплемента при STEC-ГУС

Повреждение эндотелиальных клеток

Предположения о том, что альтернативный путь системы комплемента является ключевым медиатором тромбоза микрососудов, нашли свое подтверждение в целом ряде исследований на различных моделях животных и *in vitro*. Перфузия цельной кровью эндотелиальных клеток, которые были обработаны Stx1, продемонстрировала рост отложений C3 и большую площадь тромбообразования [87]. При этом добавление растворимого рецептора комплемента sCR1, ингибитора C3, полностью подавляло образование агрегатов тромбоцитов на поверхности эндотелиальных клеток, что говорит о функциональной связи между отложениями C3 на поверхности эндотелия и тромбозом [87]. Вызванное Stx1 отложение C3 на поверхности эндотелиальных клеток опосредовано активацией P-селектина. Данная молекула адгезии способна с высокой аффинностью связывать C3b и активировать альтернативный путь системы комплемента [87, 88]. Блокада P-селектина подавляла вызванную Stx активацию комплемента и тромбообразование на поверхности эндотелиальных клеток при их перфузии цельной кровью [87].

Повреждение подоцитов

Кроме эндотелиальных клеток активация системы комплемента запускает патологические процессы в гломерулярных подоцитах. Отложения C3 и C5b-9 были обнаружены в клубочках мышей, инфицированных STEC [79]. У мышей дикого типа с ГУС, вызванным введением Stx2/ЛПС, отложение C3 сопровождалось накоплением фибрин(огена), дисфункцией и потерей подоцитов [44, 87, 89]. Было установлено, что накопление фрагмента C3 в клубочках почек активирует важные регуляторы адгезии, миграции и межклеточного взаимодействия подоцитов, такие как интегрин-связанная киназа (ILK), а также транскрипционный фактор Snail, подавляющий экспрессию гена нефрина [89]. При этом у мышей с дефицитом фактора В после введения Stx2/ЛПС

наблюдалось полное восстановление гломерулярной архитектуры, что ясно указывает на то, что активация комплемента по альтернативному пути способствует дисфункции подоцитов [89].

Гемолиз при STEC-ГУС

Отложения C3 и C9 наблюдаются также на поверхности клеток крови и выделяемых ими микровезикул у пациентов с STEC-ГУС. Данный факт служит еще одним доказательством участия комплемента в патогенезе STEC-ГУС [76, 90]. Воздействие Stx2 на цельную кровь вызывает образование тромбоцитарно-моноцитарных и тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов с поверхностно-связанными C3 и C9 [76]. В свою очередь, отложение продуктов активации системы комплемента на тромбоцитах и моноцитах приводит к высвобождению микрочастиц, которые могут способствовать протромботическому состоянию при STEC-ГУС [91]. Воздействие Stx2 на эритроциты вызывает высвобождение гемоглобина и образование покрытых C3 и C5b-9 микровезикул [90]. Что интересно, гемолиз, вызванный Stx2, не проявлялся в отсутствие плазмы и при ее инактивации предварительным нагреванием, а также при использовании экулизумаба, антагониста P2-пуриновых рецепторов сурамина и EDTA. Высвобождение микровезикул эритроцитами в цельной крови в присутствии Stx2 не наблюдалось в отсутствие фактора В и подавлялось EDTA и антагонистами пуринергических рецепторов P2 [90]. Данные наблюдения прямо указывают на участие альтернативного пути комплемента в гемолитическом процессе, происходящем при STEC-ГУС [90].

Shigella dysenteriae

Кроме геморрагических штаммов кишечной палочки, причиной развития ГУС может стать инфекция *Sh. dysenteriae*. В сравнении с кишечной палочкой, данная инфекция существенно менее широко распространена на Земле и представлена преимущественно в развивающихся странах Африки и Азии. Во многом это связано с механизмами передачи инфекции. Единственным носителем *Sh. dysenteriae* является человек, а передача инфекции осуществляется через контаминированную пищу и предметы. В связи с этим частота ассоциированного с *Sh. dysenteriae* ГУС существенно ниже ГУС, ассоциированного с *E. coli* [92]. Так, в период с 1987 по 2012 год было задокументировано всего 488 случаев ассоциированного с шигеллезом ГУС. Однако средний показатель смертности при этом существенно выше, чем при STEC-ГУС, и может достигать 59% [93–99]. Именно ГУС является основной причиной смертности при эпидемиях дизентерии, вызванных инфекцией *Sh. dysenteriae* [92]. Развитие

ГУС при шигеллезе преимущественно связано с инфекцией *Sh. dysenteriae* серотипа SD1 [100]. Данный серотип в сравнении с другими видами *Shigella* и серотипами *Sh. dysenteriae* отличается повышенным уровнем секреции шига-токсина. Данный токсин идентичен токсину Stx1 геморрагической кишечной палочки *E. coli* O157:H7, который, как уже говорилось ранее, вместе с Stx2 играет ключевую роль в развитии ГУС [101]. Кроме шига-токсина, *Sh. dysenteriae* серотипа SD1, так же как и *E. coli*, продуцирует ЛПС, который рассматривается в качестве потенциального медиатора повреждения сосудов, развития ДВС-синдрома и сепсиса. ЛПС был обнаружен в крови больных ГУС, ассоциированным с инфекцией *Sh. dysenteriae* серотипа SD1. При этом у больных с неотягощенной развитием ГУС диареей ЛПС в крови выявлялся редко [102]. Двукратное внутривенное введение ЛПС, продуцируемого *Sh. dysenteriae*, вызывало генерализованную реакцию Шварцмана и клиническую картину ГУС [103]. Данные факты позволяют предполагать, что в основе ГУС, вызванного инфекцией *Sh. dysenteriae*, и ГУС, вызванного инфекцией *E. coli* O157:H7, лежат общие механизмы патогенеза. Однако стоит учитывать, что инфекция *E. coli* O157:H7 может вызывать развитие ГУС у детей и взрослых, в то время как шигеллез провоцирует развитие ГУС исключительно у детей. Также, в отличие от кишечной палочки, *Sh. dysenteriae* серотипа SD1 энтероинвазивна. Вызываемая ей диарея сопровождается проникновением бактерии в общий кровоток.

Streptococcus pneumoniae и другие бактерии, продуцирующие нейраминидазу

Вторым по встречаемости инфекционным агентом после геморрагической кишечной палочки, способным вызывать гемолитико-уремический синдром, является *S. pneumoniae*, на долю которой приходится примерно 5% всех случаев ГУС у детей и 38–43% всех случаев ГУС, не связанных с инфекцией STEC. Ежегодная заболеваемость составляет примерно 6 случаев на 10 млн детей возрастом до 18 лет в год. Чаще всего вызываемый инфекцией *S. pneumoniae* ГУС развивается после пневмонии, осложненной эмпиемой или менингитом [104].

На сегодняшний день рассматривается несколько вероятных механизмов развития ГУС при пневмококковой инфекции. Наиболее распространено мнение, согласно которому продуцируемая *S. pneumoniae* нейраминидаза, циркулируя в кровотоке, удаляет с поверхности эритроцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток N-ацетилнейраминовую кислоту (Neu5Ac) от сиалогликопротеинов клеточных мембран, обнажая антиген Томсена–Фриденрайха (Т-антиген) [104]. Данный

дисахарид не выявляется на поверхности нормальных клеток и в случае экспонирования на цитоплазматической мембране распознается циркулирующими в крови иммуноглобулинами [105]. Антитела связывают Т-антиген на поверхности эритроцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток, что приводит к агрегации эритроцитов, агрегации тромбоцитов в микроциркуляторном русле и развитию ТМА [106, 107]. Важно отметить, что определяющим моментом в активации агрегации тромбоцитов нейраминидазой является десИАлирование фактора VIII [108]. Данный механизм исключает роль мутаций в генах факторов системы комплемента как определяющего фактора риска развития ГУС, вызываемого пневмококковой инфекцией (SP-ГУС), хотя и отмечается, что десИАлирование может приводить к снижению резистентности клеток к активности факторов системы комплемента [104, 109, 110]. Помимо презентации Т-антигена на поверхности клеток десИАлирование может приводить к потере клетками участков связывания фактора Н. При этом может происходить неконтролируемая активация альтернативного пути системы комплемента. Было показано, что у больных SP-ГУС десИАлированию подвергается и сам фактор Н, что, с одной стороны, увеличивает его активность связывания С3b, а с другой — никак не сказывается на его способности диссоциировать С3b и С3bBb(P)-конвертазу и снижает его способность препятствовать агрегации эритроцитов [111]. Тем не менее десИАлирование эритроцитов и тромбоцитов не является специфичным для ГУС. Данный процесс наблюдается и у пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией, неотягощенной ГУС [107, 112].

ГУС, вызванный пневмококковой инфекцией, может развиваться в отсутствие антител к Т-антигену [113]. Только 60–90% пациентов с ГУС демонстрируют положительную реакцию Кумбса [114]. Нарушение регуляции альтернативного пути системы комплемента может быть вызвано прямым связыванием фактора Н бактериальными белками. Так, некоторые серотипы *S. pneumoniae* экспрессируют белки (PspC, CbpA, Hic), которые могут связывать фактор Н, меняя его активность и элиминируя его из плазмы крови [115, 116]. Генетические исследования продемонстрировали наличие у значительной части больных SP-ГУС мутаций, ранее ассоциировавшихся с аГУС [111].

Список бактерий, способных продуцировать нейраминидазу и вызывать ГУС, не ограничивается *S. pneumoniae*. На сегодняшний день описаны случаи развития ГУС на фоне бактериальной инфекции, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А (*S. pyogenes*) [117–119]. При этом наблюдались гипокомplementемия и отложения С3 на поверхности эндотелиальных клеток капилляров [118,

120]. Помимо нейраминидазы, в патогенезе ГУС могут быть задействованы продуцируемые *S. pyogenes* белки M1, Fba, NAPIr [121, 122]. Связывая фактор Н системы комплемента, белок Fba может нарушать его регуляторную активность. Ассоциированный с нефритом рецептор плазмينا NAPIr откладывается в клубочках и вызывает их повреждение посредством связывания плазмينا и поддержания его локальной активности [123, 124]. Кроме стрептококков вызывать ГУС могут и другие бактерии, продуцирующие нейраминидазу, такие как *Clostridium perfringens* [125–128].

Bordetella pertussis

Bordetella pertussis является возбудителем острого респираторного инфекционного заболевания, известного как коклюш. На сегодняшний день коклюш остается значимой причиной заболеваемости и смертности детей младше 2 лет. Инфекция передается воздушно-капельным путем и проявляется поражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей. В особо тяжелых случаях инфекция может сопровождаться развитием таких осложнений, как судороги, апноэ, пневмония, энцефалопатия, и приводить к смерти [129]. Первый случай развития ГУС на фоне инфекции *B. pertussis* был описан в 2002 году [130]. У ребенка с нарушениями в структуре фактора Н через несколько недель после заражения развился ГУС с последующим летальным исходом. В дальнейшем было описано сразу несколько случаев развития рецидивирующего ГУС после инфицирования *B. pertussis* у больных, не имеющих дефектов в факторах системы комплемента [131–133]. Было установлено, что у больных с рецидивирующим ГУС в острой фазе может снижаться одновременно уровень С3 и С4 [133]. Это говорит об одновременной активации классического и альтернативного путей комплемента. Механизмы активации пока до конца не установлены. Известно, что бактерии *B. pertussis* экспрессируют ряд белков, позволяющих ей уклоняться от активности системы комплемента [134]. Белок-автотранспортер VrkA подавляет отложение С3 и С4 и формирование мембраноатакующего комплекса на поверхности бактерии. Механизм данного подавления неизвестен. Предполагается, что VrkA либо способствует деградации С4b, либо ингибирует активацию С4 [135]. Белок Vag8 был идентифицирован как фактор связывания С1-ингибитора на поверхности бактериальной клетки [136, 137]. Поверхностный белок, филаментозный гемагглютинин, в комплексе с одним или несколькими не установленными пока VvgAS-регулируемыми белками связывает регуляторный фактор системы комплемента С4BP [138–140]. С4BP представляет собой паукообразную молекулу массой 570 кДа,

состоящую из семи идентичных α -цепей и одной β -цепи, соединенных дисульфидными мостиками. Обе цепи состоят из белковых доменов контроля комплемента. С4ВР связывается с С4b, вызывая распад СР/LP С3-конвертазы С4b2b, и действует как кофактор для протеолитического фактора I плазмы в протеолитической деградации С4b [141]. Наконец, бактерии *B. pertussis* способны связывать на своей поверхности фактор Н системы комплемента и подобные ему белки FHR-1 и FHL-1. Было установлено, что связывание фактора Н происходит через его домены SCR20 и SCR5-7 [142, 143]. С одной стороны, связывание регуляторных белков позволяет бактерии уклоняться от активности системы комплемента. С другой стороны, этот процесс может нарушать баланс в регуляции системы комплемента, приводя к его избыточной активности.

Salmonella typhi

Вызванная *Salmonella typhi* инфекция крайне редко выступает в качестве причины развития ГУС, в связи с чем механизмы, лежащие в основе развития ГУС при брюшном тифе остаются невыясненными. Тем не менее предполагается, что в качестве ключевого фактора, запускающего цепь взаимодействий, приводящих к развитию ГУС, может выступать липополисахарид *S. typhi*. Специфичные к нему иммуноглобулины IgM и IgA выявляются в плазме больных брюшным тифом, отягощенном ГУС [144].

Иные бактериальные инфекции

В современной литературе появляется все больше данных о том, что некоторые бактерии, ранее не продуцировавшие Stx, могут приобретать данную способность. Так, разными группами исследователей были обнаружены штаммы *Sh. sonnei*, продуцирующие либо Stx-1, либо Stx-2a [145–148]. Известно, что гены Stx переносятся в геноме фагов λ или “Stx-конвертирующих бактериофагов”, которые могут встраивать ДНК в хромосомы бактерий-хозяев посредством транспозиции или рекомбинации [148]. *E. coli* и *Shigella* spp. являются близкими генетическими родственниками, что позволяет видам рода *Shigella* получать гены токсинов от *E. coli*. Это указывает на то, что ранее нетоксигенная *Sh. sonnei* может получить гены вирулентности при инвазии фагом, несущим гены токсина. Фаги, несущие ген Stx, были обнаружены в сточных водах и в кале здоровых людей [149, 150]. Было установлено, что данные фаги могут инфицировать и размножаться в культурах Stx-негативных штаммов *E. coli* и *Sh. sonnei* [149]. Фаги, несущие ген Stx, дольше, чем их бактериальные хозяева, сохраняют свою жизнеспособность и могут попадать в организм с загряз-

ненной пищей и водой [151]. Другой способ превращения бактерий, обычно не продуцирующих Stx (таких как *Sh. sonnei*), в продуценты Stx, предполагает коинфицирование с геморрагическими штаммами *E. coli* или *Sh. dysenteriae*. В результате высвобождаемые при лизисе *E. coli* или *Sh. dysenteriae* бактериофаги заражают бактерии, не несущие гены Stx [149, 152]. На сегодняшний день уже описан как минимум один случай развития ГУС на фоне инфекции *Sh. sonnei* [153].

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ГУС

Вирус гриппа

Грипп остается одной из наиболее частых инфекционных причин смерти в западном мире, обладает высокой генетической изменчивостью и развивающейся резистентностью к противовирусным препаратам [154]. Опасность для человека представляют вирусы гриппа А, В и С [155]. Описываются случаи развития гемолитико-уремического синдрома на фоне острой респираторной инфекции, вызванной вирусом гриппа А, в частности H1N1 [156–160]. Зафиксировано также несколько случаев ГУС, вызванных вирусом гриппа В [161–163]. Таких клинических случаев сравнительно мало, и на данном этапе механизмы, опосредующие появление ГУС при вирусе гриппа, остаются малоизученными. В экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* была продемонстрирована способность вируса H1N1 вызывать апоптоз эндотелиальных клеток, активацию тромбоцитов и последующее образование микротромбов [154, 164, 165]. В основе патогенности вируса гриппа А как индуктора ГУС может лежать наличие нейраминидазы (NA), закодированной в 6-м сегменте РНК и образующей тетрамер на внешней мембране вируса. NA обладает сиалидазной активностью, необходимой для выхода вируса из клетки. Участие нейраминидазы вируса гриппа А в патогенезе ГУС может отличаться от такового при инфекции *Streptococcus pneumoniae* в связи с тем, что в случае пневмококковой инфекции нейраминидаза находится в свободном состоянии и циркулирует в плазме крови, тогда как нейраминидаза вируса непосредственно связана с его липопротеиновой оболочкой. Было продемонстрировано, что эритроциты, предварительно подвергшиеся воздействию вирусных частиц, активируют альтернативный путь системы комплемента в сыворотке крови человека. При этом уровень активности альтернативного пути комплемента зависел от количества вирусных частиц, предварительному воздействию которых подвергались эритроциты, и от степени десИАлирования мембран эритроцитов [166]. У больных гриппом А H1N1 отмечается активация системы компле-

мента, выраженная в росте уровня C5b-9 в плазме крови [167]. Также было продемонстрировано, что острое повреждение легких у мышей, инфицированных гриппом А H5N1, связано с чрезмерной активацией комплемента с отложением C3 и C5b-9 и повышенной экспрессией комплементарных рецепторов C3aR и C5aR [168]. Предполагается, что в основе патогенеза ГУС, вызываемого вирусом гриппа, может лежать активация молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, как это было продемонстрировано в случае со STEC-ГУС, однако данное предположение требует проверки. Также высказывается гипотеза о триггерном действии вируса на чувствительный к ГУС гаплотип [169–171]. Так, у некоторых пациентов с тромботической микроангиопатией, связанной с гриппом А и В, были обнаружены мутации, потенциально связанные с дисрегуляцией системы комплемента (мутации C3 и MCP) [157, 161, 162, 172]. С другой стороны, описаны случаи, когда активация системы комплемента и развитие ТМА наблюдалось у инфицированных гриппом пациентов, не несущих мутаций [173]. Однако данный факт не позволяет исключить гипотезу о прямой роли вируса H1N1 в детерминации транзиторной активации комплемента и развитии ГУС.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

Связь между ВИЧ-инфекцией и возникновением ГУС была задокументирована уже в 1984 году [174]. Однако роль ВИЧ в описанном случае была неоднозначна. Больной на момент развития ГУС проходил лечение от саркомы Капоши и умер от сепсиса, вызванного инфекцией *Staphylococcus aureus*. В дальнейшем были описаны случаи развития ГУС на фоне ВИЧ-инфекции, не отягощенной иными инфекционными и опухолевыми заболеваниями. С одной стороны, обследование больных ГУС на фоне ВИЧ-инфекции показало, что развитие синдрома не обязательно обусловлено наличием ассоциированных с ГУС мутаций. С другой стороны, полученные данные указывают на то, что в патогенезе ГУС задействована система комплемента [175, 176]. Так, у женщины с установленной ВИЧ-инфекцией ГУС сопровождался снижением уровня фактора C3 и фактора В системы комплемента. Уровень C4 оставался в пределах нормы, что указывает на активацию альтернативного пути системы комплемента. Биопсия почки показала колокализацию повышенного сывороточного МАК, отложений C5b-9 и артериолных микроангиопатических поражений в почках. При этом использованные ингибитора альтернативного пути системы комплемента экулизумаба оказались эффективным и привело к ремиссии. Стоит отметить, что у исследователей не было возможности проверить паци-

ентку на наличие мутаций, связанных с белками-регуляторами комплемента [175]. Генетическое обследование другого больного с ВИЧ-ассоциированным ГУС не выявило наличие ни одной мутации, связанной с нарушениями активности системы комплемента. Тест на аутоантитела к фактору Н был отрицательным. Уровень ADAMTS13 в пределах нормальных показателей (72%). Тем не менее данному пациенту была назначена терапия блокатором фактора C5 (экулизумабом), которая дала положительный результат. Логично предположить, что в данном случае ГУС был спровоцирован ВИЧ посредством активации альтернативного пути комплемента [176]. Однако исследования группы бессимптомных пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с сепсисом и малярией на фоне ВИЧ-инфекции показали, что ВИЧ может активировать систему комплемента через классический путь [177]. Противоречивость данных, полученных разными группами исследователей, может быть обусловлена наличием у пациентов с ВИЧ-инфекцией сопутствующих заболеваний и ассоциированных с аГУС мутаций, а также тем, на какой стадии развития вызванного ВИЧ-инфекцией иммунодефицита находился пациент на момент обследования [178]. Тем не менее можно выделить сразу несколько возможных механизмов, запуск которых может приводить к активации системы комплемента и нарушениям в ее работе, приводящим к развитию ТМА. Многочисленные данные указывают на то, что при инфицировании ВИЧ происходит опосредованная антителами активация классического пути, которая приводит к опосредованному системой комплемента лизису вирусных частиц и инфицированных вирусом клеток [179–181]. Было установлено, что лизис развивается быстро и эффективен на ранних стадиях инфекции [178]. Уровни антител повышаются в ответ на постепенное увеличение вирусной нагрузки и, по-видимому, сохраняются на высоком уровне на протяжении всего заболевания [182]. Как следствие, сохраняется повышенная активность классического пути комплемента. Активация системы комплемента вирусом ВИЧ-1 также может быть опосредована лектиновым путем [183]. Была продемонстрирована способность комплекса gp120/gp41 Env связываться с маннан-связывающим лектином (MBL) и активировать систему комплемента [184–186]. Кроме того, эксперименты *in vitro* показали, что MBL может влиять на выведение ВИЧ-1 из крови путем связывания вируса с последующим поглощением тканевыми макрофагами и усилением опосредованной антителами нейтрализации [187, 188]. Тем не менее, роль лектинового пути системы комплемента в развитии иммунного ответа на инфекцию ВИЧ требует дальнейших исследований. Активация системы

комплемента при ВИЧ-инфекции сопровождается опсонизацией вирусных частиц факторами системы комплемента, которые, с одной стороны, защищают их от опосредованного комплементом лизиса, с другой — усиливают их вирулентность. Отложения продуктов расщепления C3 и анафилатоксина C5a на вирусных частицах ВИЧ-1 облегчают взаимодействие ВИЧ-1 с такими клетками, как моноциты/макрофаги и дендритные клетки, экспрессирующие рецепторы комплемента CR3 и CR4 [189, 190]. Опсонизация интактных вирусных частиц фактором C1q приводит к усилению инфекции ВИЧ-1 в клеточных культурах, которая опосредована рецепторами CR2 [191]. Было показано, что CR1 и CR2 вносят свой вклад независимым и комплементарным образом в проникновение опсонизированного вируса в Т-клетки, экспрессирующие рецептор комплемента [192]. Также было продемонстрировано, что продукты активации системы комплемента C5a и C5a(desArg), но не C3a или C3a(desArg) могут повышать восприимчивость моноцитов и макрофагов к ВИЧ-инфекции посредством стимуляции секреции TNF-альфа и IL-6 этими клетками [193]. В дополнение к активации комплемента, усиливающей инфекционность ВИЧ-1, ВИЧ-1 активно стимулирует синтез фактора комплемента C3 в астроцитах и нейронах [194]. Данный эффект может быть опосредован вирусными белками gp41 и Nef [194]. Отложения C3 и его высокая активность могут играть ключевую роль в патогенезе неврологических расстройств, наблюдаемых у инфицированных ВИЧ-1. Кроме того, связывание антител против ВИЧ с опсонизированными факторами системы комплемента вирионами облегчает взаимодействие ВИЧ-1 с эритроцитами. ВИЧ-1 связывается с эритроцитами зависимым от системы комплемента комплемента и рецептора CR1 образом. Эти связанные с ВИЧ-1 эритроциты могут не только доставлять иммунокомплексный ВИЧ-1 в органы, восприимчивые к инфекции, но и свободный ВИЧ [195]. При этом защита ВИЧ-1 от лизиса обусловлена, по крайней мере частично, присутствием регуляторов активации комплемента CD59 и CD55 в вирусной оболочке, которые вирус рекрутирует из клетки-хозяина в процессе почкования [196–198]. Кроме того, дополнительную устойчивость к атакам системы комплемента обеспечивает связывание фактора H с ВИЧ-1 [196]. Таким образом, с одной стороны, ВИЧ активирует систему комплемента и стимулирует синтез факторов системы комплемента и провоспалительных цитокинов. С другой стороны, он демонстрирует способность уклоняться от системы комплемента, используя ее для усиления своей вирулентности. В совокупности данные процессы могут приводить к нарушениям в работе системы комплемента и развитию опосредованных

комплементом ТМА. Тем не менее данные предположения требуют тщательной проверки.

Энтеровирусные инфекции

Участие инвазивных энтеровирусных инфекций в развитии ГУС остается на сегодняшний день под вопросом. Первый случай ГУС, ассоциированного с энтеровирусной инфекцией, был описан еще в 1965 году. У больного с ГУС был обнаружен вирус Коксаки группы А типа 4 [199]. Впоследствии было зарегистрировано более 60 пациентов с ГУС, у которых была выявлена энтеровирусная инфекция, в том числе вирус Коксаки и вирус ЕСНО [200–206].

Проблема в том, что приводимые в описанных случаях диагнозы энтеровирусной инфекции основывались на серологии, получении вирусных культур из горла, прямой кишки и кала, а также выявлении вирусных частиц в образцах кала с помощью электронной микроскопии. Данные подходы подтверждают само наличие инфекции, но не позволяют непосредственно связать наличие энтеровирусной инфекции с развитием ГУС. Также необходимо отметить, что пациенты не всегда обследовались на наличие геморрагической бактериальной инфекции. Сравнительное исследование на наличие энтеровирусных инфекций в двух группах больных с ГУС, STEC-положительных (58 человек) и STEC-отрицательных (31 человек), не выявило между ними статистически значимых отличий [201]. Авторы данной работы предложили исключить энтеровирусы из списка инфекционных возбудителей, которые могут провоцировать ГУС. Однако рядом исследователей подобная позиция ставится под вопрос. Описано два случая, когда у больных ГУС энтеровирусная инфекция выявлялась непосредственно в почках [204, 205]. В одном случае вирусная культура не дала положительного результата, однако из почечных тканей была выделена энтеровирусная РНК. При этом не было выявлено никаких отклонений в серологических показателях факторов системы комплемента, активность ADAMTS13 была в норме, была исключена пневмококковая инфекция, инфекция *E. coli* серотипа O157:H7, шигеллез или сальмонеллез. Однако клинические признаки и биопсия почки полностью соответствовали ГУС [207].

Как и в случае с некоторыми другими инфекциями, механизмы патогенеза ГУС, вызываемого энтеровирусными инфекциями, остаются до конца не ясны. Большинство исследователей склоняется к тому, что они могут выступать в качестве триггера у людей с генетической предрасположенностью к аГУС. Было показано, что многие серотипы эховируса (EV) и вируса Коксаки В (CBV) связывают человеческий фактор ускорения рас-

пада (DAF) и используют его в качестве рецептора [208]. Фактор ускорения распада DAF представляет из себя гликозилфосфатидилинозитол (GPI), заякоренный мембранный белок, который ингибирует как классический, так и альтернативный пути активации комплемента, ускоряя диссоциацию уже сформированных C3-конвертаз и предотвращая образование новых [209–212]. Связь вирусных частиц с DAF может быть опосредована C3b, а ее формирование может приводить к активации альтернативного пути системы комплемента, как это было продемонстрировано для вируса Коксаки В3 [213]. Еще один из возможных путей – повреждение эндотелиальных клеток непосредственно вирусом или в результате вызванного им цитокинового шторма. На примере вируса Коксаки В было показано, что вирусная инфекция может вызывать повышенную экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и опосредованное ими развитие ТМА [214].

SARS-CoV-2

Коронавирус SARS-CoV-2 вызывает острую, преимущественно респираторную инфекцию, которая в особо тяжелых случаях сопровождается развитием тромботической микроангиопатии и вызванной ею органной недостаточностью. Одной из форм тромботической микроангиопатии, которая наблюдается у больных COVID-19, является ГУС. Механизмы развития ГУС при коронавирусной инфекции остаются до конца не выясненными. Полученные данные указывают на то, что инфекция SARS-CoV-2 может провоцировать развитие ГУС самостоятельно, а также потенциально является фактором риска развития осложнений при ГУС, вызванном инфекцией *E. coli* [215, 216]. Генетическое обследование больных COVID-19, отягощенной ГУС, показало, что не все они являются носителями ассоциированных с аГУС мутаций [217]. С одной стороны, это говорит о том, что вирусная инфекция SARS-CoV-2 может выступать в качестве триггера для аГУС. С другой стороны, возможно, что вирус SARS-CoV-2 способен самостоятельно вызывать ГУС вне зависимости от наличия генетических отклонений. Имеются данные о том, что инфекция вирусом SARS-CoV-2 вызывает опосредованное комплементом воспаление и тромботическую микроангиопатию [218]. Высказываются предположения, что гликопротеин S коронавируса SARS-CoV-2 может связываться с маннозосвязывающим лектином (MBL) и активировать таким образом MBL-ассоциированную сериновую протеазу MASP2 [219]. В свою очередь, активация MASP2 является первым этапом лектинового пути активации комплемента и частью петли положительной обратной связи, ведущей к устойчивой активации аль-

тернативного пути, воспалению и запуску коагуляционного каскада [220, 221].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Список возбудителей инфекционных заболеваний, способных вызывать развитие тромботических микроангиопатий, включая ГУС, постепенно расширяется. При этом они демонстрируют способность самостоятельно вызывать ГУС, как геморрагические штаммы *E. coli*, либо могут выступать в качестве триггера, запускающего развитие аГУС. Механизмы патогенеза ГУС при инфекционных заболеваниях крайне сложны и в каждом случае требуют изучения. Они могут различаться способом активации, задействованными в патогенезе системами инфицированного организма, вовлеченностью в процесс различных клеток, тканей и органов. Развитие ГУС может быть вызвано как поверхностными антигенами возбудителя, так и продуцируемыми продуктами: ферментами, токсинами. В патогенезе ГУС кроме эндотелиальных клеток, тромбоцитов и эритроцитов могут быть задействованы другие клеточные элементы крови и специализированные клетки органов и тканей (альвеолоциты легких, подоциты почек и т.д.). Тем не менее приведенные нами литературные данные дают основание для рассмотрения системы комплемента в качестве общего звена в механизмах развития ГУС при разных инфекционных заболеваниях. В частности, особого внимания заслуживает альтернативный путь активации комплемента. Необходимо также учесть, что инфекционные заболевания не всегда протекают с развитием ГУС в качестве осложнения. По всей видимости, для развития ГУС требуется сочетание до конца не установленных на сегодняшний день факторов. Одним из таких факторов, вероятно, являются функционально значимые мутации в генах факторов системы комплемента. Представленные данные говорят о том, что список диагностических процедур при аГУС должен быть расширен и включать в себя определение более широкого спектра инфекционных заболеваний, чем принято сейчас. В свою очередь, лечение больных аГУС может требовать комплексного подхода, включающего подавление активности системы комплемента и лечение инфекционного заболевания, вызвавшего дисрегуляцию данной системы. Дальнейшие исследования в данном направлении позволили бы ответить на вопрос, может ли система комплемента выступать в качестве универсальной мишени для фармакологической терапии при лечении инфекционных форм ГУС, установить конкретные мишени для разработки фармакологических препаратов, усовершенствовать протоколы диагностики и лечения.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00409, <https://rscf.ru/project/22-15-00409/>.

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

Соответствие принципам этики. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aigner C., Schmidt A., Gaggl M., Sunder-Plassmann G. 2019. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clin. Kidney J.* **12**, 333–337. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz040>
- Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. 2018. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **13**, 300–317. <https://doi.org/10.2215/CJN.00620117>
- Fakhouri F., Zuber J., Fremeaux-Bacchi V., Loirat C. 2017. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* **390**, 681–696. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4)
- Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G., Besbas N., Bitzan M., Bjerre A., Coppo R., Emma F., Johnson S., Karpman D., Landau D., Langman C.B., Lapeyraque A.L., Licht C., Nester C., Pecoraro C., Riedl M., van de Kar N.C., Van de Walle J., Vivarelli M., Fremeaux-Bacchi V., International H.U.S. 2016. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* **31**, 15–39. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>
- Fakhouri F., Fila M., Hummel A., Ribes D., Sellier-Leclerc A.L., Ville S., Pouteil-Noble C., Coindre J.P., Le Quintrec M., Rondeau E., Boyer O., Provot F., Djeddi D., Hanf W., Delmas Y., Louillet F., Lahoche A., Favre G., Chatelet V., Launay E.A., Presne C., Zaloszczyk A., Caillard S., Bally S., Raimbourg Q., Tricot L., Mousson C., Le Thuaut A., Loirat C., Fremeaux-Bacchi V. 2021. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: A prospective multicenter study. *Blood.* **137**, 2438–2449. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009280>
- Warwicker P., Goodship T.H., Donne R.L., Pirson Y., Nicholls A., Ward R.M., Turnpenny P., Goodship J.A. 1998. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* **53**, 836–844. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.1998.00824.x>
- Zipfel P.F., Skerka C. 2009. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat. Rev. Immunol.* **9**, 729–740. <https://doi.org/10.1038/nri2620>
- Cserhalmi M., Papp A., Brandus B., Uzonyi B., Jozsi M. 2019. Regulation of regulators: Role of the complement factor H-related proteins. *Semin. Immunol.* **45**, 101341. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101341>
- Wurzner R., Joysey V.C., Lachmann P.J. 1994. Complement component C7. Assessment of in vivo synthesis after liver transplantation reveals that hepatocytes do not synthesize the majority of human C7. *J. Immunol.* **152**, 4624–4629.
- Carroll M.C. 1998. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Annu. Rev. Immunol.* **16**, 545–568. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.545>
- Arbore G., Kemper C., Kolev M. 2017. Intracellular complement – the complosome – in immune cell regulation. *Mol. Immunol.* **89**, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.05.012>
- Bhakdi S., Tranum-Jensen J. 1986. C5b-9 assembly: average binding of one C9 molecule to C5b-8 without poly-C9 formation generates a stable transmembrane pore. *J. Immunol.* **136**, 2999–3005.
- Podack E.R., Tschoop J., Muller-Eberhard H.J. 1982. Molecular organization of C9 within the membrane attack complex of complement. Induction of circular C9 polymerization by the C5b-8 assembly. *J. Exp. Med.* **156**, 268–282. <https://doi.org/10.1084/jem.156.1.268>
- Ward P.A., Newman L.J. 1969. A neutrophil chemotactic factor from human C'5. *J. Immunol.* **102**, 93–99.
- Ogden C.A., Elkon K.B. 2006. Role of complement and other innate immune mechanisms in the removal of apoptotic cells. *Curr. Dir. Autoimmun.* **9**, 120–142. <https://doi.org/10.1159/000090776>
- Anliker-Ort M., Dingemans J., van den Anker J., Kaufmann P. 2020. Treatment of rare inflammatory kidney diseases: Drugs targeting the terminal complement pathway. *Front. Immunol.* **11**, 599417. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599417>
- Dempsey P.W., Allison M.E., Akkaraju S., Goodnow C.C., Fearon D.T. 1996. C3d of complement as a molecular adjuvant: Bridging innate and acquired immunity. *Science.* **271**, 348–350. <https://doi.org/10.1126/science.271.5247.348>
- Chen J.Y., Cortes C., Ferreira V.P. 2018. Properdin: A multifaceted molecule involved in inflammation and diseases. *Mol. Immunol.* **102**, 58–72. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.05.018>
- Mukherjee P., Thomas S., Pasinetti G.M. 2008. Complement anaphylatoxin C5a neuroprotects through regulation of glutamate receptor subunit 2 *in vitro* and *in vivo*. *J. Neuroinflammation.* **5**, 5. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-5>
- Ling M., Murali M. 2019. Analysis of the complement system in the clinical immunology laboratory. *Clin. Lab. Med.* **39**, 579–590. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.07.006>
- Garred P., Genster N., Pilely K., Bayarri-Olmos R., Rosbjerg A., Ma Y.J., Skjoedt M.O. 2016. A journey

- through the lectin pathway of complement-MBL and beyond. *Immunol. Rev.* **274**, 74–97.
<https://doi.org/10.1111/imr.12468>
22. Pouw R.B., Ricklin D. 2021. Tipping the balance: Intricate roles of the complement system in disease and therapy. *Semin. Immunopathol.* **43**, 757–771.
<https://doi.org/10.1007/s00281-021-00892-7>
 23. Bossi F., Fischetti F., Pellis V., Bulla R., Ferrero E., Mollnes T.E., Regoli D., Tedesco F. 2004. Platelet-activating factor and kinin-dependent vascular leakage as a novel functional activity of the soluble terminal complement complex. *J. Immunol.* **173**, 6921–6927.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.11.6921>
 24. Chen Y., Yang C., Jin N., Xie Z., Tang Y., Fei L., Jia Z., Wu Y. 2007. Terminal complement complex C5b-9-treated human monocyte-derived dendritic cells undergo maturation and induce Th1 polarization. *Eur. J. Immunol.* **37**, 167–176.
<https://doi.org/10.1002/eji.200636285>
 25. Jozsi M., Barlow P.N., Meri S. 2021. Editorial: Function and dysfunction of complement factor H. *Front. Immunol.* **12**, 831044.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.831044>
 26. Majowicz S.E., Scallan E., Jones-Bitton A., Sargeant J.M., Stapleton J., Angulo F.J., Yeung D.H., Kirk M.D. 2014. Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: A systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog. Dis.* **11**, 447–455.
<https://doi.org/10.1089/fpd.2013.1704>
 27. Rivas M., Chinen I., Miliwebsky E., Masana M. 2014. Risk factors for shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated human diseases. *Microbiol. Spectr.* **2**.
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.EHEC-0002-2013>
 28. Karpman D., Loos S., Tati R., Arvidsson I. 2017. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern. Med.* **281**, 123–148.
<https://doi.org/10.1111/joim.12546>
 29. Bowen E.E., Coward R.J. 2018. Advances in our understanding of the pathogenesis of hemolytic uremic syndromes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **314**, F454–F461.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00376.2017>
 30. Garg A.X., Suri R.S., Barrowman N., Rehman F., Matsell D., Rosas-Arellano M.P., Salvadori M., Haynes R.B., Clark W.F. 2003. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA.* **290**, 1360–1370.
<https://doi.org/10.1001/jama.290.10.1360>
 31. Rosales A., Hofer J., Zimmerhackl L.B., Jungraithmayr T.C., Riedl M., Giner T., Strasak A., Orth-Holler D., Wurzner R., Karch H., German-Austrian HUS Study Group. 2012. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin. Infect. Dis.* **54**, 1413–1421.
<https://doi.org/10.1093/cid/cis196>
 32. Frankel G., Phillips A.D. 2008. Attaching effacing *Escherichia coli* and paradigms of Tir-triggered actin polymerization: Getting off the pedestal. *Cell Microbiol.* **10**, 549–556.
<https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.01103.x>
 33. Orth D., Ehrlenbach S., Brockmeyer J., Khan A.B., Huber G., Karch H., Sarg B., Lindner H., Wurzner R. 2010. EspP, a serine protease of enterohemorrhagic *Escherichia coli*, impairs complement activation by cleaving complement factors C3/C3b and C5. *Infect. Immun.* **78**, 4294–4301.
<https://doi.org/10.1128/IAI.00488-10>
 34. Djafari S., Ebel F., Deibel C., Kramer S., Hudel M., Chakraborty T. 1997. Characterization of an exported protease from Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* **25**, 771–784.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.5141874.x>
 35. Tarr P.I., Gordon C.A., Chandler W.L. 2005. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* **365**, 1073–1086.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71144-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71144-2)
 36. Bauwens A., Betz J., Meisen I., Kemper B., Karch H., Muthing J. 2013. Facing glycosphingolipid-Shiga toxin interaction: Dire straits for endothelial cells of the human vasculature. *Cell Mol. Life Sci.* **70**, 425–457.
<https://doi.org/10.1007/s00018-012-1060-z>
 37. Rutjes N.W., Binnington B.A., Smith C.R., Maloney M.D., Lingwood C.A. 2002. Differential tissue targeting and pathogenesis of verotoxins 1 and 2 in the mouse animal model. *Kidney Int.* **62**, 832–845.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00502.x>
 38. Scheutz F., Teel L.D., Beutin L., Pierard D., Buvens G., Karch H., Mellmann A., Caprioli A., Tozzoli R., Morabito S., Strockbine N.A., Melton-Celsa A.R., Sanchez M., Persson S., O'Brien A.D. 2012. Multi-center evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. *J. Clin. Microbiol.* **50**, 2951–2963.
<https://doi.org/10.1128/JCM.00860-12>
 39. Gallegos K.M., Conrady D.G., Karve S.S., Gunasekera T.S., Herr A.B., Weiss A.A. 2012. Shiga toxin binding to glycolipids and glycans. *PLoS One.* **7**, e30368.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030368>
 40. Clayton F., Pysher T.J., Lou R., Kohan D.E., Denkers N.D., Tesh V.L., Taylor F.B., Jr., Siegler R.L. 2005. Lipopolysaccharide upregulates renal shiga toxin receptors in a primate model of hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Nephrol.* **25**, 536–540.
<https://doi.org/10.1159/000088523>
 41. Louise C.B., Obrig T.G. 1992. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Combined cytotoxic effects of shiga toxin and lipopolysaccharide (endotoxin) on human vascular endothelial cells *in vitro*. *Infect. Immun.* **60**, 1536–1543.
<https://doi.org/10.1128/iai.60.4.1536-1543.1992>
 42. Ikeda M., Ito S., Honda M. 2004. Hemolytic uremic syndrome induced by lipopolysaccharide and Shiga-like toxin. *Pediatr. Nephrol.* **19**, 485–489.
<https://doi.org/10.1007/s00467-003-1395-7>

43. Keepers T.R., Psotka M.A., Gross L.K., Obrig T.G. 2006. A murine model of HUS: Shiga toxin with lipopolysaccharide mimics the renal damage and physiologic response of human disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 3404–3414.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2006050419>
44. Zanchi C., Zoja C., Morigi M., Valsecchi F., Liu X.Y., Rottoli D., Locatelli M., Buelli S., Pezzotta A., Mapelli P., Geelen J., Remuzzi G., Hawiger J. 2008. Fractalkine and CX3CR1 mediate leukocyte capture by endothelium in response to Shiga toxin. *J. Immunol.* **181**, 1460–1469.
45. O'Brien A.D., Tesh V.L., Donohue-Rolfe A., Jackson M.P., Olsnes S., Sandvig K., Lindberg A.A., Keusch G.T. 1992. Shiga toxin: Biochemistry, genetics, mode of action, and role in pathogenesis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **180**, 65–94.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-77238-2_4
46. Lingwood C.A. 1996. Role of verotoxin receptors in pathogenesis. *Trends Microbiol.* **4**, 147–153.
[https://doi.org/10.1016/0966-842x\(96\)10017-2](https://doi.org/10.1016/0966-842x(96)10017-2)
47. Lingwood C.A. 2003. Shiga toxin receptor glycolipid binding. Pathology and utility. *Methods Mol. Med.* **73**, 165–86.
48. Endo Y., Tsurugi K., Yutsudo T., Takeda Y., Ogasawara T., Igarashi K. 1988. Site of action of a Vero toxin (VT2) from *Escherichia coli* O157:H7 and of Shiga toxin on eukaryotic ribosomes. RNA N-glycosidase activity of the toxins. *Eur. J. Biochem.* **171**, 45–50.
<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1988.tb13756.x>
49. Lee M.S., Koo S., Jeong D.G., Tesh V.L. 2016. Shiga toxins as multi-functional proteins: Induction of host cellular stress responses, role in pathogenesis and therapeutic applications. *Toxins (Basel)*. **8**.
<https://doi.org/10.3390/toxins8030077>
50. Petruzzello-Pellegrini T.N., Moslemi-Naeini M., Marsden P.A. 2013. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Virulence*. **4**, 556–563.
<https://doi.org/10.4161/viru.26143>
51. Tesh V.L. 2012. Activation of cell stress response pathways by Shiga toxins. *Cell. Microbiol.* **14**, 1–9.
<https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01684.x>
52. Zoja C., Buelli S., Morigi M. 2010. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatr. Nephrol.* **25**, 2231–2240.
<https://doi.org/10.1007/s00467-010-1522-1>
53. Brigotti M., Tazzari P.L., Ravanelli E., Carnicelli D., Rocchi L., Arfilli V., Scavia G., Minelli F., Ricci F., Pagliaro P., Ferretti A.V., Pecoraro C., Paglialonga F., Edefonti A., Procaccino M.A., Tozzi A.E., Caprioli A. 2011. Clinical relevance of shiga toxin concentrations in the blood of patients with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 486–490.
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182074d22>
54. He X., Ardissino G., Patfield S., Cheng L.W., Silva C.J., Brigotti M. 2018. An improved method for the sensitive detection of Shiga toxin 2 in human serum. *Toxins (Basel)*. **10**.
<https://doi.org/10.3390/toxins10020059>
55. Obrig T.G., Karpman D. 2012. Shiga toxin pathogenesis: Kidney complications and renal failure. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **357**, 105–136.
https://doi.org/10.1007/82_2011_172
56. Brigotti M., Carnicelli D., Arfilli V., Tamassia N., Borsetti F., Fabbri E., Tazzari P.L., Ricci F., Pagliaro P., Spisni E., Cassatella M.A. 2013. Identification of TLR4 as the receptor that recognizes Shiga toxins in human neutrophils. *J. Immunol.* **191**, 4748–4758.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300122>
57. Stahl A.L., Arvidsson I., Johansson K.E., Chromek M., Rebetz J., Loos S., Kristofferson A.C., Bekassy Z.D., Morgelin M., Karpman D. 2015. A novel mechanism of bacterial toxin transfer within host blood cell-derived microvesicles. *PLoS Pathog.* **11**, e1004619.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004619>
58. Villysson A., Tontanahal A., Karpman D. 2017. Microvesicle involvement in Shiga toxin-associated infection. *Toxins (Basel)*. **9**.
<https://doi.org/10.3390/toxins9110376>
59. Matussek A., Lauber J., Bergau A., Hansen W., Rohde M., Dittmar K.E., Gunzer M., Mengel M., Gatzlaff P., Hartmann M., Buer J., Gunzer F. 2003. Molecular and functional analysis of Shiga toxin-induced response patterns in human vascular endothelial cells. *Blood*. **102**, 1323–1332.
<https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3301>
60. Morigi M., Micheletti G., Figliuzzi M., Imberti B., Karmali M.A., Remuzzi A., Remuzzi G., Zoja C. 1995. Verotoxin-1 promotes leukocyte adhesion to cultured endothelial cells under physiologic flow conditions. *Blood*. **86**, 4553–4558.
<https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3301>
61. Zoja C., Angioletti S., Donadelli R., Zanchi C., Tomasoni S., Binda E., Imberti B., te Loo M., Monnens L., Remuzzi G., Morigi M. 2002. Shiga toxin-2 triggers endothelial leukocyte adhesion and transmigration via NF-kappaB dependent up-regulation of IL-8 and MCP-1. *Kidney Int.* **62**, 846–856.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00503.x>
62. Morigi M., Galbusera M., Binda E., Imberti B., Gastoldi S., Remuzzi A., Zoja C., Remuzzi G. 2001. Verotoxin-1-induced up-regulation of adhesive molecules renders microvascular endothelial cells thrombogenic at high shear stress. *Blood*. **98**, 1828–1835.
63. Lo N.C., Turner N.A., Cruz M.A., Moake J. 2013. Interaction of Shiga toxin with the A-domains and multimers of von Willebrand Factor. *J. Biol. Chem.* **288**, 33118–33123.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M113.487413>
64. Dettmar A.K., Binder E., Greiner F.R., Liebau M.C., Kurschat C.E., Jungraithmayr T.C., Saleem M.A., Schmitt C.P., Feifel E., Orth-Holler D., Kemper M.J., Pepys M., Wurzner R., Oh J. 2014. Protection of human podocytes from shiga toxin 2-induced phosphorylation of mitogen-activated protein kinases and apoptosis by human serum amyloid P component. *Infect. Immun.* **82**, 1872–1879.
<https://doi.org/10.1128/IAI.01591-14>

65. Ergonul Z., Clayton F., Fogo A.B., Kohan D.E. 2003. Shigatoxin-1 binding and receptor expression in human kidneys do not change with age. *Pediatr. Nephrol.* **18**, 246–253.
<https://doi.org/10.1007/s00467-002-1025-9>
66. Hughes A.K., Stricklett P.K., Schmid D., Kohan D.E. 2000. Cytotoxic effect of Shiga toxin-1 on human glomerular epithelial cells. *Kidney Int.* **57**, 2350–2359.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00095.x>
67. Morigi M., Buelli S., Zanchi C., Longaretti L., Macconi D., Benigni A., Moioli D., Remuzzi G., Zoja C. 2006. Shigatoxin-induced endothelin-1 expression in cultured podocytes autocrinally mediates actin remodeling. *Am. J. Pathol.* **169**, 1965–1975.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051331>
68. Hughes A.K., Stricklett P.K., Kohan D.E. 2001. Shiga toxin-1 regulation of cytokine production by human glomerular epithelial cells. *Nephron.* **88**, 14–23.
<https://doi.org/10.1159/000045953>
69. Keir L.S., Saleem M.A. 2014. Current evidence for the role of complement in the pathogenesis of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **29**, 1895–1902.
<https://doi.org/10.1007/s00467-013-2561-1>
70. Mele C., Remuzzi G., Noris M. 2014. Hemolytic uremic syndrome. *Semin. Immunopathol.* **36**, 399–420.
<https://doi.org/10.1007/s00281-014-0416-x>
71. Orth-Holler D., Wurzner R. 2014. Role of complement in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* **40**, 503–507.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1375295>
72. Zoja C., Buelli S., Morigi M. 2019. Shiga toxin triggers endothelial and podocyte injury: The role of complement activation. *Pediatr. Nephrol.* **34**, 379–388.
<https://doi.org/10.1007/s00467-017-3850-x>
73. Koster F.T., Boonpucknavig V., Sujaho S., Gilman R.H., Rahaman M.M. 1984. Renal histopathology in the hemolytic-uremic syndrome following shigellosis. *Clin. Nephrol.* **21**, 126–133.
74. Monnens L., Molenaar J., Lambert P.H., Proesmans W., van Munster P. 1980. The complement system in hemolytic-uremic syndrome in childhood. *Clin. Nephrol.* **13**, 168–171.
75. Robson W.L., Leung A.K., Fick G.H., McKenna A.I. 1992. Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron.* **62**, 296–299.
<https://doi.org/10.1159/000187063>
76. Stahl A.L., Sartz L., Karpman D. 2011. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Blood.* **117**, 5503–5513.
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-309161>
77. Thurman J.M., Marians R., Emlen W., Wood S., Smith C., Akana H., Holers V.M., Lesser M., Kline M., Hoffman C., Christen E., Trachtman H. 2009. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 1920–1924.
<https://doi.org/10.2215/CJN.02730409>
78. Ferraris J.R., Ferraris V., Acquier A.B., Sorroche P.B., Saez M.S., Ginaca A., Mendez C.F. 2015. Activation of the alternative pathway of complement during the acute phase of typical haemolytic uraemic syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* **181**, 118–125.
<https://doi.org/10.1111/cei.12601>
79. Arvidsson I., Rebetz J., Loos S., Herthelius M., Kristoffersson A.C., Englund E., Chromek M., Karpman D. 2016. Early terminal complement blockade and C6 deficiency are protective in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-infected mice. *J. Immunol.* **197**, 1276–1286.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502377>
80. Orth D., Khan A.B., Naim A., Grif K., Brockmeyer J., Karch H., Joannidis M., Clark S.J., Day A.J., Fidanzi S., Stoiber H., Dierich M.P., Zimmerhackl L.B., Wurzner R. 2009. Shiga toxin activates complement and binds factor H: Evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J. Immunol.* **182**, 6394–6400.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900151>
81. Poolpol K., Orth-Holler D., Speth C., Zipfel P.F., Skerka C., de Cordoba S.R., Brockmeyer J., Bielaszewska M., Wurzner R. 2014. Interaction of Shiga toxin 2 with complement regulators of the factor H protein family. *Mol. Immunol.* **58**, 77–84.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.11.009>
82. Ehrlenbach S., Rosales A., Posch W., Wilflingseder D., Hermann M., Brockmeyer J., Karch H., Satchell S.C., Wurzner R., Orth-Holler D. 2013. Shiga toxin 2 reduces complement inhibitor CD59 expression on human renal tubular epithelial and glomerular endothelial cells. *Infect. Immun.* **81**, 2678–2685.
<https://doi.org/10.1128/IAI.01079-12>
83. Iwaki D., Kanno K., Takahashi M., Endo Y., Matsushita M., Fujita T. 2011. The role of mannose-binding lectin-associated serine protease-3 in activation of the alternative complement pathway. *J. Immunol.* **187**, 3751–3758.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100280>
84. Ozaki M., Kang Y., Tan Y.S., Pavlov V.I., Liu B., Boyle D.C., Kushak R.I., Skjoedt M.O., Grabowski E.F., Taira Y., Stahl G.L. 2016. Human mannose-binding lectin inhibitor prevents Shiga toxin-induced renal injury. *Kidney Int.* **90**, 774–782.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.05.011>
85. Lathem W.W., Grys T.E., Witowski S.E., Torres A.G., Kaper J.B., Tarr P.I., Welch R.A. 2002. StcE, a metalloprotease secreted by *Escherichia coli* O157:H7, specifically cleaves C1 esterase inhibitor. *Mol. Microbiol.* **45**, 277–288.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02997.x>
86. Zeerleder S. 2011. C1-inhibitor: More than a serine protease inhibitor. *Semin. Thromb. Hemost.* **37**, 362–374.
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1276585>
87. Morigi M., Galbusera M., Gastoldi S., Locatelli M., Buelli S., Pezzotta A., Pagani C., Noris M., Gobbi M., Stravalaci M., Rottoli D., Tedesco F., Remuzzi G.,

- Zoja C. 2011. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J. Immunol.* **187**, 172–180.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100491>
88. Del Conde I., Cruz M.A., Zhang H., Lopez J.A., Afshar-Kharghan V. 2005. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J. Exp. Med.* **201**, 871–879.
<https://doi.org/10.1084/jem.20041497>
89. Locatelli M., Buelli S., Pezzotta A., Corna D., Perico L., Tomasoni S., Rottoli D., Rizzo P., Conti D., Thurman J.M., Remuzzi G., Zoja C., Morigi M. 2014. Shiga toxin promotes podocyte injury in experimental hemolytic uremic syndrome via activation of the alternative pathway of complement. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 1786–1798.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2013050450>
90. Arvidsson I., Stahl A.L., Hedstrom M.M., Kristoffersson A.C., Rylander C., Westman J.S., Storry J.R., Olsson M.L., Karpman D. 2015. Shiga toxin-induced complement-mediated hemolysis and release of complement-coated red blood cell-derived microvesicles in hemolytic uremic syndrome. *J. Immunol.* **194**, 2309–2318.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402470>
91. Sims P.J., Faioni E.M., Wiedmer T., Shattil S.J. 1988. Complement proteins C5b-9 cause release of membrane vesicles from the platelet surface that are enriched in the membrane receptor for coagulation factor Va and express prothrombinase activity. *J. Biol. Chem.* **263**, 18205–18212.
92. Butler T. 2012. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **106**, 395–399.
<https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2012.04.001>
93. Al-Qarawi S., Fontaine R.E., Al-Qahtani M.S. 1995. An outbreak of hemolytic uremic syndrome associated with antibiotic treatment of hospital inpatients for dysentery. *Emerg. Infect. Dis.* **1**, 138–140.
<https://doi.org/10.3201/eid0104.950407>
94. Bin Saeed A.A., El Bushra H.E., Al-Hamdan N.A. 1995. Does treatment of bloody diarrhea due to *Shigella dysenteriae* type 1 with ampicillin precipitate hemolytic uremic syndrome? *Emerg. Infect. Dis.* **1**, 134–137.
<https://doi.org/10.3201/eid0104.950406>
95. Bloom P.D., MacPhail A.P., Klugman K., Louw M., Raubenheimer C., Fischer C. 1994. Haemolytic-uraemic syndrome in adults with resistant *Shigella dysenteriae* type I. *Lancet.* **344**, 206.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92815-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92815-0)
96. Houdouin V., Doit C., Mariani P., Brahimi N., Loirat C., Bourrillon A., Bingen E. 2004. A pediatric cluster of *Shigella dysenteriae* serotype 1 diarrhea with hemolytic uremic syndrome in 2 families from France. *Clin. Infect. Dis.* **38**, e96–99.
<https://doi.org/10.1086/383474>
97. Oneko M., Nyathi M.N., Doehring E. 2001. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in Bulawayo, Zimbabwe. *Pediatr. Nephrol.* **16**, 1142–1145.
<https://doi.org/10.1007/s004670100049>
98. Parsonnet J., Greene K.D., Gerber A.R., Tauxe R.V., Vallejo Aguilar O.J., Blake P.A. 1989. *Shigella dysenteriae* type 1 infections in US travellers to Mexico. 1988. *Lancet.* **2**, 543–545.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90662-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90662-4)
99. Rollins N.C., Wittenberg D.F., Coovadia H.M., Pillay D.G., Karas A.J., Sturm A.W. 1995. Epidemic *Shigella dysenteriae* type 1 in Natal. *J. Trop. Pediatr.* **41**, 281–284.
<https://doi.org/10.1093/tropej/41.5.281>
100. Bennish M.L., Khan W.A., Begum M., Bridges E.A., Ahmed S., Saha D., Salam M.A., Acheson D., Ryan E.T. 2006. Low risk of hemolytic uremic syndrome after early effective antimicrobial therapy for *Shigella dysenteriae* type 1 infection in Bangladesh. *Clin. Infect. Dis.* **42**, 356–362.
<https://doi.org/10.1086/499236>
101. Tzipori S., Sheoran A., Akiyoshi D., Donohue-Rolfe A., Trachtman H. 2004. Antibody therapy in the management of shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin. Microbiol. Rev.* **17**, 926–941.
<https://doi.org/10.1128/CMR.17.4.926-941.2004>
102. Koster F., Levin J., Walker L., Tung K.S., Gilman R.H., Rahaman M.M., Majid M.A., Islam S., Williams R.C., Jr. 1978. Hemolytic-uremic syndrome after shigellosis. Relation to endotoxemia and circulating immune complexes. *N. Engl. J. Med.* **298**, 927–933.
<https://doi.org/10.1056/NEJM197804272981702>
103. Butler T., Rahman H., Al-Mahmud K.A., Islam M., Bardhan P., Kabir I., Rahman M.M. 1985. An animal model of haemolytic-uraemic syndrome in shigellosis: Lipopolysaccharides of *Shigella dysenteriae* I and *S. flexneri* produce leucocyte-mediated renal cortical necrosis in rabbits. *Br. J. Exp. Pathol.* **66**, 7–15.
104. Cody E. M., Dixon B.P. 2019. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Clin. North. Am.* **66** (1), 235–246.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.011>
105. Vaith P., Uhlenbruck G. 1978. The Thomsen agglutination phenomenon: A discovery revisited 50 years later. *Z. Immunitätsforsch Immunobiol.* **154**, 1–15.
106. Copelovitch L., Kaplan B.S. 2008. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **23**, 1951–1956.
<https://doi.org/10.1007/s00467-007-0518-y>
107. Huang D.T., Chi H., Lee H.C., Chiu N.C., Huang F.Y. 2006. T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **25**, 608–610.
<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000223494.83542.ad>
108. Rose P.E., Armour J.A., Williams C.E., Hill F.G. 1985. Verotoxin and neuraminidase induced platelet aggregating activity in plasma: Their possible role in the pathogenesis of the haemolytic uraemic syndrome. *J. Clin. Pathol.* **38**, 438–441.
<https://doi.org/10.1136/jcp.38.4.438>
109. Gilbert R.D., Nagra A., Haq M.R. 2013. Does dysregulated complement activation contribute to haemolytic uraemic syndrome secondary to *Streptococcus*

- pneumoniae*? *Med. Hypotheses*. **81**, 400–403.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.05.030>
110. Johnson S., Waters A. 2012. Is complement a culprit in infection-induced forms of haemolytic uraemic syndrome? *Immunobiology*. **217**, 235–243.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.07.022>
111. Gomez Delgado I., Corvillo F., Nozal P., Arjona E., Madrid A., Melgosa M., Bravo J., Szilagyi A., Csuka D., Veszeli N., Prohaszka Z., Sanchez-Corral P. 2021. Complement genetic variants and FH desialylation in *S. pneumoniae*-haemolytic uraemic syndrome. *Front. Immunol.* **12**, 641656.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.641656>
112. Poschmann A., Fischer K., Grundmann A., Vongjirad A. 1976. Neuraminidase induced hemolytic anemia. Experimental and clinical observations. *Monatsschr. Kinderheilkd.* (1902). **124**, 15–24.
113. Eber S.W., Polster H., Quentin S.H., Rumpf K.W., Lynen R. 1993. Hemolytic-uremic syndrome in pneumococcal meningitis and infection. Importance of T-transformation. *Monatsschr. Kinderheilkd.* **141**, 219–222.
114. Loupiac A., Elayan A., Cailliez M., Adra A.L., Decramer S., Thouret M.C., Harambat J., Guignonis V. 2013. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **32**, 1045–1049.
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829ee872>
115. Herbert A.P., Makou E., Chen Z.A., Kerr H., Richards A., Rappsilber J., Barlow P.N. 2015. Complement evasion mediated by enhancement of captured factor H: Implications for protection of self-surfaces from complement. *J. Immunol.* **195**, 4986–4998.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501388>
116. Lu L., Ma Z., Jokiranta T.S., Whitney A.R., DeLeo F.R., Zhang J.R. 2008. Species-specific interaction of *Streptococcus pneumoniae* with human complement factor H. *J. Immunol.* **181**, 7138–7146.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.7138>
117. Bollaert P.E., Bauer P., Judlin P., Laprevote-Heully M.C., Lambert H., Larcan A. 1989. Hemorrhagic colitis with *Streptococcus pyogenes* preceding hemolytic uremic syndrome during early pregnancy. *Nephron.* **52**, 103–104.
<https://doi.org/10.1159/000185598>
118. Izumi T., Hyodo T., Kikuchi Y., Imakiire T., Ikenoue T., Suzuki S., Yoshizawa N., Miura S. 2005. An adult with acute poststreptococcal glomerulonephritis complicated by hemolytic uremic syndrome and nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* **46**, e59–63.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.06.010>
119. Yildiz B., Kural N., Yazar C. 2004. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with group A beta hemolytic streptococcus. *Pediatr. Nephrol.* **19**, 943–944.
<https://doi.org/10.1007/s00467-004-1536-7>
120. Shepherd A.B., Palmer A.L., Bigler S.A., Baliga R. 2003. Hemolytic uremic syndrome associated with group A beta-hemolytic streptococcus. *Pediatr. Nephrol.* **18**, 949–951.
<https://doi.org/10.1007/s00467-003-1191-4>
121. Pandiripally V., Gregory E., Cue D. 2002. Acquisition of regulators of complement activation by *Streptococcus pyogenes* serotype M1. *Infect. Immun.* **70**, 6206–6214.
<https://doi.org/10.1128/IAI.70.11.6206-6214.2002>
122. Pandiripally V., Wei L., Skerka C., Zipfel P.F., Cue D. 2003. Recruitment of complement factor H-like protein 1 promotes intracellular invasion by group A streptococci. *Infect. Immun.* **71**, 7119–7128.
<https://doi.org/10.1128/IAI.71.12.7119-7128.2003>
123. Inoue D., Oda T., Iwama S., Hoshino T., Mukae M., Sakai T., Kojima A., Uchida T., Kojima T., Sugisaki K., Tomiyasu T., Yoshikawa N., Yamada M. 2022. Thrombotic microangiopathy with transiently positive direct Coombs test in an adult with poststreptococcal acute glomerulonephritis: a case report. *BMC Nephrol.* **23**, 56.
<https://doi.org/10.1186/s12882-022-02684-z>
124. Oda T., Yoshizawa N., Yamakami K., Sakurai Y., Takechi H., Yamamoto K., Oshima N., Kumagai H. 2012. The role of nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr) in glomerulonephritis associated with streptococcal infection. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012, **417675**.
<https://doi.org/10.1155/2012/417675>
125. Poschmann A., Fischer K. 1979. Exchange transfusion with heparinised fresh blood in necrotising enterocolitis. *Lancet.* **1**, 824–825.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(79\)91343-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(79)91343-6)
126. Seger R., Joller P., Bird G.W., Wingham J., Wuest J., Kenny A., Rapp A., Garzoni D., Hitzig W.H., Duc G. 1980. Necrotising enterocolitis and neuraminidase-producing bacteria. *Helv. Paediatr. Acta.* **35**, 121–128.
127. Seges R.A., Kenny A., Bird G.W., Wingham J., Baals H., Stauffer U.G. 1981. Pediatric surgical patients with severe anaerobic infection: Report of 16 T-antigen positive cases and possible hazards of blood transfusion. *J. Pediatr. Surg.* **16**, 905–910.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(81\)80844-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(81)80844-5)
128. Seitz R.C., Poschmann A., Hellwege H.H. 1997. Monoclonal antibodies for the detection of desialylation of erythrocyte membranes during haemolytic disease and haemolytic uraemic syndrome caused by the in vivo action of microbial neuraminidase. *Glycoconj. J.* **14**, 699–706.
<https://doi.org/10.1023/a:1018565316310>
129. Paddock C.D., Sanden G.N., Cherry J.D., Gal A.A., Langston C., Tatti K.M., Wu K.H., Goldsmith C.S., Greer P.W., Montague J.L., Eliason M.T., Holman R.C., Guarner J., Shieh W.J., Zaki S.R. 2008. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin. Infect. Dis.* **47**, 328–338.
<https://doi.org/10.1086/589753>
130. Berner R., Krause M.F., Gordjani N., Zipfel P.F., Boehm N., Krueger M., Brandis M., Zimmerhackl L.B. 2002. Hemolytic uremic syndrome due to an altered factor H triggered by neonatal pertussis. *Pediatr. Nephrol.* **17**, 190–192.
<https://doi.org/10.1007/s00467-001-0798-6>
131. Chaturvedi S., Licht C., Langlois V. 2010. Hemolytic uremic syndrome caused by *Bordetella pertussis* infec-

- tion. *Pediatr. Nephrol.* **25**, 1361–1364.
<https://doi.org/10.1007/s00467-010-1449-6>
132. Pela I., Seracini D., Caprioli A., Castelletti F., Giammanco A. 2006. Hemolytic uremic syndrome in an infant following *Bordetella pertussis* infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **25**, 515–517.
<https://doi.org/10.1007/s10096-006-0171-6>
133. Saida K., Ogura M., Kano Y., Ishimori S., Yoshikawa T., Nagata H., Sato M., Kamei K., Ishikura K. 2018. Treatment of hemolytic uremic syndrome related to *Bordetella pertussis* infection – is plasma exchange or eculizumab use necessary? *BMC Nephrol.* **19**, 365.
<https://doi.org/10.1186/s12882-018-1168-y>
134. Jongerius I., Schuijt T.J., Mooi F.R., Pinelli E. 2015. Complement evasion by *Bordetella pertussis*: Implications for improving current vaccines. *J. Mol. Med. (Berl.)*. **93**, 395–402.
<https://doi.org/10.1007/s00109-015-1259-1>
135. Barnes M.G., Weiss A.A. 2001. BrkA protein of *Bordetella pertussis* inhibits the classical pathway of complement after C1 deposition. *Infect. Immun.* **69**, 3067–3072.
<https://doi.org/10.1128/IAI.69.5.3067-3072.2001>
136. Marr N., Shah N.R., Lee R., Kim E.J., Fernandez R.C. 2011. *Bordetella pertussis* autotransporter Vag8 binds human C1 esterase inhibitor and confers serum resistance. *PLoS One*. **6**, e20585.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020585>
137. Mooi F.R., van Loo I.H., van Gent M., He Q., Bart M.J., Heuvelman K.J., de Greeff S.C., Diavatopoulos D., Teunis P., Nagelkerke N., Mertsola J. 2009. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg. Infect. Dis.* **15**, 1206–1213.
<https://doi.org/10.3201/eid1508.081511>
138. Berggard K., Johnsson E., Mooi F.R., Lindahl G. 1997. *Bordetella pertussis* binds the human complement regulator C4BP: Role of filamentous hemagglutinin. *Infect. Immun.* **65**, 3638–3643.
<https://doi.org/10.1128/iai.65.9.3638-3643.1997>
139. Berggard K., Lindahl G., Dahlback B., Blom A.M. 2001. *Bordetella pertussis* binds to human C4b-binding protein (C4BP) at a site similar to that used by the natural ligand C4b. *Eur. J. Immunol.* **31**, 2771–2780.
[https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200109\)31:9<2771::aid-immu2771>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200109)31:9<2771::aid-immu2771>3.0.co;2-0)
140. Fernandez R.C., Weiss A.A. 1998. Serum resistance in bvg-regulated mutants of *Bordetella pertussis*. *FEMS Microbiol. Lett.* **163**, 57–63.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1998.tb13026.x>
141. Zipfel P.F., Hallstrom T., Riesbeck K. 2013. Human complement control and complement evasion by pathogenic microbes—tipping the balance. *Mol. Immunol.* **56**, 152–160.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.05.222>
142. Amdahl H., Jarva H., Haanpera M., Mertsola J., He Q., Jokiranta T.S., Meri S. 2011. Interactions between *Bordetella pertussis* and the complement inhibitor factor H. *Mol. Immunol.* **48**, 697–705.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.11.015>
143. Meri T., Amdahl H., Lehtinen M.J., Hyvarinen S., McDowell J.V., Bhattacharjee A., Meri S., Marconi R., Goldman A., Jokiranta T.S. 2013. Microbes bind complement inhibitor factor H via a common site. *PLoS Pathog.* **9**, e1003308.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003308>
144. Albaqali A., Ghuloom A., Al Arrayed A., Al Ajami A., Shome D.K., Jamsheer A., Al Mahroos H., Jelacic S., Tarr P.I., Kaplan B.S., Dhiman R.K. 2003. Hemolytic uremic syndrome in association with typhoid fever. *Am. J. Kidney Dis.* **41**, 709–713.
<https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50135>
145. Beutin L., Strauch E., Fischer I. 1999. Isolation of *Shigella sonnei* lysogenic for a bacteriophage encoding gene for production of Shiga toxin. *Lancet.* **353**, 1498.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)00961-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)00961-7)
146. Lamba K., Nelson J.A., Kimura A.C., Poe A., Collins J., Kao A.S., Cruz L., Inami G., Vaishampayan J., Garza A., Chaturvedi V., Vugia D.J. 2016. Shiga toxin 1-producing *Shigella sonnei* infections, California, United States, 2014–2015. *Emerg. Infect. Dis.* **22**, 679–686.
<https://doi.org/10.3201/eid2204.151825>
147. Nyholm O., Lienemann T., Halkilahti J., Mero S., Rimhanen-Finne R., Lehtinen V., Salmenlinna S., Siitonen A. 2015. Characterization of *Shigella sonnei* isolate carrying Shiga toxin 2-producing gene. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 891–892.
<https://doi.org/10.3201/eid2105.140621>
148. Schmidt H. 2001. Shiga-toxin-converting bacteriophages. *Res. Microbiol.* **152**, 687–695.
[https://doi.org/10.1016/s0923-2508\(01\)01249-9](https://doi.org/10.1016/s0923-2508(01)01249-9)
149. Martinez-Castillo A., Quiros P., Navarro F., Miro E., Muniesa M. 2013. Shiga toxin 2-encoding bacteriophages in human fecal samples from healthy individuals. *Appl. Environ. Microbiol.* **79**, 4862–4868.
<https://doi.org/10.1128/AEM.01158-13>
150. Muniesa M., Jofre J. 1998. Abundance in sewage of bacteriophages that infect *Escherichia coli* O157:H7 and that carry the Shiga toxin 2 gene. *Appl. Environ. Microbiol.* **64**, 2443–2448.
<https://doi.org/10.1128/AEM.64.7.2443-2448.1998>
151. Muniesa M., Lucena F., Jofre J. 1999. Comparative survival of free shiga toxin 2-encoding phages and *Escherichia coli* strains outside the gut. *Appl. Environ. Microbiol.* **65**, 5615–5618.
<https://doi.org/10.1128/AEM.65.12.5615-5618.1999>
152. Chan Y.S., Ng T.B. 2016. Shiga toxins: From structure and mechanism to applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **100**, 1597–1610.
<https://doi.org/10.1007/s00253-015-7236-3>
153. Adams C., Vose A., Edmond M.B., Lyckholm L. 2017. *Shigella sonnei* and hemolytic uremic syndrome: A case report and literature review. *IDCases*. **8**, 6–8.
<https://doi.org/10.1016/j.idcr.2017.02.003>
154. Armstrong S.M., Wang C., Tigdi J., Si X., Dumpit C., Charles S., Gamage A., Moraes T.J., Lee W.L. 2012. Influenza infects lung microvascular endothelium leading to microvascular leak: role of apoptosis and

- claudin-5. *PLoS One*. **7**, e47323.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047323>
155. Hutchinson E.C. 2018. Influenza virus. *Trends Microbiol.* **26**, 809–810.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.05.013>
156. Allen U., Licht C. 2011. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS - more than just another trigger? *Pediatr. Nephrol.* **26**, 3–5.
<https://doi.org/10.1007/s00467-010-1690-z>
157. Bento D., Mapril J., Rocha C., Marchbank K.J., Kavanagh D., Barge D., Strain L., Goodship T.H., Meneses-Oliveira C. 2010. Triggering of atypical hemolytic uremic syndrome by influenza A (H1N1). *Ren. Fail.* **32**, 753–756.
<https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.486491>
158. Caltik A., Akyuz S.G., Erdogan O., Demircin G. 2011. Hemolytic uremic syndrome triggered with a new pandemic virus: influenza A (H1N1). *Pediatr. Nephrol.* **26**, 147–148.
<https://doi.org/10.1007/s00467-010-1649-0>
159. Trachtman H., Sethna C., Epstein R., D'Souza M., Rubin L.G., Ginocchio C.C. 2011. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with H1N1 influenza A virus infection. *Pediatr. Nephrol.* **26**, 145–146.
<https://doi.org/10.1007/s00467-010-1636-5>
160. Watanabe T. 2001. Hemolytic uremic syndrome associated with influenza A virus infection. *Nephron.* **89**, 359–360.
<https://doi.org/10.1159/000046102>
161. Kobbe R., Schild R., Christner M., Oh J., Loos S., Kemper M.J. 2017. Case report - atypical hemolytic uremic syndrome triggered by influenza B. *BMC Nephrol.* **18**, 96.
<https://doi.org/10.1186/s12882-017-0512-y>
162. Mittal N., Hartemayer R., Jandeska S., Giordano L. 2019. Steroid responsive atypical hemolytic uremic syndrome triggered by influenza B infection. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **41**, e63–e67.
<https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001180>
163. van Hove K., Vandermeulen C., Van Ranst M., Levchenko E., van den Heuvel L., Mekahli D. 2017. Occurrence of atypical HUS associated with influenza B. *Eur. J. Pediatr.* **176**, 449–454.
<https://doi.org/10.1007/s00431-017-2856-5>
164. Boilard E., Pare G., Rousseau M., Cloutier N., Dubuc I., Levesque T., Borgeat P., Flamand L. 2014. Influenza virus H1N1 activates platelets through FcγRIIA signaling and thrombin generation. *Blood.* **123**, 2854–2863.
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515536>
165. Rondina M.T., Brewster B., Grissom C.K., Zimmerman G.A., Kastendieck D.H., Harris E.S., Weyrich A.S. 2012. *In vivo* platelet activation in critically ill patients with primary 2009 influenza A(H1N1). *Chest.* **141**, 1490–1495.
<https://doi.org/10.1378/chest.11-2860>
166. Lambre C.R., Kazatchkine M.D., Maillet F., Thibon M. 1982. Guinea pig erythrocytes, after their contact with influenza virus, acquire the ability to activate the human alternative complement pathway through virus-induced desialation of the cells. *J. Immunol.* **128**, 629–634.
167. Bernal J.E., Mollnes T.E., Waehre T., Olstad O.K., Halvorsen B., Ueland T., Laake J.H., Furuseth M.T., Maagaard A., Kjekshus H., Aukrust P., Jonassen C.M. 2011. Excessive innate immune response and mutant D222G/N in severe A (H1N1) pandemic influenza. *J. Infect.* **63**, 308–316.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.07.004>
168. Sun S., Zhao G., Liu C., Wu X., Guo Y., Yu H., Song H., Du L., Jiang S., Guo R., Tomlinson S., Zhou Y. 2013. Inhibition of complement activation alleviates acute lung injury induced by highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infection. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* **49**, 221–230.
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0428OC>
169. Noris M., Remuzzi G. 2015. Glomerular diseases dependent on complement activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: Core curriculum 2015. *Am. J. Kidney Dis.* **66**, 359–375.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.03.040>
170. Salvadori M., Bertoni E. 2013. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J. Nephrol.* **2**, 56–76.
<https://doi.org/10.5527/wjn.v2.i3.56>
171. Thurman J.M. 2015. Complement in kidney disease: Core curriculum 2015. *Am. J. Kidney Dis.* **65**, 156–168.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.06.035>
172. Bitzan M., Zieg J. 2018. Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr. Nephrol.* **33**, 2009–2025.
<https://doi.org/10.1007/s00467-017-3783-4>
173. Silecchia V., D'Onofrio G., Valerio E., Rubin G., Vidal E., Murer L. 2021. Influenza-associated hemolytic uremic syndrome: The pathogenic role of the virus. *Clin. Nephrol. Case Stud.* **9**, 45–48.
<https://doi.org/10.5414/CNCS110219>
174. Boccia R.V., Gelmann E.P., Baker C.C., Marti G., Longo D.L. 1984. A hemolytic-uremic syndrome with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* **101**, 716–717.
https://doi.org/10.7326/0003-4819-101-5-716_2
175. Freist M., Garrouste C., Szlavik N., Coppo P., Lautrette A., Heng A.E. 2017. Efficacy of eculizumab in an adult patient with HIV-associated hemolytic uremic syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* **96**, e9358.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009358>
176. Jin A., Boroujerdi-Rad L., Shah G., Chen J.L. 2016. Thrombotic microangiopathy and human immunodeficiency virus in the era of eculizumab. *Clin. Kidney J.* **9**, 576–579.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfw035>
177. Huson M.A., Wouters D., van Mierlo G., Grobusch M.P., Zeerleder S.S., van der Poll T. 2015. HIV coinfection enhances complement activation during sepsis. *J. Infect. Dis.* **212**, 474–483.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiv074>

178. Huber M., Fischer M., Misselwitz B., Manrique A., Kuster H., Niederost B., Weber R., von Wyl V., Gunthard H.F., Trkola A. 2006. Complement lysis activity in autologous plasma is associated with lower viral loads during the acute phase of HIV-1 infection. *PLoS Med.* **3**, e441.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030441>
179. Senaldi G., Peakman M., McManus T., Davies E.T., Tee D.E., Vergani D. 1990. Activation of the complement system in human immunodeficiency virus infection: Relevance of the classical pathway to pathogenesis and disease severity. *J. Infect. Dis.* **162**, 1227–1232.
<https://doi.org/10.1093/infdis/162.6.1227>
180. Spear G.T., Takefman D.M., Sullivan B.L., Landay A.L., Zolla-Pazner S. 1993. Complement activation by human monoclonal antibodies to human immunodeficiency virus. *J. Virol.* **67**, 53–59.
<https://doi.org/10.1128/JVI.67.1.53-59.1993>
181. Stoiber H., Kacani L., Speth C., Wurzner R., Dierich M.P. 2001. The supportive role of complement in HIV pathogenesis. *Immunol. Rev.* **180**, 168–176.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-065x.2001.1800115.x>
182. Humbert M., Dietrich U. 2006. The role of neutralizing antibodies in HIV infection. *AIDS Rev.* **8**, 51–59.
183. Ji X., Gewurz H., Spear G.T. 2005. Mannose binding lectin (MBL) and HIV. *Mol. Immunol.* **42**, 145–152.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2004.06.015>
184. Ezekowitz R.A., Kuhlman M., Groopman J.E., Byrn R.A. 1989. A human serum mannose-binding protein inhibits in vitro infection by the human immunodeficiency virus. *J. Exp. Med.* **169**, 185–196.
<https://doi.org/10.1084/jem.169.1.185>
185. Haurum J.S., Thiel S., Jones I.M., Fischer P.B., Laursen S.B., Jensenius J.C. 1993. Complement activation upon binding of mannan-binding protein to HIV envelope glycoproteins. *AIDS.* **7**, 1307–1313.
<https://doi.org/10.1097/00002030-199310000-00002>
186. Saifuddin M., Hart M.L., Gewurz H., Zhang Y., Spear G.T. 2000. Interaction of mannose-binding lectin with primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J. Gen. Virol.* **81**, 949–955.
<https://doi.org/10.1099/0022-1317-81-4-949>
187. Hart M.L., Saifuddin M., Spear G.T. 2003. Glycosylation inhibitors and neuraminidase enhance human immunodeficiency virus type 1 binding and neutralization by mannose-binding lectin. *J. Gen. Virol.* **84**, 353–360.
<https://doi.org/10.1099/vir.0.18734-0>
188. Ying H., Ji X., Hart M.L., Gupta K., Saifuddin M., Zariffard M.R., Spear G.T. 2004. Interaction of mannose-binding lectin with HIV type 1 is sufficient for virus opsonization but not neutralization. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* **20**, 327–335.
<https://doi.org/10.1089/088922204322996563>
189. Bajtay Z., Speth C., Erdei A., Dierich M.P. 2004. Cutting edge: Productive HIV-1 infection of dendritic cells via complement receptor type 3 (CR3, CD11b/CD18). *J. Immunol.* **173**, 4775–4778.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.8.4775>
190. Pruenster M., Wilflingseder D., Banki Z., Ammann C.G., Muellauer B., Meyer M., Speth C., Dierich M.P., Stoiber H. 2005. C-type lectin-independent interaction of complement opsonized HIV with monocyte-derived dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* **35**, 2691–2698.
<https://doi.org/10.1002/eji.200425940>
191. Prohaszka Z., Nemes J., Hidvegi T., Toth F.D., Kerekes K., Erdei A., Szabo J., Ujhelyi E., Thielens N., Dierich M.P., Spath P., Ghebrehiwet B., Hampl H., Kiss J., Arlaud G., Fust G. 1997. Two parallel routes of the complement-mediated antibody-dependent enhancement of HIV-1 infection. *AIDS.* **11**, 949–958.
<https://doi.org/10.1097/00002030-199708000-00002>
192. Delibrias C.C., Kazatchkine M.D., Fischer E. 1993. Evidence for the role of CR1 (CD35), in addition to CR2 (CD21), in facilitating infection of human T cells with opsonized HIV. *Scand. J. Immunol.* **38**, 183–189.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1993.tb01711.x>
193. Kacani L., Banki Z., Zwirner J., Schennach H., Bajtay Z., Erdei A., Stoiber H., Dierich M.P. 2001. C5a and C5a(desArg) enhance the susceptibility of monocyte-derived macrophages to HIV infection. *J. Immunol.* **166**, 3410–3415.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.3410>
194. Speth C., Schabetsberger T., Mohsenipour I., Stockl G., Wurzner R., Stoiber H., Lass-Florl C., Dierich M.P. 2002. Mechanism of human immunodeficiency virus-induced complement expression in astrocytes and neurons. *J. Virol.* **76**, 3179–3188.
<https://doi.org/10.1128/jvi.76.7.3179-3188.2002>
195. Horakova E., Gasser O., Sadallah S., Inal J.M., Bourgeois G., Ziekau I., Klimkait T., Schifferli J.A. 2004. Complement mediates the binding of HIV to erythrocytes. *J. Immunol.* **173**, 4236–4241.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.6.4236>
196. Stoiber H., Pinter C., Siccardi A.G., Clivio A., Dierich M.P. 1996. Efficient destruction of human immunodeficiency virus in human serum by inhibiting the protective action of complement factor H and decay accelerating factor (DAF, CD55). *J. Exp. Med.* **183**, 307–310.
<https://doi.org/10.1084/jem.183.1.307>
197. Saifuddin M., Parker C.J., Peeples M.E., Gorny M.K., Zolla-Pazner S., Ghassemi M., Rooney I.A., Atkinson J.P., Spear G.T. 1995. Role of virion-associated glycosylphosphatidylinositol-linked proteins CD55 and CD59 in complement resistance of cell line-derived and primary isolates of HIV-1. *J. Exp. Med.* **182**, 501–509.
<https://doi.org/10.1084/jem.182.2.501>
198. Schmitz J., Zimmer J.P., Kluxen B., Aries S., Bogel M., Gigli I., Schmitz H. 1995. Antibody-dependent complement-mediated cytotoxicity in sera from patients with HIV-1 infection is controlled by CD55 and CD59. *J. Clin. Invest.* **96**, 1520–1526.
<https://doi.org/10.1172/JCI118190>
199. Glasgow L.A., Balduzzi P. 1965. Isolation of Coxsackie virus group A, type 4, from a patient with hemolytic-

- uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **273**, 754–756.
<https://doi.org/10.1056/NEJM196509302731407>
200. Austin T.W., Ray C.G. 1973. Coxsackie virus group B infections and the hemolytic-uremic syndrome. *J. Infect. Dis.* **127**, 698–701.
<https://doi.org/10.1093/infdis/127.6.698>
201. De Petris L., Gianviti A., Caione D., Innocenzi D., Edefonti A., Montini G., De Palo T., Tozzi A.E., Caprioli A., Rizzoni G. 2002. Role of non-polio enterovirus infection in pediatric hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **17**, 852–855.
<https://doi.org/10.1007/s00467-002-0966-3>
202. Larke R.P., Preiksaitis J.K., Devine R.D., Harley F.L. 1983. Haemolytic uraemic syndrome: Evidence of multiple viral infections in a cluster of ten cases. *J. Med. Virol.* **12**, 51–59.
<https://doi.org/10.1002/jmv.1890120106>
203. O'Regan S., Robitaille P., Mongeau J.G., McLaughlin B. 1980. The hemolytic uremic syndrome associated with ECHO 22 infection. *Clin. Pediatr. (Phila)*. **19**, 125–127.
<https://doi.org/10.1177/000992288001900207>
204. Ray C.G., Portman J.N., Stamm S.J., Hickman R.O. 1971. Hemolytic-uremic syndrome and myocarditis. Association with coxsackievirus B infection. *Am. J. Dis. Child.* **122**, 418–420.
<https://doi.org/10.1001/archpedi.1971.02110050088010>
205. Ray C.G., Tucker V.L., Harris D.J., Cuppage F.E., Chin T.D. 1970. Enteroviruses associated with the hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics*. **46**, 378–388.
206. Vecilla M.C., Ruiz Moreno M., Bernacer M., Casado S., Rocandio L. 1984. Familial hemolytic-uremic syndrome associated with Coxsackie B infection. *An. Esp. Pediatr.* **20**, 369–374.
207. Lee M.D., Tzen C.Y., Lin C.C., Huang F.Y., Liu H.C., Tsai J.D. 2013. Hemolytic uremic syndrome caused by enteroviral infection. *Pediatr. Neonatol.* **54**, 207–210.
<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.10.012>
208. Spiller O.B., Goodfellow I.G., Evans D.J., Almond J.W., Morgan B.P. 2000. Echoviruses and coxsackie B viruses that use human decay-accelerating factor (DAF) as a receptor do not bind the rodent analogues of DAF. *J. Infect. Dis.* **181**, 340–343.
<https://doi.org/10.1086/315210>
209. Fujita T., Inoue T., Ogawa K., Iida K., Tamura N. 1987. The mechanism of action of decay-accelerating factor (DAF). DAF inhibits the assembly of C3 convertases by dissociating C2a and Bb. *J. Exp. Med.* **166**, 1221–1228.
<https://doi.org/10.1084/jem.166.5.1221>
210. Medof M.E., Kinoshita T., Nussenzweig V. 1984. Inhibition of complement activation on the surface of cells after incorporation of decay-accelerating factor (DAF) into their membranes. *J. Exp. Med.* **160**, 1558–1578.
<https://doi.org/10.1084/jem.160.5.1558>
211. Nicholson-Weller A., Burge J., Fearon D.T., Weller P.F., Austen K.F. 1982. Isolation of a human erythrocyte membrane glycoprotein with decay-accelerating activity for C3 convertases of the complement system. *J. Immunol.* **129**, 184–189.
212. Nicholson-Weller A., Wang C.E. 1994. Structure and function of decay accelerating factor CD55. *J. Lab. Clin. Med.* **123**, 485–491.
213. Anderson D.R., Carthy C.M., Wilson J.E., Yang D., Devine D.V., McManus B.M. 1997. Complement component 3 interactions with coxsackievirus B3 capsid proteins: innate immunity and the rapid formation of splenic antiviral germinal centers. *J. Virol.* **71**, 8841–8845.
<https://doi.org/10.1128/JVI.71.11.8841-8845.1997>
214. Zanone M.M., Favaro E., Conaldi P.G., Greening J., Bottelli A., Perin P.C., Klein N.J., Peakman M., Camussi G. 2003. Persistent infection of human microvascular endothelial cells by coxsackie B viruses induces increased expression of adhesion molecules. *J. Immunol.* **171**, 438–446.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.1.438>
215. Richardson G.M., Su S.W., Iragorri S. 2022. Case report: Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in the Era of COVID-19. *Front. Pediatr.* **10**, 979850.
<https://doi.org/10.3389/fped.2022.979850>
216. Smarz-Widelska I., Syroka-Glowka M., Janowska-Jaremek J., Koziol M.M., Zaluska W. 2022. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after SARS-CoV-2 Infection: Report of Two Cases. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* **19**.
<https://doi.org/10.3390/ijerph191811437>
217. Dalkiran T., Kandur Y., Kara E.M., Dagoglu B., Taner S., Oncu D. 2021. Thrombotic microangiopathy in a severe pediatric case of COVID-19. *Clin. Med. Insights. Pediatr.* **15**, 11795565211049897.
<https://doi.org/10.1177/11795565211049897>
218. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Angles-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F., Group C.T. 2020. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* **46**, 1089–1098.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
219. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., Baxter-Stoltzfus A., Laurence J. 2020. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* **220**, 1–13.
<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
220. Beltrame M.H., Catarino S.J., Goeldner I., Boldt A.B., de Messias-Reason I.J. 2014. The lectin pathway of complement and rheumatic heart disease. *Front. Pediatr.* **2**, 148.
<https://doi.org/10.3389/fped.2014.00148>
221. Krarup A., Wallis R., Presanis J.S., Gal P., Sim R.B. 2007. Simultaneous activation of complement and coagulation by MBL-associated serine protease 2. *PLoS One.* **2**, e623.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000623>

Complement System As a Common Link in the Pathogenesis of Hemolytic Uremic Syndrome

M. S. Blinova¹, G. A. Generalova^{2, 3}, Kh. M. Emirova^{2, 3}, E. G. Popov⁴,
N. V. Tsvetaeva⁵, S. A. Vasiliev⁵, P. P. Avdonin^{1, *}

¹*Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia*

²*Saint Vladimir Moscow City Children's Clinical Hospital, Moscow, 107014 Russia*

³*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, 127473 Russia*

⁴*National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 121552 Russia*

⁵*Hematology Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, 125167 Russia*

*e-mail: ppavdonin@gmail.com

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is the most common cause of acute renal failure in children. The main causes of HUS are infections caused by Shiga toxin-producing bacteria: hemorrhagic *Escherichia coli* and *Shigella dysenteriae* type 1. They account for up to 90% of all cases of HUS. The remaining 10% represent a heterogeneous group of diseases collectively referred to as atypical HUS. The pathogenesis of most cases of atypical HUS is based on congenital or acquired disorders in the complement system. Over the past decades, evidence has accumulated that, in addition to *E. coli* and *Sh. dysenteriae* type 1, a wide variety of bacterial and viral infections, including the pathogens of pneumonia *Streptococcus pneumoniae*, immunodeficiency virus, H1N1 influenza, and a new coronavirus infection, can cause the development of HUS. In particular, infectious diseases act as the main cause of recurrence of atypical HUS. This review presents summarized data from recent studies, indicating that in various types of infectious HUS, disturbances in the complement system are a key pathogenetic factor. The links in the complement system are considered, the dysregulation of which in bacterial and viral infections can lead to complement hyperactivation with subsequent damage to the microvascular endothelium and the development of acute renal failure.

Keywords: hemolytic uremic syndrome, complement system, thrombotic microangiopathy, eculizumab, *Escherichia coli*, Shiga toxin, STEC-HUS, hemolytic anemia, thrombocytopenia, acute renal failure, pathogenesis, endothelium