

Случай атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с мутацией гена, кодирующего мембранный кофакторный протеин (MCP)

П.В. Ананьин¹, А.М. Мазо¹, Т.В. Вашурина¹, Т.В. Маргиева¹, А.А. Пушков¹,
К.В. Савостьянов¹, Е.С. Столяревич², В.М. Негода³, А.Н. Цыгин¹

¹ НИИ Педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Москва, Россия

² ФПДО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», 344015 Ростовская область, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14, Ростов-на-Дону, Россия

A case of atypical hemolytic uremic syndrome, associated with membrane cofactor protein (MCP) mutation

P.V. Ananin¹, A.M. Mazo¹, T.V. Vashurina¹, T.V. Margieva¹, A.A. Pushkov¹,
K.V. Savostyanov¹, E.S. Stolarevich², V.M. Negoda³, A.N. Tsygin¹

¹ Scientific Centre of Children's Health, 119991, Moscow, Lomonosovsky avt, 2, bld. 1, Moscow, Russian Federation

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

³ Rostov-on-Don regional Children's hospital, 344015 Rostov Region, 339 Strelkovoy Divizii str, 14, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ключевые слова: случай, атипичный гемолитико-уремический синдром, aГУС, мутация, мембрано-кофакторный протеин, MCP, экулизумаб

Резюме

Введение: атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – редкое жизнеугрожающее заболевание, ассоциированное с неконтролируемой активацией системы комплемента. Частота встречаемости аГУС составляет 1-7 на миллион населения. Мутации мембрано-кофакторного протеина выявляют у больных с аГУС примерно в 15% случаев.

Материалы и методы: представлен случай атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с мутацией гена MCP. Девочка с 2002 по 2014 год перенесла 6 эпизодов аГУС с последующим полным восстановлением почечной функции. В возрасте 15 лет после 7-го эпизода у ребенка сохранялось повышение уровня креатинина до 200 мкмоль/л и повышение ЛДГ до 360 ЕД/л при норме до 225 ЕД/л. В клинике НИИ Педиатрии НЦЗД была выполнена нефробиопсия, подтвердившая наличие тромботической микроангиопатии (ТМА), проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения генов *CFH*, *CFI*, *CFB*, *MCP* и *THBD*. Выявленные мутации и полиморфизмы были подтверждены методом прямого секвенирования. Также за время наблюдения отмечены тромбоцитопения до $90 \times 10^9 / \text{л}$, нарастание креатинина сыворотки до 378 мкмоль/л. Девочке начата специфическая терапия экулизумабом.

Результаты: была выявлена гомозиготная мутация гена MCP с.307C>T и гомозиготный полиморфизм гена *CFH* с.2808G>T. На фоне терапии экулизумабом получено значительное улучшение функции почек (по уровню клубочковой фильтрации).

Адрес для переписки: Петр Владимирович Ананьин
E-mail: ananin.pv@gmail.com

Abstract

Introduction: atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare, life-threatening disease, associated with uncontrolled activation of complement system. Frequency of aHUS in population is 1-7 cases per million. Mutations of membrane cofactor protein (MCP) were found in patients with aHUS in 15% of cases.

Materials and methods: we present a case of atypical hemolytic uremic syndrome, associated with homozygous mutation of MCP gene. A girl had 6 episodes of aHUS from 2002 till 2014, and had a complete recovery of kidney function. When she was 15 year old, 7th episode has happened and she had prolonged elevation of serum creatinine level (200 $\mu\text{M}/\text{l}$) and LDH (360 U/l; upper limit 225 U/l) after it. In our hospital, we performed kidney biopsy, confirmed thrombotic microangiopathy, and used next-generation sequencing of CFH, CFI, CFB, MCP and THBD genes. All mutations and polymorphisms were confirmed with direct sequencing. During observation, we found thrombocytopenia $90 \times 10^9/\text{l}$ and elevation of creatinine level up to 378 μM . Specific treatment with eculizumab was started.

Results: homozygous mutation of MCP gene c.307C>T and homozygous polymorphism of CFH gene c.2808G>T were found in a patient with aHUS. A recovery of kidney function was achieved on eculizumab therapy.

Key words: case report, atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS, mutation, membrane cofactor protein, MCP, eculizumab

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) относится к группе орфанных заболеваний и представляет собой ТМА с преимущественным поражением почек, опосредованную неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента с последующим повреждением эндотелия.

Общепризнанного определения аГУС не существует. Одно из имеющихся гласит, что аГУС это ГУС без сопутствующей болезни [13]. Под сопутствующей болезнью понимают гемоколит, вызванный STEC-инфекцией, пневмококковую пневмонию, системную красную волчанку, тромбоцитическую тромбоцитопеническую пурпуру, наследственные нарушения обмена кобаламина, патогенное воздействие лекарств и другие патологические состояния, способные вызвать ТМА. В более узком и традиционном понимании аГУС – это ГУС, опосредованный дисфункцией системы регуляции комплемента с неконтролируемой активацией его альтернативного пути [2, 14].

Атипичный вариант составляет 5-10% от всех случаев ГУС у детей и в основном является следствием нарушения регуляции системы комплемента. По данным различных исследований распространенность аГУС колеблется от 1 до 7 случаев на миллион населения [13, 16].

Патогенез аГУС

При нормальной регуляции активация комплемента специфически направлена на поверхность микроба, однако подавляется на поверхности клеток хозяина. При активации комплемента образуется конвертаза C3bBb, которая приводит к превращению C3 в C3b. В результате происходит отложение C3b на поверхности микробов (опсонизация) и формирование мембраноатакующего комплекса

(МАК или C5b9). На поверхности клеток хозяина этот процесс строго контролируется белками-регуляторами, к которым относятся: комплементарный фактор H (CFH), фактор I (CFI) и CD46 или MCP (мембранный кофакторный протеин, не циркулирующий протеин, закрепленный на поверхности клеток). Мутации этих белков приводят к утрате защиты эндотелиальных клеток от повреждения конечными продуктами активации альтернативного пути комплемента. Иными словами, нарушается процесс подавления избыточной активности системы комплемента, что приводит к реализации повреждающего действия конечных продуктов его альтернативного пути на клетки эндотелия с развитием ТМА [2, 4, 16]. аГУС ассоциируется с мутациями CFH у 20-25% пациентов, MCP у $\approx 15\%$ и CFI у $\approx 10\%$. Мутации фактора В (CFB) встречаются крайне редко (1%), в то время как мутации C3 фракции комплемента встречаются у 10% пациентов. Редкими являются мутации гена тромбомодулина (THBD). Приблизительно 10% детей имеют сочетанные мутации. В дополнение, 10% детей имеют приобретенный функциональный дефицит CFH в связи с наличием анти-CFH антител. Только 30% аГУС сегодня не находят должного объяснения с позиций молекулярной генетики [8, 9].

Диагностика аГУС

Для постановки этого диагноза у ребенка должны быть исключены прочие причины развития ТМА, в первую очередь – типичный ГУС (SCTEC-ГУС), ассоциированный с шига-токсин продуцирующей *E. Coli*. В ряде случаев в дебюте аГУС также отмечается диарея, поэтому необходимо своевременное исключение STEC-инфекции, равно как и инфекции *Streptococcus pneumoniae* [1, 2]. Помимо этого, следует исключить системные заболевания соединительной ткани. Особое внимание следует уделить исключе-

нию тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). В качестве диагностического маркера ТТП выступает активность фактора ADAMTS 13, ответственного за инактивацию путем расщепления (cleavage, англ.) фактора Виллебранда, снижение ADAMTS 13 (менее 10% от нормы) может приводить к развитию тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Также необходимо исследование уровня антител к фактору Н комплемента, повышение которых может свидетельствовать о наличии антитело-опосредованной формы аГУС [7]. Молекулярно-генетический анализ генов, регулирующих систему комплемента, требует значительного времени и получение его результатов в острой фазе заболевания практически нереально. Вместе с тем, он крайне желателен в процессе наблюдения за больными для определения стратегии их долгосрочной терапии и определения прогнозов [3, 13].

Некоторые инфекции (верхних дыхательных путей, гастроэнтериты) могут служить триггером первого эпизода и рецидивов аГУС, независимо от генетического варианта, у 2/3 пациентов. Диарея является триггером аГУС у 1/3 пациентов, что иногда затрудняет дифференциацию с типичным ГУС [2, 13].

Прогноз

В целом прогноз аГУС неблагоприятный. Смертность в острой стадии составляет 5-10%. Приблизительно у 50% пациентов развивается терминальная ХПН, чаще в течение 1 года от начала манифестации. Экстраренальные проявления, чаще поражение ЦНС (судороги, кома, ишемические очаги на МРТ) отмечаются не менее чем у 20% пациентов. Наиболее благоприятный прогноз отмечается при наличии *MCP* мутации, наиболее неблагоприятный – при *CFH* и сочетанных мутациях. Описаны случаи развития аГУС не только при наличии мутаций *CFH*, но и при наличии некоторых полиморфизмов в данном гене [10]. У больных с анти-*CFH* антителами в случае раннего лечения плазмаобменами заболевание имеет благоприятное течение [13, 14]. Рецидивы аГУС отмечаются при всех вариантах, чаще у пациентов с мутацией *MCP*. В большинстве этих случаев функция почек полностью восстанавливается, хотя описаны и случаи неблагоприятного течения заболевания с мутациями *MCP*. Промежуток времени между рецидивами может колебаться от нескольких недель до многих лет [15].

Терапия

Плазмаотерапия долгое время оставалась первой линией терапии. Тем не менее, по данным ретроспективных исследований, ее применение, несмотря на краткосрочный эффект не предотвращает развитие терминальной ХПН. Свежзамороженная плаз-

ма (СЗП) является источником нормальных *CFH*, *CFI*, *C3* и *CFB*. С помощью плазмаобменов удаляются мутантные *CFH*, *CFI*, *C3*, *CFB* и анти-*CFH* антитела [2, 11, 13]. Плазмаотерапия эффективна в наибольшей степени при мутациях *CFH*. При мутациях *MCP* эффективность плазмаотерапии значительно ниже, так как кодируемый белок экспрессируется на клеточных мембранах, то есть в твердой фазе, а не в циркуляции.

Терапевтический подход к аГУС был радикально усовершенствован с открытием и внедрением в клиническую практику экулизумаба – гуманизованного моноклонального антитела к *C5*-фракции терминальной стадии каскада комплемента. Экулизумаб предотвращает расщепление *C5*, ведущее к образованию провоспалительного *C5a* и протромботического *C5b-9* компонентов, тем самым устраняя их патогенное действие. К настоящему моменту опубликованы результаты лечения экулизумабом более 189 пациентов с аГУС, и препарат одобрен во многих странах, в том числе и в России [3, 5, 7, 13]. С учетом единичных сообщений о риске развития менингококкового менингита на фоне применения экулизумаба рекомендуется предварительная вакцинация и/или профилактическое применение антибиотиков.

Несмотря на патогенетическую обоснованность пожизненной терапии у носителей мутаций генов системы комплемента, длительность терапии экулизумабом остается предметом дискуссий. В единичном сообщении об отмене экулизумаба у 10 взрослых больных у троих отмечены рецидивы ТМА с прогрессирующим снижением почечной функции [6].

Среди детей с потребностью в трансплантации почки, возникшей в исходе перенесенного ГУС, доля больных с атипичным вариантом может достигать половины.

Риск возврата аГУС сразу после трансплантации чрезвычайно высок у пациентов с мутациями *CFH* (~80%), *CFI* и *C3* (>50%). Трансплантация проведена всего 3 пациентам с мутацией *CFB*, все потеряли почки в результате возвратного аГУС. Поскольку трансплантированная почка не содержит мутированного *MCP* белка, вероятность возврата аГУС при этих мутациях очень мала. Большинство больных при возврате аГУС теряют почки менее, чем через 1 год.

Поскольку *CFH*, также как и *CFI*, *CFB* и *C3* синтезируются в печени, комбинированную трансплантацию печени и почки, либо изолированную трансплантацию печени в случае сохранной функции почек можно рассматривать как вариант терапии. Однако предварительные результаты показали, что данный метод уступает по эффективности применению экулизумаба [17].

Клинический пример:

Девочка Я. 15 лет поступила в клинику НИИ Педиатрии «НЦЗД» в связи со снижением функции почек, ар-

териальной гипертензией, плохо поддающейся коррекции, гиперидратацией (отеки лица, голеней, стоп).

До возраста 3-х лет девочка росла и развивалась по возрасту. В 2002 г. (3 года) развился первый эпизод потемнения мочи, олигурии. Во время госпитализации по месту жительства констатирована острая почечная недостаточность, сопровождавшаяся анемией, тромбоцитопенией, протеинурией, артериальной гипертензией. В составе комплексной терапии получила заместительную почечную терапию (гемодиализ) в остром периоде, плазмотерапию (трансфузии СЗП, плазмаферез), стероидную терапию, назначенную, вероятно, из-за значимой протеинурии. На фоне проводимого лечения получено полное восстановление почечных функций.

В дальнейшем в течение 13-и лет отмечалось еще 6 подобных эпизодов. Рецидивам предшествовали инфекции верхних дыхательных путей, отравление газом (?), стрептодермия, эмоциональные нагрузки.

После первого рецидива (2003 год) выполнена нефробиопсия (картина соответствовала последствиям ГУС, более подробных сведений нет). Во время нескольких рецидивов тяжесть почечного повреждения требовала проведения заместительной почечной терапии (4 эпизода потребовали проведения гемодиализа). Во время эпизодов тромботической микроангиопатии получала прежнюю терапию: плазмаферез, гемодиализ, преднизолон. На фоне терапии достигался положительный эффект с прекращением гемодиализа и полным восстановлением почечной функции по клубочковой фильтрации. Максимальная длительность диализа 7 суток. В 2013 году во время очередного рецидива (пятого) взяты образцы крови для исследования активности металлопротеиназы ADAMTS13 (активность 100%) и определение антител к фактору комплемента H (АТ к CFH 37%).

Шестой рецидив – в 2014 году, за 3 месяца до поступления в отделение нефрологии НЦЗД. На фоне эмоционального срыва у девочки появились лихорадка, олигурия, жалобы на тошноту, рвоту. Госпитализирована по месту жительства. Отмечалось прогрессирующее нарастание креатинина, анемии, тромбоцитопении, также у девочки наблюдалась плохо поддающаяся терапии артериальная гипертензия с подъемами систолического АД до 160 мм рт.ст. на фоне терапии биспрололом, лозартаном, нифедипином. Получала стероидную терапию, трансфузии свежесмороженной плазмы (СЗП), эритроцитарной массы, плазмаферез, гемодиализ. На фоне терапии получен частичный положительный результат: прекращен гемодиализ, однако гиперазотемия сохранялась (креатинин сыворотки до 200 мкмоль/л), также сохранялась тромбоцитопения, до 130×10^9 , девочка продолжала получать плазмотерапию (инфузии СЗП). Поступила в клинику НЦЗД 28.08.2014 в возрасте 15 лет. При осмотре у девочки отмечалась петехиальная сыпь, множественные экхимозы в местах венопункций, отечность лица, голеней, стоп, расширение перкуторных границ сердца влево, брадикардия до 50 ударов в минуту, артериальная гипертензия 120-135/100 мм рт.ст.

с подъемами АД до 165/110 мм рт.ст., купированные нифедипином 10 мг. Диурез при поступлении 850 мл/сутки.

При проведении УЗП выявлена свободная жидкость в плевральной полости и в перикарде, умеренное расширение полостей сердца и магистральных сосудов, ослабление почечного кровотока, отсутствие дифференцировки слоев паренхимы почек.

По данным лабораторных исследований имело место повышение уровня креатинина сыворотки до 200 мкмоль/л, умеренная тромбоцитопения (137×10^9 /л), протеинурия 5 г/л (по тест-полоске) и умеренное повышение уровня АДГ до 360 ЕД/л (референсные значения 91-225 ЕД/л), при отсутствии анемии (гемоглобин 116 г/л).

С 31.08.14 у девочки вновь отмечалось ухудшение состояния: многократная рвота на фоне интоксикации, лихорадки до 39,3 С. Удален центральный катетер, начата антибактериальная терапия (цефтриаксон 1000 мг/сутки). На фоне терапии достигнут положительный эффект. По данным лабораторных исследований у девочки в данный период отмечалось усугубление тромбоцитопении (до 90×10^9 /л) и нарастание креатинина до 378 мкмоль/л. Учитывая ухудшение состояния, проводилась плазмотерапия (СЗП 325 мл №3) с положительным эффектом в отношении тромбоцитопении (144×10^9 /л) и гиперазотемии (креатинин сыворотки от 03.09.14 – 289 мкмоль/л).

02.09.2014 выполнена повторная нефробиопсия. В препарате 8 клубочков, в 4 из них просвет капиллярных петель практически отсутствует из-за набухания и пролиферацией эндотелиальных клеток. Стенки капиллярных петель утолщены, имеются единичные двойные контуры (Рис. 1). В большинстве из оставшихся клубочков отмечается ишемия капиллярных петель различной выраженности. В 2 клубочках определяются участки солидификации капиллярных петель с образова-

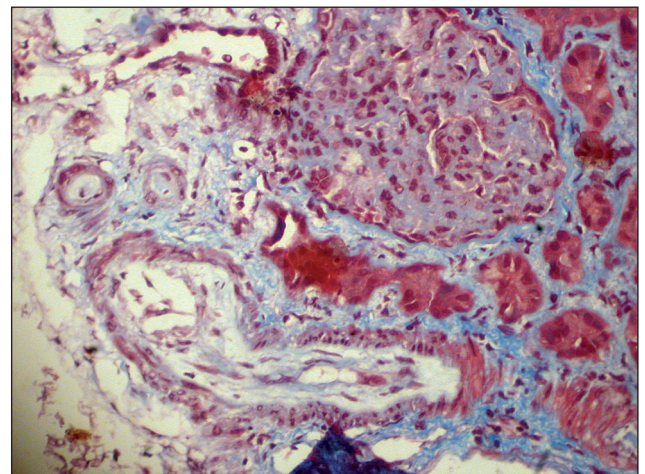


Рис. 1. Клубочек с набуханием и пролиферацией эндотелиальных клеток. Артерия малого калибра с выраженным сужением просвета за счет расширения субэндотелиального пространства и мукоидного набухания интимы. (Окраска по Массону $\times 100$)

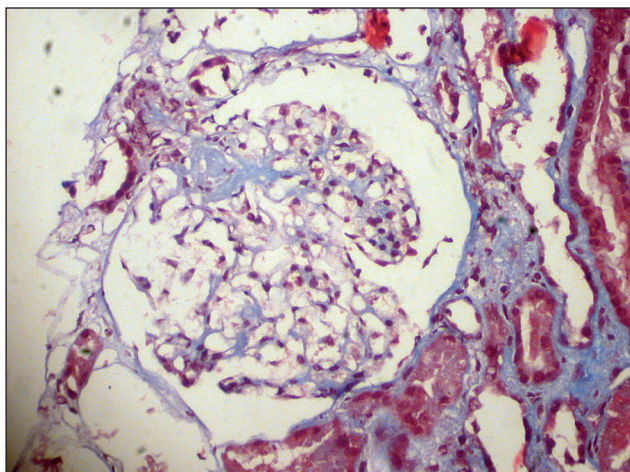


Рис. 2. Организованный тромб в просвете приносящей артериолы (Окраска по Массону $\times 100$)

нием сращения с капсулой Боумена. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 30-40% площади паренхимы. Неспецифическая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками в зонах склероза. Артерии — одна артерия малого калибра, просвет которой резко сужен за счет расширения субэндотелиального пространства и мукоидного набухания интимы. Артериолы — мукоидное набухание интимы. В просвете одной приносящей артериолы определяется организованный тромб (Рис. 2).

Таким образом, были выявлены признаки ТМА (утолщение капиллярных стенок, тромб в артериоле, отсутствие свечения при иммунофлюоресценции).

Учитывая наличие у девочки рецидивирующей тромботической микроангиопатии, поставлен диагноз атипичный гемолитико-уремический синдром.

Взят образец крови для молекулярно-генетического исследования генов, регулирующих систему комплемента.

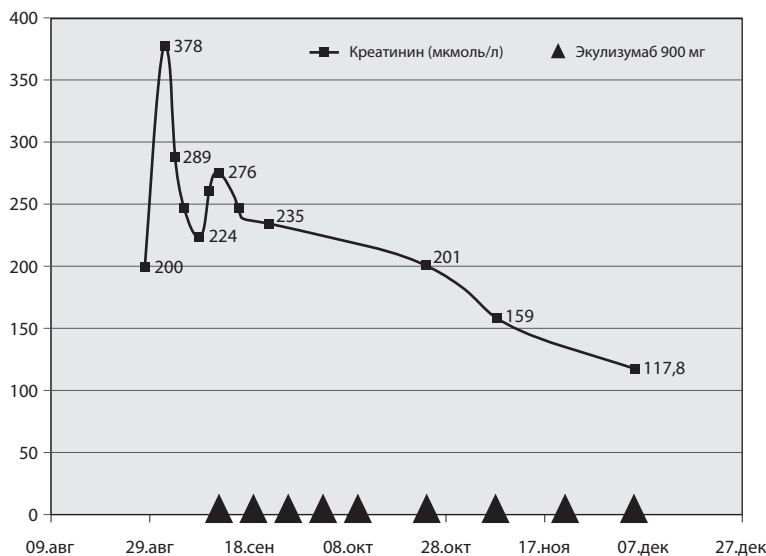


Рис. 3. Динамика концентрации креатинина сыворотки крови на фоне терапии экулизумабом

Методом секвенирования нового поколения исследованы гены CFH, CFI, CFB, MCP (CD46) и THBD. У девочки выявлена миссенс-мутация с.307C>T в гене MCP в гомозиготном состоянии, описанная ранее у больных с aГУС [12] и полиморфизм с.2808G>T в гене CFH в гомозиготном состоянии, также описанный у больных с aГУС [11].

Учитывая признаки активной ТМА, ребенку начата специфическая биологическая терапия препаратом anti-C5a экулизумабом до получения результатов молекулярно-генетического исследования. В отделении проведены первые 2 инфузии фазы индукции в дозе 900 мг (12.09 и 19.09.14 г., соответственно). В соответствии с инструкцией к препарату, перед началом биологической терапии девочка была вакцинирована против менингококковой и пневмококковой инфекции, а также был проведен профилактический курс амоксициллином/клавуланатом с учетом предшествовавших инфекционных осложнений. По данным лабораторных исследований, после первых двух введений экулизумаба имела место положительная динамика в отношении маркеров активности ТМА (уровень АДГ 266 ЕД/л, тромбоцитов 178×10^9). Артериальная гипертензия скомпенсирована на фоне сочетанного приема лозартана 100 мг/сутки, бисопролола 3,75 мг/сутки, амлодипина 7,5 мг/сутки и индапамида 2,5 мг/сутки. На фоне терапии купировался отечный синдром и геморрагический синдром (не зафиксировано появление новой петехиальной сыпи).

Дальнейшая терапия экулизумабом проводится по месту жительства: 2 введения по 900 мг на 3 и 4 неделе, затем по 1200 мг раз в 2 недели. Выявление у девочки ранее описанного как ассоциированного с aГУС полиморфизма в гене CFH, с нашей точки зрения, явилось дополнительным аргументом в пользу применения терапии экулизумабом.

За 3 месяца на фоне терапии экулизумабом рецидивов не было. Отмечалось прогрессивное снижение уровня креатинина крови. По состоянию на середину сентября 2015 года уровень креатинина 113 мкмоль/л, гемоглобин 108 г/л, тромбоциты 240×10^9 /л (Рис. 3). Признаков активности тромботической микроангиопатии на фоне лечения нет: отсутствует тромбоцитопения, анемия, уровень АДГ в рамках референсных значений. Самочувствие девочки удовлетворительное. Из клинических проявлений сохраняется только артериальная гипертензия, получает терапию лозартаном 100 мг/сутки и индапамидом 2,5 мг/сутки.

Обсуждение

Проблема диагностики и лечения aГУС является одной из наиболее обсуждаемых в нефрологическом сообществе. Наиболее сложными вопросами считаются верификация диагноза,

затрудненная зачастую отсутствием должного исключения в дебюте болезни иных причин ТМА, таких как STEC-ГУС, ТПП, системная красная волчанка и другие.

Усугубляет ситуацию отсутствие доступности молекулярно-генетических исследований во многих регионах, равно как и полнообъемных морфологических исследований. Все это приводит к запоздалой постановке диагноза и начала специфической терапии либо к неправильному диагнозу. Учитывая крайне высокую стоимость лечения экулизумабом, не вызывает сомнений необходимость дальнейшего совершенствования диагностики с применением всех упомянутых методов. Особую важность проведения молекулярно-генетического исследования имеет в отношении выработки пред- и посттрансплантационной стратегии применения экулизумаба, учитывая зависимость частоты возврата ТМА от типа мутации.

Приведенный клинический пример демонстрирует характерное течение аГУС для пациентов с мутациями гена *MCP*, выражающееся в частом рецидивировании болезни. Данные молекулярно-генетического исследования выявили мутацию гена *MCP*, тип которой согласуется с клиническим вариантом заболевания. Выявленный нами полиморфизм гена *CFH*, описанный у больных с аГУС, может влиять на течение болезни, обуславливая его большую тяжесть. Анализ проводившейся ранее терапии позволяет поставить под сомнение целесообразность стероидов и плазматерапии, поскольку именно при мутациях гена *MCP* их эффективность не подтверждена. Вместе с тем, сочетание с наличием полиморфизма *CFH* послужило дополнительным аргументом в пользу инициации и продолжения терапии экулизумабом в данном клиническом примере. На фоне патогенетической терапии экулизумабом мы отметили улучшение почечной функции по клубочковой фильтрации и отсутствие рецидивов ТМА с улучшением качества жизни в течение полутора лет к настоящему моменту.

Поддержано грантом Российского Научного фонда № 14-15-00994.

Литература

1. Каган М.Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией (Обзор литературы) *Нефрология и диализ*. 2013. 15(2): 116-119.
2. Аура Ш. Гемолитико-уремический синдром. В кн: *Детская нефрология. Практическое руководство*. Под ред. Э.Лойманна, А.Н.Цыгина и А.А.Саркисяна. М.: Литтерра, 2010: 400 с.
3. Резолюция экспертного совета по оптимизации подходов к терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома по итогам заседания 18 апреля 2014 года, г. Москва *Нефрология и диализ*. 2014. 16(2): 304-306.

4. Шпикалова И.Ю., Паникратенко Т.Е., Эмирова Х.М. и др. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2014. 16(3): 328-338.

5. Цыгин А.Н., Ващурина Т.В., Маргуева Т.В., и др. Федеральные рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2015. 12 (4): 447-455.

6. *Ardissino G., Testa S., Possenti I., et al.* Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis*. 2014. Oct. 64(4): 633-7.

7. *Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M, et al.* Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis*. 2012. 59: 707-10.

8. *Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D. et al.* Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009. 24: 687-696.

9. *Bresin E, Daina E, Noris M, et al.* Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006. 1: 88-99

10. *Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S, et al.* Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet*. 2003 Dec 15. 12(24): 3385-95.

11. *Davin JC, Strain L, Goodship TH.* Plasma therapy in atypical haemolytic uremic syndrome: lessons from a family with a factor H mutation. *Pediatr Nephrol*. 2008. 23: 1517-21.

12. *Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, et al.* Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet*. 2005. Apr 15. 14(8): 1107.

13. *Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al.* An international consensus approach to the management of atypical haemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2015. Published online. 11 April 2015.

14. *Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al.* Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. 5:1844-59.

15. *Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al.* Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. 5(10): 1844-59.

16. *Noris M, Remuzzi G.* Atypical-hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009. 361: 1676-87.

17. *Saland JM, Emre SH, Schneider BL, et al.* Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. *Am J Transplant*. 2006. 6: 1948-52.

Дата получения статьи: 26.11.2015

Дата принятия к печати: 19.07.2016