

ИШЕМИЧЕСКИЙ КОЛИТ НА ФОНЕ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА (клиническое наблюдение)

Озерова О.С., Полторыхина Е.А., Варданян А.В., Майновская О.А.,
Веселов В.В., Чернышов С.В.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия
(директор – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор Ю.А. Шелыгин)

В литературе описано две разновидности гемолитико-уремического синдрома – типичный (постдиарейный), ассоциированный с E.Coli (штамм 0157:H7), а также Shigella dysenteriae I типа и т.д., а также атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), обусловленный гиперактивацией альтернативного пути системы комплемента, относящийся к наследственным орфанным заболеваниям. аГУС характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, поражением почек, головного мозга, желудочно-кишечного тракта, легких, сердца. В литературе обнаружено описание лишь одной пациентки с поражением желудочно-кишечного тракта в форме ишемического колита, в связи с чем представляет интерес еще одно клиническое наблюдение.

**[Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром,
тромботическая микроангиопатия, ишемический колит, внепочечные проявления]**

.....
Для цитирования: Озерова О.С., Полторыхина Е.А., Варданян А.В., Майновская О.А., Веселов В.В., Чернышов С.В. Ишемический колит на фоне атипичного гемолитико-уремического синдрома (клиническое наблюдение). Колопроктология. 2019; т. 18, №2 (68), с. 82-89.
.....

ISCHEMIC COLITIS IN AN ADULT PATIENT WITH ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME (case report)

Ozerova O.S., Poltorykhina E.A., Vardanyan A.V., Maynovskaya O.A., Veselov V.V., Chernyshov S.V.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare life-threatening condition caused by uncontrolled complement activation due to mutations in the alternative pathway of complement components. aHUS is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, acute renal failure and affecting multiple organ systems. Extra-renal manifestations of aHUS take place in 20% of patients including involvement of the central nervous system, cardiovascular system, lungs, skin and gastrointestinal tract. This case report describes a severe course of atypical hemolytic uremic syndrome in a 21-year-old female, developed ischemic colitis.

[Keywords: atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, ischemic colitis, extrarenal manifestations, case report]

.....
For citation: Ozerova O.S., Poltorykhina E.A., Vardanyan A.V., Maynovskaya O.A., Veselov V.V., Chernyshov S.V. Ischemic colitis in an adult patient with atypical hemolytic uremic syndrome. Koloproktologia. 2019; v. 18, №2 (68), pp. 82-89.
.....

Адрес для переписки: Озерова О.С., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адия, д. 2, Москва, 123423;
e-mail: info@gnck.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) впервые был описан Gasser C. et al. в 1995 г. и характеризуется триадой симптомов: тромбоцитопения, гемолитическая анемия и острая почечная недостаточность [1]. Перечисленные признаки являются составляющими тромботической микроангиопатии (ТМА), характеризующейся генерализованной окклюзией сосудов микроциркуляторного русла [2]. Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемией (механический гемолиз), лихорадкой и поражением

различных органов, главным образом, почек и ЦНС, а также желудочно-кишечного тракта, легких, сердца [3,4]. Типичный ГУС (пост-диарейный) ассоциирован с шига-токсин-продуцирующей E.Coli (STEC) (штамм 0157:H7 и другие), а также Shigelladysenteriae I типа и встречается в 85-95% случаев у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет [5,6]. Заболеваемость в мире колеблется от 0,2 до 8:100 000 населения [3]. Около 5% всех случаев ГУС у детей связаны с патогенным действием Streptococcus pneumoniae, продуцирующим нейраминидазу. Ежегодная заболеваемость составляет примерно 0,06 на 100 000 детей до 18 лет [7].

Атипичный гемолитико-уремический (аГУС, комплемент-ГУС) относится к орфанным заболеваниям и составляет 5-10% в структуре ГУС [8]. Министерством Здравоохранения Российской Федерации аГУС включен в перечень редких (орфанных) заболеваний (группа: Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, код МКБ D 59.3). В настоящее время в России с диагнозом аГУС официально зарегистрирован 121 взрослый и 287 детей. По данным Европейского ресурса орфанных заболеваний (Orphanet), распространенность аГУС составляет 1-9 случаев на 1 млн. В США заболеваемость аГУС составляет 2 чел. на 1 млн. [9].

В основе данного синдрома лежит дисрегуляция системы комплемента, ведущая к гиперактивации его альтернативного пути. Согласно данным различных регистров, более чем у 1000 пациентов с аГУС были выявлены аномалии системы комплемента [10-19]. Заболевание может носить как семейный (20%), так и спорадический характер (80%) [10,11]. Тип наследования при семейном аГУС – аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный. Большинство мутаций являются гетерозиготными. В связи с неполной пенетрантностью аГУС, приблизительно у 50% членов семьи, несущих мутацию, заболевание не манифестирует до 45 лет [7,12,20]. На сегодняшний день известны мутации в следующих генах регуляторных белков и системы комплемента, играющие роль в патогенезе заболевания: комплементарный фактор H (CFH) – 20-30%, сериновая протеаза плазмы (CFI) – 4-10%, мембранный кофакторный протеин (MCP или CD46) – 5-15%, тромбомодулин (TNFD, эндотелиальный гликопротеин) – 3-5%, а также фактор В (CFB) – 1-4%, C3 – 2-10% и анти- CFH антитела – 6%. [10-12,17-20]. Все идентифицированные мутации в генах приводят к избыточной продукции C3-конвертазы, что в конечном счёте опосредует повреждение клеток эндотелия с развитием ТМА. В 12% случаев у пациентов с аГУС выявляются различные комбинации мутаций [11,17-19]. Тем не менее, у 30% пациентов этиология остается неизвестной [19].

Манифестация аГУС в детском возрасте наблюдается в 40% случаев с одинаковой частотой у мальчиков и девочек, в то время как у взрослых дебют заболевания отмечается в 60% случаев и превалирует у пациентов женского пола [10-13]. В 80% случаев заболевание начинается внезапно, как правило, после действия провоцирующих факторов, таких как, инфекции верхних дыхательных путей, вирусный гастроэнтерит, беременность, реже – ветряная оспа, вирус гриппа H1N1 [21-25]. В лабораторных анализах выявляется анемия, тромбоцитопения, повышение значений креатинина. Однако в 20% случаев отмечается постепенное начало с субклинической анемией, колебаниями

тромбоцитопении. При постановке диагноза почечная функция остается сохранной [7,19]. Внепочечные проявления заболевания встречаются у 20% пациентов. Наиболее часто (10%) вовлекается центральная нервная система, в 3% случаев наблюдается кардиологическая симптоматика. Также описаны случаи поражения периферических сосудов, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта (панкреатит, гепатоцеллюлярная недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение) [7,26-28]. Fidan K. et al. сообщили, что, согласно Турецкому национальному регистру на 2018 г., вовлечение желудочно-кишечного тракта наблюдалось в 20 (12%) случаях и проявлялось болью в эпигастриальной области, рвотой, повышением трансаминаз, кровотечением, панкреатитом, инвагинацией, холелитиазом [29]. Johnson S. et al. по проведенному анализу данных Европейской педиатрической исследовательской группы по гемолитико-уремическому синдрому, у 72 пациентов с аГУС выявили схожие результаты. Поражение ЖКТ было зарегистрировано в 8,5% наблюдений с клинической картиной перфорации тонкой кишки, панкреатита, абдоминального болевого синдрома, холелитиаза, лабораторно выявляли повышение трансаминаз [30]. Диагностика аГУС представляет значительные трудности в связи с вариабельностью течения заболевания и разнообразием симптомов. Критериями постановки диагноза служат: наличие Кумбс-негативной гемолитической анемии (исключение аутоиммунного характера анемии), тромбоцитопении, острого почечного повреждения, отрицательный анализ на наличие Шига-токсина E.Coli, S.pneumoniae, нормальные показатели металлопротеиназы ADAMTS13 (не менее 5% от нормы), что позволяет проводить дифференциальную диагностику с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП). Необходимо исключить аутоиммунные заболевания (системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром, склеродермию), а также другие вторичные ТМА [2,3].

Основным методом лечения пациентов с аГУС до 2010 г. являлась плазматерапия [19]. В настоящее время терапией первой линии является препарат Экулизумаб, представляющий собой антитело к C5 фракции комплемента, блокирующее активацию терминального пути комплемента. До начала терапии Экулизумабом необходимо проводить вакцинацию пациентов против *Neisseria meningitidis*, так как побочным эффектом препарата является повышенный риск развития менингококкового менингита [31].

В зарубежных публикациях найден лишь один случай описания поражения желудочно-кишечного тракта в форме ишемического колита на фоне атипичного гемолитико-уремического синдрома, в связи с чем представление данного клинического наблюдения, на наш взгляд, является актуальным.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Х., 21 года, поступила в клинику в июле 2018 года с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение, стул до 8 раз в сутки с примесью крови, боли в животе, лихорадку. Из анамнеза известно, что заболела остро, неделю назад, когда появились резкие боли в животе после приема кофейно-содержащего напитка, к которым позже присоединилась слабость, многократный жидкий стул без примеси крови. Была госпитализирована в инфекционную больницу. По данным проведенной колоноскопии нельзя было исключить псевдомембранозный колит, тяжелую атаку язвенного колита, в связи с чем пациентка была переведена в нашу клинику. По данным физикального исследования, общее состояние расценивалось как крайне тяжелое, сознание нарушено не было, отмечалась адинамия, бледность кожных покровов, субфебрильная температура, одышка, ЧДД – 21 в минуту, тахикардия (ЧСС – 100 ударов в минуту), снижение артериального давления до 90/60 мм рт.ст. Обращало на себя внимание резкое вздутие живота при отсутствии перитонеальных симптомов, в связи с чем пациентке проведена экстренная колоноскопия без подготовки кишки, при которой просвет слепой, восходящей кишки расширен до 8-10 см, слизистая оболочка бледно-розового цвета, сосудистый рисунок четкий. Просвет поперечной ободочной кишки резко сужен за счет отека, на стенках кишки определяется трудноотмываемый налет слизи и большое количество фибрина, сосудистый рисунок полностью отсутствует. Слизистая оболочка в виде «вареного мяса», рыхлая, синюшного цвета, спонтанная и контактная кровоточивость отсутствуют. Просвет кишки, начиная с левого изгиба

и до дистальной трети сигмовидной кишки, расширен до 8-9 см, слизистая оболочка отечна, гиперемизована, сосудистый рисунок не прослеживается. На слизистой оболочке определяются участки неправильной формы, протяженностью 1,0-1,5 см синюшного цвета, с налетом фибрина и без сосудистого рисунка. Слизистая оболочка дистальной трети сигмовидной и прямой кишки бледно-розового цвета, сосудистый рисунок четкий (Рис. 1).

На основании физикального исследования, лабораторных данных (анемия – Hb – 76,0 г/л, тромбоцитопения – $65,0 \times 10^9/\text{л}$), интоксикационного синдрома, а также по результатам колоноскопии, нельзя было исключить наличие признаков острой атаки колита неясного генеза, а также ишемического колита с поражением поперечной ободочной, нисходящей и сигмовидной кишок. Учитывая развитие токсической дилатации толстой кишки, больная была в экстренном порядке оперирована. Интраоперационно: ободочная кишка от правого изгиба до проксимальной трети сигмовидной кишки расширена до 6 см, отечна, на серозной оболочке – инъецированные сосуды. Брыжейка ободочной кишки отечна. Прилежащие к измененным отделам толстой кишки ткани отечны, диффузно кровоточивы. Кишечная стенка на уровне правых отделов ободочной кишки, дистальной трети сигмовидной кишки интактна (Рис. 2). В связи с тяжелым состоянием больной, высоким риском развития гнойно-воспалительных осложнений, а также дальнейшего распространения патологического процесса на прилежащие неизмененные отделы кишки, была выполнена субтотальная колэктомия с формированием асцендостомы и сигмостомы.

На 1-е сутки после операции определялось снижение темпа диуреза, в клиническом анализе мочи – протеинурия (белок – 5,00 г/л). На 2-е сутки, несмо-

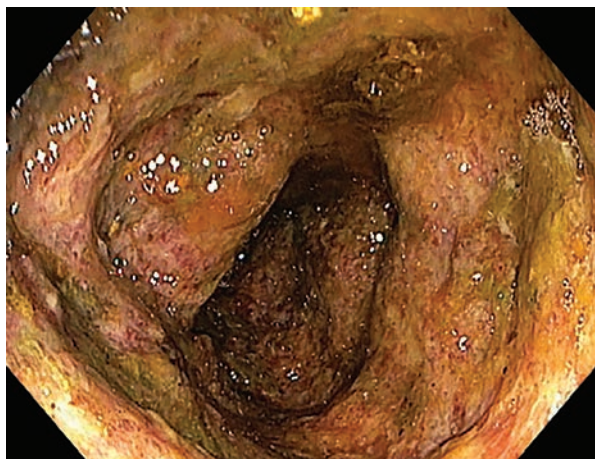


Рисунок 1. Эндофото поперечной ободочной кишки: резко отечная, синюшного цвета слизистая оболочка с массивными наложениями фибрина

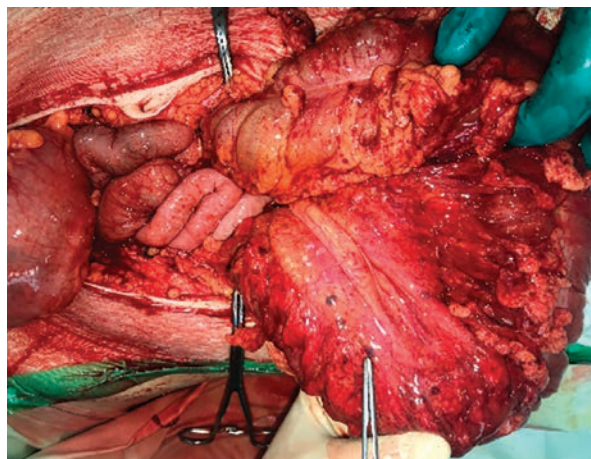


Рисунок 2. Интраоперационная фотография: Ободочная кишка расширена до 6 см, стенка и ее брыжейка отечны, с инъецированными сосудами, отмечается диффузная кровоточивость тканей

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей

Основные показатели	Hb	Ht	PLT	TP	ALB	BUN	CRE	TBIL	ALT	AST	AMY
7-е сутки	84,0	27,1	60,0	45	24	22	386	17,4	19	53	273
9-е сутки	86,0	26,9	58,0	45	19	42	493	17	10	32	245
5-я неделя	60	17	191	5	29	4,4	83	10,2	77	41	122
6-я неделя	92	25	228	51,7	31,2	6,7	81	6,6	23,1	21,7	114
8-я неделя	83	23	274	66	35,9	2,4	61,3	6,9	15,9	17,8	78,1

тря на проводимую интенсивную терапию, отмечалось прогрессирование почечной недостаточности (нарастание азотемии – повышение креатинина с 386 мкмоль/л до 510 мкмоль/л, мочевины с 22 ммоль/л до 42 ммоль/л, резкое снижение темпа диуреза, сохранение анемии (Hb – 86,0 г/л), тромбоцитопении ($58,0 \times 10^9/\text{л}$), гипоальбуминемии (ALB – 19,0 г/л), гипонатриемии (Na – 133,0 ммоль/л), в связи с чем пациентка была переведена в отделение реанимации многопрофильного стационара с отделением гемодиализа. При поступлении общее состояние расценивалось как тяжелое, стабильное. По шкале APACHE 17 баллов, SOFA 7 баллов. Температура тела 36,6 °C, ЧДД 20 дыхательных движений в минуту, SpO₂ 100% при дыхании атмосферным воздухом, АД 133/86 мм рт.ст., ЧСС 100 ударов в минуту, ЦВД 90 мм водн.ст. В общем анализе крови лейкоцитоз – $11,1 \times 10^9/\text{л}$, анемия – Hb – 74 г/л, тромбоцитопения – $25 \times 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови – гипопроteinемия – 47,7 г/л, гипоальбуминемия – 23,4 г/л, повышение креатинина – 552 мкмоль/л, АСТ – 62,9 Ед/л, амилазы – 297 Ед/л (Табл. 1).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек – признаки умеренного отека паренхимы почек с усилением контрастности, обнаружены

также двусторонний плеврит, снижение воздушности нижних долей обеих легких. В отделении реанимации проводилась интенсивная терапия: антибиотикотерапия, парентеральное питание, коррекция гипоальбуминемии, плазма/гемотрансфузия, переливание тромбоцитарной массы, антикоагулянтная, противотечная и нейропротективная терапия.

По результатам гистологического исследования операционного препарата отмечали выраженные нарушения микроциркуляции и проницаемости сосудов с резко выраженным отеком стенки кишки, наличием ишемических изменений слизистой (вероятнее всего, вторичного характера), множественных тромбов, преимущественно в мелких сосудах подслизистого слоя, наличие тромбов в части мелких вен (с учетом их строения и давности), что, вероятнее всего, обусловлено нарушениями кровотока в стенке кишки и первичными изменениями сосудов микроциркуляторного русла. Учитывая клиническую картину и морфологические изменения в удаленной кишке, необходимо исключение токсического генеза поражения, включая гемолитико-уремический синдром (Рис. 4, 5а,б).

Пациентка консультирована нефрологом – был поставлен диагноз атипичный гемолитико-уремический



Рисунок 3 (а,б). Макропрепарат резецированной кишки. Слизистая темно-красного цвета с массивными наложениями серовато-зеленых пленок, со сливающимися кровоизлияниями, отечная, складки грубые. Видна четкая граница пораженной и здоровой части кишки. б). Фрагмент большого сальника с умеренно полнокровными сосудами

ский синдром. Пациентке проведен ряд лабораторных исследований для исключения аутоиммунной гемолитической анемии (отрицательная прямая проба Кумбса, шизоциты в мазке крови – 3%), а также для исключения системных аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), отрицательные результаты на кишечные инфекции, а именно E.Coli). После этого было рекомендовано по жизненным показаниям проведение комплемент-блокирующей терапии препаратом Экулизумаб, а также вакцинация против менингококковой инфекции (Менактра 0,5 мл). На 6-е сутки у больной развился инфаркт головного мозга в обеих затылочных долях. На 20-е сутки при попытке проглотить жидкость при сдутой манжете трахеостомической трубки отмечалось поперхивание, поступление жидкости через трубку, была выполнена эзофагогастродуоденоскопия, диагностирован пищеводно-трахеальный свищ, была проведена интубация тонкой кишки. В связи с сохранением трахео-пищеводного свища на 30-е сутки (4 неделя от перевода в многопрофильный стационар) было проведено оперативное вмешательство в объеме цервикотомии, разобщения трахео-пищеводного свища, наложения комбинированной гастростомы, интубации трахеи по бронхоскопу. Послеоперационный период протекал без осложнений, на 6-й неделе прекращена антибиотикотерапия, общее состояние стабилизировалось, и пациентка была переведена в хирургическое отделение. При переводе в отделение наблюдались следующие лабораторные показатели: Hb – 91,0 г/л, тромбоциты – 209×10^9 /л, общий белок – 51,7 г/л, альбумин – 31,2 г/л, мочевины – 5,4 ммоль/л, креатинин – 96 мкмоль/л, общий билирубин – 11,7 мкмоль/л, натрий – 129 ммоль/л. К 8-й неделе пребывания в многопрофильном стационаре, отмечено полное восстановление азотовыделительной функции почек и нормализация гематологических показателей (Диаграмма 1). Пациентка выписана под наблюдение нефролога, хирурга и терапевта по месту жительства с последующим внесением в реестр пациентов с орфанными заболеваниями. В дальнейшем продолжена патогенетическая поддерживающая противорецидивная терапия.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении мы столкнулись не только с редким, угрожающим жизни заболеванием, но и с нестандартным его течением. По литературным данным, диарея в продромальном периоде заболевания является характерным симптомом гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с энтеропатогенными штаммами

кишечной палочки, и встречается в 90-95% случаев [2,3,7]. В нашем наблюдении началу заболевания предшествовала диарея с примесью крови, что привело к затруднениям в постановке диагноза. Манифестация заболевания пришлось на 6-й день, что сопоставимо с литературными данными (2-14 дней) [2,3]. В описанном наблюдении внепочечным проявлением было поражение желудочно-кишечного тракта, что противоречит литературным данным, согласно которым основным внепочечным проявлением является поражение ЦНС [7,26-28].

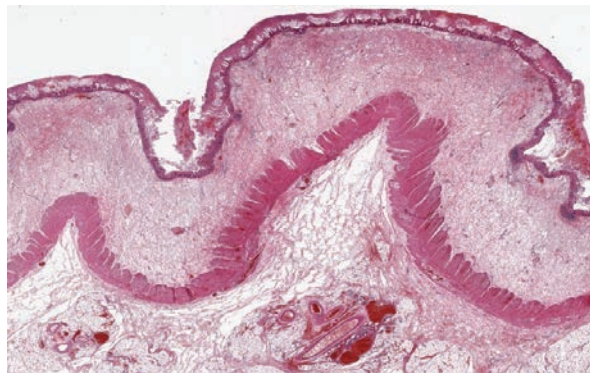


Рисунок 4. Срез кишки. Стенка толстой кишки с выраженным отеком подслизистого слоя, ишемическими изменениями в слизистой с массивными наложениями масс фибрина на поверхности. Ув. $\times 4$, окраска гематоксилином и эозином

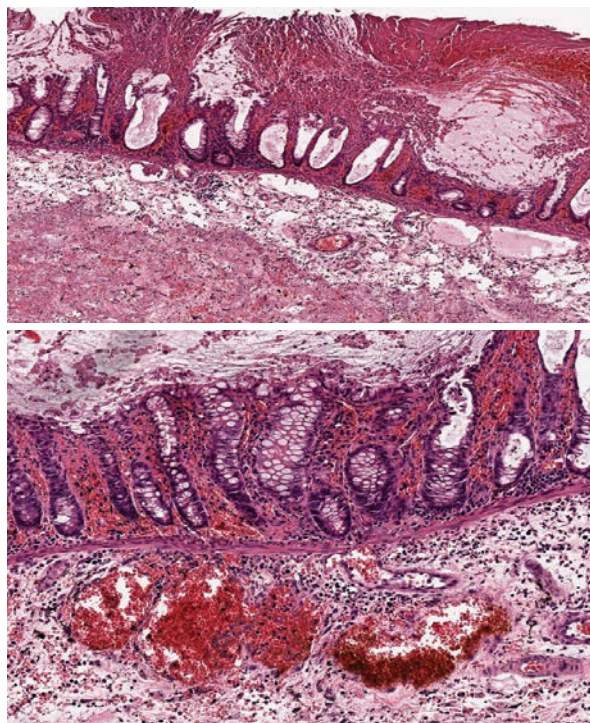
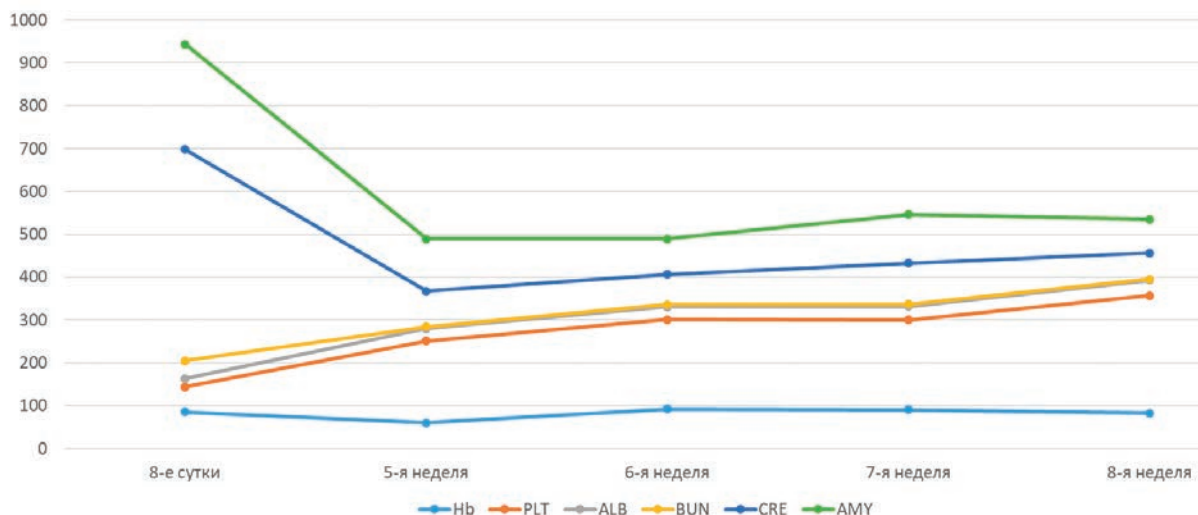


Рисунок 5 (а,б). Проявления микроангиопатии в стенке кишки: диапедезные и очаговые кровоизлияния в слизистой и подслизистом слоях, красные и фибриновые тромбы в мелких сосудах подслизистого слоя. (а – ув. $\times 50$, б – ув. $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином)

Диаграмма 1. Динамика лабораторных показателей до и после начала терапии Экулизумабом

Вовлечение ЖКТ может проявляться панкреатитом, кишечным кровотечением, гепатоцеллюлярной недостаточностью. В литературе мы нашли только один случай течения аГУС у пациентки 50 лет с тяжелым поражением ЦНС и ЖКТ в форме ишемического панколита, что потребовало выполнения тотальной колэктомии (Ohanian M. et al.) [32]. В нашем клиническом наблюдении вторым экстраренальным проявлением стало поражение ЦНС в форме инфаркта головного мозга, манифестировавшееся генерализованным судорожным припадком к концу 2-й недели от начала заболевания. Идентичное поражение ЦНС упоминается в ряде публикаций [29,30,34]. Патогенез поражения ЦНС связан с мультифокальной ТМА, артериальной гипертензией, метаболическими нарушениями, обусловленными почечной недостаточностью (уремия, электролитный дисбаланс) [29,33]. Необходимо также отметить, что своевременное начало патогенетической терапии является ключевым моментом успешного лечения заболевания. По данным литературы, хроническая почечная недостаточность развивается в 50% случаев, а показатели летальности в остром периоде заболевания коле-

блются от 5 до 25% [2,35]. В нашем случае к моменту выписки были полностью купированы явления острого почечного повреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на редкость аГУС, врачи любой специальности в своей клинической практике могут столкнуться с этой тяжелой патологией. В связи с длительностью проведения молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций, в острой фазе заболевания получить результаты практически невозможно. Однако, при наличии у пациента анемии, тромбоцитопении, нарушения почечной функции в совокупности с отрицательными результатами анализов на наличие Шига-токсина *E.Coli* необходимо исключить аГУС, так как незамедлительное начало патогенетической терапии оказывает значительное влияние на успешный исход заболевания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Gasser C, Gautier E, Steck A et al. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 1955; 85 (38-39):905-909.
- Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрическая фармакология.* 2015; №12 (4), с. 447-455.
- Козловская Н.Л., Эмирова Х.М., Панкратенко Т.Е. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению типичного гемолитико-уремического синдрома. *Научное обще-*

ство нефрологов России. 2014.

- Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Гасилина Е.С. и соавт. Мониторинг здоровья детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, как фактор профилактики развития и прогрессии хронической болезни почек. *Педиатрия.* 2011; №90 (3), с. 6-12.
- Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol.* 2013;2(3):56-76.
- Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V. et al. Haemolytic uremic syndrome. *Lancet.* 2017;390:681-696.

7. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Clin N Am*. 2019;66(1):235-246.
8. Макарова Т.П., Эмирова Х.М., Зверев Д.В. и соавт. Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Практическая медицина*. 2012; №7 (62), с. 61.
9. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E et al. Non-enteropathi hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:976-982.
10. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Macher MA, Niaudet P, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392-2400.
11. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, 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;5:1844-1859.
12. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM, Arbeiter K, et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet*. 2010;74:17-26.
13. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108:1267-1279.
14. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, Vos A, et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical hemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2195-2202.
15. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, Carreras Berges L, 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;14:703-712.
16. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, Loirat C, et al. The high frequency of Complement Factor H-Related CFHR1 Gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *J Med Genet*. 2009;46:447-450.
17. Bienaime F, Dragon-Durey MA, Regnier CH, Nillson SC, et al. Mutations in components of complement influences the outcome of Factor I associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2009;77:339-349.
18. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL et al. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat*. 2010;31:1445-1460.
19. Лора Ш., Фрему-Бачи В. Гемолитико-уремический синдром. *Нефрология*. 2012; Том 16, №2.
20. Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2431-2442.
21. Allen U, Licht C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS-more than just another trigger? *Pediatr Nephrol*. 2011;26:3-5.
22. Caltik A, Akyuz SG, Erdogan O, Demircin G. Hemolytic uremic syndrome triggered with a new pandemic virus: influenza A (H1N1). *Pediatr Nephrol*. 2011;26:147-148.
23. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-1687.
24. Kwon T, Belot A, Ranchin B, Baudouin V et al. Varicella as a trigger of atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysfunction: two cases. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2752-2754.
25. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:859-867.
26. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:60.
27. Sallee M, Daniel L, Piercecchi MD, Jaubert D, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2028-2032.
28. Kaplan BS, Garcia CD, Chesney RW, Segar WE et al. Peripheral gangrene complicating idiopathic and recessive hemolytic uremic syndromes. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:985-989.
29. Fidan K, Goknar N, Gulhan B, Melek E et al. Extra-Renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*. 2018;33(8):1395-1403.
30. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1967-1978.
31. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:740-780.
32. Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacol*. 2011;3:5-12.
33. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-Renal Manifestations of Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2(97):1-16.
34. Riedl M, Fakhouri F, Le QM, Noone DG, et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(4):444-464.
35. Папаян А.В., Наточин Ю.В., Леванович В.В. и соавт. Под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей. М.:Левша, Санкт-Петербург. 2008, с. 599.

REFERENCES

1. Gasser C, Gautier E, Steck A et al. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr*. 1955; 85(38-39):905-909.
2. Tsigin AN, Vashurina TV, Margieva TV et al. Federal clinical guidelines to provide care to children with hemolytic uremic syndrome. *Paediatric pharmacology*. 2015; no. 12 (4), pp. 447-455 (in Russ.).
3. Kozlovskaya NL, Emirova HM, Pankratenko TE et al. Draft of the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Scientific society of the nephrologists of Russia*. 2014. (in Russ.).
4. Makovetskaya GA, Mazur LI, Gasilina ES et al. Monitoring of children's health suffered hemolytic uremic syndrome, as a factor in preventing development and progression of chronic kidney disease. *Paediatrics*. 2011; no. 90 (3), pp. 6-12 (in Russ.).
5. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol*. 2013;2(3):56-76.
6. Fakhouri F, Zuber J, V. Fremeaux-Bacchi V et al. Haemolyticuraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390:681-696.
7. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Clin N Am*. 2019;66(1):235-246.
8. Makarova TP, Emirova HM, Zverev DV et al. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Practical medicine*. 2012; no. 7 (62), pp. 61 (in Russ.).
9. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E et al. Non-enteropathi hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:976-982.
10. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Macher MA, Niaudet P, et al. Differential impact of complement mutations on clinical

characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392-2400.

11. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, 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;5:1844-1859.
12. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM, Arbeiter K, et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet*. 2010;74:17-26.
13. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108:1267-1279.
14. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, Vos A, et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical hemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2195-2202.
15. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, Carreras Berges L, 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;14:703-712.
16. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, Loirat C, et al. The high frequency of Complement Factor H-Related CFHR1 Gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *J Med Genet*. 2009;46:447-450.
17. Bienaime F, Dragon-Durey MA, Regnier CH, Nillson SC, et al. Mutations in components of complement influences the outcome of Factor I associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2009;77:339-349.
18. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL et al. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat*. 2010;31:1445-1460.
19. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome. *Nephrology*. 2012;V.16: no. 2. (in Russ.).
20. Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2431-2442.
21. Allen U, Licht C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS-more than just another trigger? *Pediatr Nephrol*. 2011;26:3-5.
22. Caltik A, Akyuz SG, Erdogan O, Demircin G. Hemolytic uremic syndrome triggered with a new pandemic virus: influenza A (H1N1).

Pediatr Nephrol. 2011;26:147-148.

23. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-1687.
24. Kwon T, Belot A, Ranchin B, Baudouin V et al. Varicella as a trigger of atypical haemolyticuraemic syndrome associated with complement dysfunction: two cases. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2752-2754.
25. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:859-867.
26. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:60.
27. Sallee M, Daniel L, Piercecchi MD, Jaubert D et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2028-2032.
28. Kaplan BS, Garcia CD, Chesney RW, Segar WE et al. Peripheral gangrene complicating idiopathic and recessive hemolytic uremic syndromes. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:985-989.
29. Fidan K, Goknar N, Gulhan B, Melek E et al. Extra-Renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*. 2018;33(8):1395-1403.
30. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1967-1978.
31. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:740-780.
32. Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacol*. 2011;3:5-12.
33. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-Renal Manifestations of Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2(97):1-16.
34. Riedl M, Fakhouri F, Le QM, Noone DG et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(4):444-464.
35. Papayan AV, Natochin YuV, Levanovich VV et al. Edited by AV Papayan, ND Savenkova. Clinical Nephrology of childhood: the guide for physicians. M.:Levsha, St. Petersburg. 2008, p. 599. (in Russ.).