

**Т.П. МАКАРОВА, Х.М. ЭМИРОВА, Д.В. ЗВЕРЕВ, Н.В. ОСИПОВА**

УДК 616.63-008.6-053.2

Казанский государственный медицинский университет

ДГКБ св. Владимира Департамента здравоохранения, г. Москва

Московский государственный стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей

Макарова Тамара Петровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии

с курсом поликлинической педиатрии и последипломного образования

420139, г. Казань, ул. Р. Зорге, д. 113, кв. 159, тел. (843) 268-56-42, e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Атипичный ГУС (аГУС) — заболевание, обусловленное нарушением регуляции альтернативного пути активации комплемента. Критериями постановки диагноза аГУС являются: 1) отсутствие ассоциированного заболевания; 2) отсутствие критериев ГУС, связанного с Шига-токсином; 3) отсутствие критериев тромботической тромбоцитопенической пурпуры. До настоящего времени терапией первой линии является плазматерапия. Новой терапевтической опцией во всем мире сегодня стало применение моноклональных антител — ингибиторов системы комплемента (блокатора C5 компонента комплемента). Единственным представителем этой группы является препарат экулизумаб (Солирис).

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, патогенез, диагностика, терапия.

T.P. MAKAROVA, H.M. EMIROVA, D.V. ZVEREV, N.V. OSIPOVA

Kazan State Medical University

CCCH of St. Vladimir of Department of Health, Moscow

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Atypical hemolytic uremic syndrome in children

Atypical HUS (aHUS) — a disease caused by dysregulation of the alternative pathway activation of complement. The criteria for the diagnosis of aHUS are: 1) the absence of associated diseases, 2) the lack of criteria for HUS associated with Shiga toxin, 3) lack of criteria for thrombotic thrombocytopenic purpura. To date, the first-line therapy is plasma therapy. A new therapeutic option in the world today has been the use of monoclonal antibodies - inhibitors of the complement system (complement component C5 blocker). The only representative of this group is the drug eculizumab (Soliris).

aHUS designates a primary disease due to a disorder in complement alternative pathway regulation. Diagnosis of aHUS relies on 1) No associated disease 2) No criteria for Shigatoxin-HUS 3) No criteria for thrombotic thrombocytopenic purpura (serum ADAMTS 13 activity > 10%). Plasmatherapy has been first line treatment until presently. New approach in therapy of aHUS is application of Eculizumab — inhibitor of C5 of component of complement.

Keywords: Atypical hemolytic-uremic syndrome, pathogenesis, diagnosis, therapy.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одним из частых причин острой почечной недостаточности у детей. Он характеризуется триадой признаков: гемолитической анемией с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью [1-3]. Выделяют многочисленные разновидности ГУС, которые имеют и общие патогенетические механизмы развития и гистологические проявления, именуемые тромботической микроангиопатией [4]. В результате поражения эндотелиальных

клеток происходит механическое повреждение эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле, особенно в почках [5].

У большинства (90-95%) детей отмечается так называемый типичный или пост-диарейный ГУС, (Д+ ГУС) который вторичен по отношению к инфекции *Escherichia coli*, продуцирующей шигатоксин (Shigatoxine; Stx) (Stx — продуцирующая *E. coli*, Stx-HUS). Другая форма ГУС, называемая атипической (аГУС, Non-Stx-HUS), встречается гораздо реже (5-10% всех случаев)

и является результатом аномалии (чаще генетической) белков, регулирующих процесс активации комплемента.

Несмотря на многообразие классификаций ГУС, в последнее время широко используется вариант, учитывающий отношение к шига-токсину (табл. 1) [1].

Таблица 1.

Классификация гемолитико-уремического синдрома

Вид ГУС	Причины
Stx-HUS Типичный (Д+)	-Escherichia coli, продуцирующая шига-подобный токсин -Shigella dysenteriae, тип 1
Non-Stx-HUS Атипичный (Д-) (спорадический)	-Бактерии (Streptococcus pneumoniae) -Вирусы (ВИЧ) -Лекарственные препараты (противоопухолевые, антитромбоцитарные, иммунодепрессанты) -На фоне беременности -Послеродовый -Системные заболевания: системная красная волчанка, склеродермия, антифосфолипидный синдром. -Идиопатический
Non-Stx-HUS Атипичный (семейный)	-Генетический: фактор H, I, B, MCP

Атипичный вариант ГУС составляет 5-10% от всех случаев ГУС у детей, является генетическим прогрессирующим заболеванием с крайне высоким риском внезапной смерти и необратимых инвалидизирующих повреждений жизненно важных органов, включая почки, печень, сердце и мозг. В основе аГУС лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), связанная с неконтролируемой активацией системы комплемента [6, 7, 8, 9]. Основным органом-мишенью микроангиопатического тромбообразования служат почки, однако в ряде случаев возможна генерализация ТМА, приводящая к развитию полиорганной ишемии с картиной полиорганной недостаточности [9, 10, 5]. Отдельные редкие случаи у младенцев являются результатом наследственной аномалии внутриклеточного метаболизма коболамина (витамин В12) (метилмалоновая ацидемия) [11]. Необходимо отметить, что аГУС — хроническое заболевание, требующее пожизненного наблюдения и лечения.

Заболеваемость и распространенность аГУС изучены недостаточно. По данным различных источников, в странах с достаточным уровнем диагностики распространенность заболевания составляет от 1 до 3 пациентов аГУС на 1 миллион населения. Болезнь чаще манифестирует у детей до 18 лет, но приблизительно в 40% случаев диагностируется во взрослом возрасте. В России в настоящее время пока диагностировано значительно меньше больных, чем ожидается в соответствии с имеющимися зарубежными эпидемиологическими данными. Это связано с ограниченными возможностями при проведении специальных исследований (ADAMTS13, мутации генов) при диагностике аГУС. Между тем не вызывает сомнений, что неуклонный рост

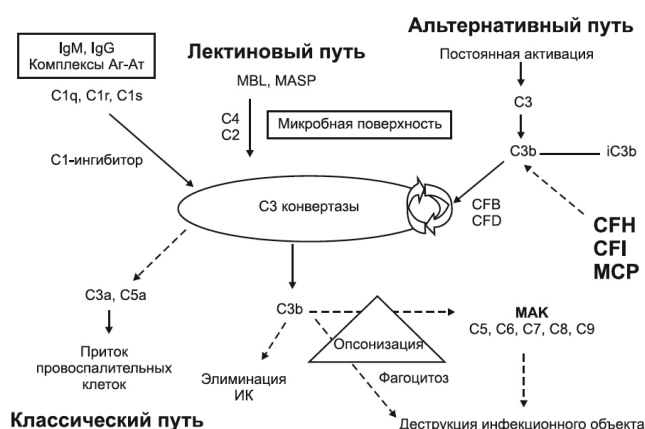
числа больных с этой не новой, но практически не известной формой ургентной патологии уже в ближайшем будущем может превратиться в серьезную задачу, которую сама жизнь поставит перед врачами разных специальностей.

Патогенез. Еще в 1970-1980 гг. было замечено, что ряд пациентов с аГУС имели низкий уровень С3 плазмы крови [12]. Впечатляющий прогресс был достигнут в течение последних 10 лет, продемонстрировавший, что 4 регуляторных белка альтернативного пути активации комплемента фактор H (CFH), мембранный кофакторный белок (MCP или CD46), фактор I (CFI) и тромбомодулин (THBD), а также 2 протеина С3-конвертазы, С3 и фактор В (CFB) играют роль в патогенезе аГУС [3, 6, 13, 14].

Система комплемента является основным механизмом антибактериальной защиты. Существуют три пути активации системы комплемента: классический, лектиновый и альтернативный [15] (рис. 1).

Рисунок 1. Пути активации комплемента

С. Loirat, V. Frémeaux-Bacchi. Нефрология. — 2012. — Т. 16, № 2.



Классический путь

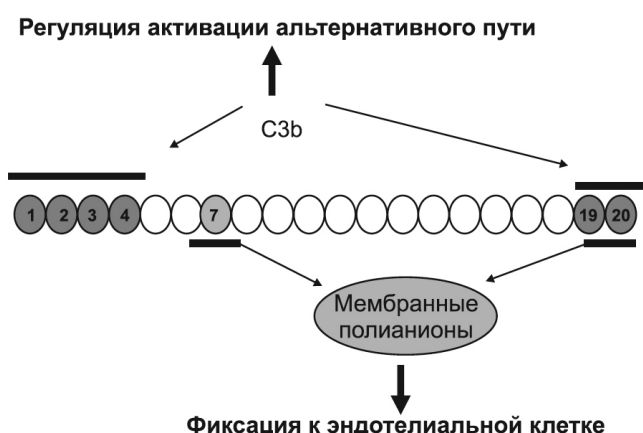
Все эти три пути сходятся в точке расщепления С3 фракции комплемента. В то время как активация классического и лектинового путей начинается после связывания с иммунными комплексами или микроорганизмами соответственно, альтернативный путь активируется постоянно с образованием С3b, который беспорядочно связывается с патогенами и клетками хозяина. На чужеродной поверхности, например бактериальной, С3b связывает CFB, который затем расщепляется фактором D с формированием С3-конвертазы С3bBb. С3bBb в геометрической прогрессии расщепляет С3 (петля усиления) и формирует С5-конвертазу (С3bBb (С3b)_n). Компонент С5b, получаемый в результате расщепления С5, принимает участие в образовании мембраноатакующего комплекса (МАК) С5b9, который вызывает опсонизацию, фагоцитоз и лизис бактерий (рис. 1). Указанная реакция в норме строго контролируется на поверхности клеток хозяина, которые защищены от локальной амплификации депозитов С3b рядом контролирующих систему комплемента протеинов: CFH (гликопротеин плазмы, кофактор для CFI), CFI (сериновая протеаза плазмы, которая расщепляет и инактивирует С3b с формированием iC3b в присутствии кофакторов, включающих MCP (нециркулирующий гликопротеин, встроенный в мембраны всех клеток, кроме эритроцитов) и, возможно, THBD (тромбомодулин). THBD — эндотелиальный гликопротеин, обладающий антикоагулянтными, противовос-



палительными и цитопротективными свойствами, также являющийся регуляторным белком системы комплемента (16). В присутствии CFH отмечается конкуренция CFH и CFB за связывание C3b, что ограничивает образование C3-конвертазы. Когда CFH связан с C3b, закрепленным на поверхности клетки, CFB более не имеет возможности принимать участие в формировании C3-конвертазы.

CFH (фактор H) является наиболее важным протеином в системе регуляции альтернативного пути активации комплемента (17, 18). Он состоит из 20 коротких консенсусных повторов (SCRs) (рис. 2) и содержит не менее двух C3b-связывающих участков.

Рисунок 2. Регуляция активации альтернативного пути (С. Loirat, V. Frémeaux-Bacchi. Нефрология. — 2012. — Т. 16, № 2).



Первый участок, связывающийся с C3b, регулирующий жидкую фазу амплификации альтернативного пути, располагается в N-терминальном конце SCR1–4. Второй C3b-связывающий участок расположен в SCR19–20 C терминального домена. CFH также содержит два полианионных связывающих участка в SCR7 и SCR19–20. Эндотелиальные клетки богаты полианионными молекулами, в частности, гликозаминогликанами. Защита клеток хозяина зависит от инактивации поверхностно-связанного C3b, вторичной по отношению к связыванию CFH с поверхностно-связанным C3b. Все последние научные исследования наглядно демонстрируют роль SCR19–20 в защите эндотелиальных клеток [16, 19, 17]. Четыре протеина – CFH, CFI, MCP и THBD – локально взаимодействуют для расщепления C3b до неактивной молекулы (iC3b). Мутации этих белков приводят к утрате защиты эндотелиальных клеток.

аГУС ассоциируется с мутациями CFH у 20-25% пациентов, MCP – у ≈ 15 % и CFI – у ≈ 10 %. Мутации фактора В (CFB) встречаются крайне редко (1%) [20], в то время как мутации C3 фракции комплемента встречаются у 10% пациентов [21]. 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 [3].

Предполагается, что мутации в генах CFH, MCP, CFI и THBD, обнаруженные у пациентов с аГУС, приводят к образованию дефекта защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента [8, 18, 19, 22, 23, 24, 25]. В целом, все идентифицированные генетические дефекты приводят к усилению образования C3-конвертазы, а следовательно, и C5-конвертазы, и расщеплению C5. Вследствие этого усиливается высвобождение

С5а и МАК на поверхности клеток эндотелия, вызывающее дополнительное их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса и образованием тромбов. Это приводит к потреблению тромбоцитов и повреждению эритроцитов. Кроме того, продемонстрирована значительная роль CFH в регуляции структуры и функции тромбоцитов. При наличии C-концевых мутаций способность CFH связываться с тромбоцитами снижается, что приводит к активации комплемента на поверхности тромбоцитов. Это, в свою очередь, вызывает активацию тромбоцитов, их агрегацию, высвобождение тканевого фактора, экспрессирующего микрочастицы, и содействует образованию тромбов в микроциркуляторном русле [23, 24].

Клиническая манифестация аГУС.

Очень раннее начало (даже в периоде новорожденности) характерно для аГУС, связанного с мутациями CFH и CFI (средний возраст 6 мес и 2 мес – соответственно). Наоборот, при мутации MCP заболевание всегда начинается старше 1 года. Этиологически неопределенные варианты аГУС могут начинаться в любом возрасте. Анти-CFH антитела чаще отмечаются ближе к подростковому периоду.

Провоцирующими факторами являются некоторые инфекции (верхних дыхательных путей, лихорадка, гастроэнтериты), они запускают первый эпизод аГУС и рецидивы независимо от генетического варианта у 2/3 пациентов. Диарея провоцирует аГУС у 1/3 пациентов, что иногда затрудняет дифференциацию с Д+ ГУС.

Приблизительно у 25% больных аГУС носит семейный характер (сibsы, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание). Неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Лишь половина носителей мутации в семье в течение жизни имеют манифестацию заболевания.

Начало заболевания, как правило, внезапное. Симптомами у детей раннего возраста являются бледность, общее недомогание, плохой аппетит, рвота, сонливость и иногда отеки. Экстрауренальные проявления в виде поражения ЦНС проявляются судорогами, сопором, комой и выявляются у менее чем 20% пациентов. В патогенезе энцефалопатии играют важную роль одновременно несколько факторов: отёк мозга, гипоксия, кровоизлияния в вещество мозга. Массивное внутрисосудистое потребление тромбоцитов может спровоцировать развитие коагулопатии потребления: гипер- или гипокоагуляция, гипопротромбинемия, гипофибриногенемия, повышение уровня продуктов деградации фибрина, Д-димера, замедленный фибринолиз, нарушение агрегации тромбоцитов.

У большинства пациентов при первом лабораторном исследовании выявляется полная диагностическая триада ГУС: гемоглобин 40-90 г/л, тромбоцитопения (<150 000×10⁹/л) с отсутствием или с небольшим риском геморрагических осложнений и почечная дисфункция (мочевина >8 ммоль/л, креатинин >110 мкмоль/л), с наличием или отсутствием анурии, олигоурии, протеинурии при сохраненном диурезе. Лейкоцитоз, умеренно выраженный ретикулоцитоз. Для подтверждения неиммунного характера анемии выполняется реакция Кумбса- отрицательная при ГУС. Наличие шизоцитов, а также неопределяемый гаптоглобин, в сочетании с высоким уровнем ЛДГ, подтверждают микроангиопатический внутрисосудистый генез гемолиза. В случае запоздалой диагностики могут наблюдаться опасные для жизни осложнения: гиперкалиемия (≥6 ммоль/л), ацидоз (сывороточный бикарбонат <15 ммоль/л) и перегрузка объемом с развитием артериальной гипертензии и гипонатриемии (<125 ммоль/л). Артериальная гипертензия встречается часто, имеет тяжелое течение и связана как с перегрузкой объемом в случаях олигоурии/анурии, так и с вторичной, по отношению

к почечной ТМА, гиперренинемией. Возможно развитие сердечной недостаточности или неврологических осложнений (судороги) вследствие гипертензии. Большинство взрослых и половина всех пациентов детского возраста нуждаются в проведении гемодиализа при поступлении. У ряда пациентов (около 20% детей [26]) отмечается постепенное начало с субклинической анемией и колебаниями тромбоцитопении в течение недель или месяцев и сохранной функции почек на момент постановки диагноза. У них может возникнуть ремиссия, а затем — острый рецидив заболевания, или же течение заболевания характеризуется прогрессирующей гипертензией, протеинурией, вплоть до развития нефротического синдрома, и повышением уровня креатинина сыворотки в течение нескольких недель или месяцев. У некоторых пациентов анемия или тромбоцитопения могут отсутствовать и единственными проявлениями почечной ТМА в таком случае будут являться артериальная гипертензия, протеинурия и прогрессирующее нарастание креатинина сыворотки.

При гистологическом анализе пораженных сосудов выявляется ТМА, характеризующаяся утолщением стенок артериол и капилляров, с выраженным повреждением эндотелия (отек и отслойка), субэндотелиальным накоплением протеинов и клеточного детрита, фибриновыми и тромбоцитарными тромбами, обтурирующими просвет сосуда. ТМА преимущественно поражает микрососуды почек, хотя в патологический процесс могут вовлекаться микрососуды головного мозга, сердца, легких и желудочно-кишечного тракта. В клинической картине могут присутствовать симптомы полиорганной недостаточности: поражение легких, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, миокарда.

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.

Рецидивы аГУС отмечаются при всех вариантах, чаще у пациентов с мутацией MCP. Провоцирующие инфекции при этом сопровождаются острым гемолизом, тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью в результате гемоглобинурии. В большинстве этих случаев функция почек полностью восстанавливается. Промежуток времени между рецидивами может колебаться от нескольких недель до многих лет.

Наиболее благоприятный прогноз отмечается при наличии MCP мутации, наиболее неблагоприятный — при CFH и сочетанных мутациях. По данным французских авторов, смерть или терминальная ХПН в течение менее чем 1 года от начала заболевания отмечены у 60% с мутацией CFH, у 37% с мутацией CFI, у 33% с мутацией C3, у 60% с комбинированными мутациями, у 32% в группе с неизвестной этиологией и 0% с мутацией MCP. У больных с анти-CFH антителами в случае раннего лечения ЗПП заболевание имеет благоприятное течение [6, 27].

Критериями постановки диагноза аГУС являются: 1) отсутствие ассоциированного заболевания; 2) отсутствие критериев ГУС, связанного с Шига-токсином (посев кала и ПЦР на Шига-токсины; серология на антилиполисахаридные антитела); 3) отсутствие критериев тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры (активность ADAMTS13 сыворотки больше 10%). У детей ТТП чаще носит врожденный характер и связан с наследственным полным дефицитом ADAMTS13 [4].

Необходимо исследование системы комплемента C3, C4, концентрации в плазме фактора H и фактора I, экспрессии на лейкоцитах MCP(CD46) и антител к фактору H, генетический скрининг факторов риска. За исключением определения плазменной концентрации C3 и C4, исследования системы комплемента требуют наличия специализированных лабора-

торий [27]. При анализе родословных, по крайней мере, у 20% заболевание имеет наследственный характер с аутосомно-рецессивным или доминантным путем наследования.

У детей возраст начала указывает на необходимость выполнения конкретных генетических исследований (табл. 3): у пациентов с началом заболевания в возрасте до одного года в первую очередь необходимо проводить скрининг CFH, CFI и C3, вне зависимости от того, снижена концентрация C3 плазмы или нет. В случае начала заболевания в возрасте старше одного года и нормальной концентрации C3 требуется, в первую очередь, исключение мутации MCP. Учитывая тот факт, что анти-CFH-ГУС встречается, как правило, после семилетнего возраста и в раннем подростковом и подростковом периодах, приоритетным в этих возрастных группах является скрининг анти-CFH антител, особенно если снижена концентрация C3. Скрининг мутаций CFB и THBD необходим, если не выявлено мутаций CFH, CFI, MCP и C3, независимо от возраста начала заболевания

Таблица 2.

Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей: возраст начала заболевания и концентрация C3 плазмы, как синдромы аномалии комплемента, используемые при первичном скрининге

Возраст в дебюте	Аномалия комплемента, подлежащая скринингу в первую очередь
От рождения до <12 мес ± сниженный уровень C3	CFH, CFI, C3 мутации
> 1 года + нормальный уровень C3	Снижение экспрессии / мутация MCP
> 1 года + сниженный уровень C3	CFH, CFI, C3 мутации
7-11 лет ± сниженный уровень C3	Анти- CFH антитела

Лечение аГУС. До настоящего времени терапией первой линии является плазматерапия, при отсутствии бесспорных доказательств её эффективности [10, 28, 29]. СЗП является источником нормальных CFH, CFI, C3 и CFB, а также большого количества других функциональных белков [3, 6, 30, 31, 32]. Плазмаобмен имеет дополнительные преимущества, удаляя мутантные факторы H, I, B, C3, антитела к фактору H и замещающая их функциональными белками. Многие авторы доказывают необходимость ежедневного плазмафереза длительное время [2, 3, 30, 33, 31]. Ежедневная доза плазмы колеблется от 20 до 40 мл/кг, трансфузии производятся до достижения ремиссии [2, 26].

Эффективность ЗПП продемонстрирована в основном у пациентов с мутацией CFH [26]. Однако, через несколько месяцев или лет возможно развитие вторичной резистентности к терапии СЗП, что

ограничивает ее эффективность. Для пациентов с анти-CFH антителами ЗПП является методом выбора [6, 34]. Для предотвращения повышения уровня антител после ЗПП, сочетание последнего со стероидами и иммуносупрессивными препаратами представляется обоснованным [34].

Противопоказанием к плазматерапии является ГУС, вызванный *Streptococcus pneumoniae*, т.к. плазма взрослого человека



содержит антитела против антигена Tromsen-Friedenreich, которые ухудшают течение процесса [2]. Если ГУС развивается на фоне приёма циклоспорина или такролимуса необходимо отменить препарат.

Большинство эпизодов аГУС связаны с инфекцией, что обуславливает необходимость эрадикации хронических очагов аденоидной, тонзиллярной и зубной инфекции. У отдельных больных рецидивы отмечены после вакцинаций. Тем не менее, польза последних существенно превалирует над риском. Рекомендуются проведение всех вакцинаций, включая *Influenza*.

Одной из важных клинических проблем является определение критериев прогноза заболевания. Так как около 50% выживших после острого периода в дальнейшем нуждаются в ЗПТ (заместительной почечной терапии) и трансплантации почки, то и прогноз в значительной степени определяется риском возврата аГУС после трансплантации [26].

Риск возврата аГУС сразу после трансплантации чрезвычайно высок у пациентов с мутациями CFH (~ 80 %), CFI и C3 (> 50 %) [31]. Описаны результаты 3-х трансплантаций у пациентов с мутацией CFB, у всех отмечена гибель трансплантата в результате возвратного аГУС [3]. Поскольку трансплантированная почка не содержит мутированного MCP белка, возврата аГУС при ее мутациях не происходит (отмечается редко). Большинство больных при возврате аГУС теряют почки менее чем через 1 год. Другой причиной потери почки у детей является тромбоз. Лишь у единичных пациентов удаляется предотвратить возвратный аГУС путем проведения сеансов СЗП до операции и в посттрансплантационном периоде. 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 [6].

Перспективным направлением лечения аГУС является воздействие на систему комплемента, применение препарата, ингибирующего систему комплемента. К ним относится Экулизумаб (Солирис), человеческие моноклональные антитела к C5. Экулизумаб известен в терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Хотя при его употреблении несколько повышается риск инфекции *Neisseria meningitidis* (необходимо до начала терапии привить ребенка), препарат в целом надежный и хорошо переносится. Результаты терапии отдельных больных аГУС с помощью экулизумаба весьма обнадеживающие. В целом, эти результаты свидетельствуют о перспективе экулизумаба, как препарата, являющегося новым стандартом лечения пациентов с аГУС. По результатам контролируемых клинических исследований, благодаря тому, что экулизумаб ингибирует комплемент-опосредованную ТМА, на терапии у 88% больных отсутствуют новые случаи развития ТМА, у 80% больных прекращается гемодиализ, 90% пациентов достигают нормализации гематологических показателей, у 100% больных прекращаются операции плазмообменов и нет новых больных, нуждающихся в гемодиализе. Более чем у половины больных отмечено улучшение функции почек, в частности у 47% достигнуто увеличение показателей СКФ ≥ 15 мл/мин/1.73 м². В связи с тем, что у больных аГУС неконтролируемая активация комплемента продолжается, риск внезапного развития осложнений сохраняется на протяжении всей жизни. Поэтому у таких пациентов рекомендуется постоянное проведение терапии экулизумабом.

Проводятся клинические испытания растворимых форм ингибитора C3/C5-конвертазы, рецептора комплемента I (CRI) [35]. Для варианта с дефицитом HFI разрабатывается рекомбинантный HFI, а также возможность использования донорской плазмы, богатой HFI [5].

ЛИТЕРАТУРА

- Зверев Д.В., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю. Гемолитико-уремический синдром. Детская нефрология / Под редакцией М.С. Игнатовой. — М.: Медицинское информ. агенство, 2011 — С. 557-567.
- Попа А.В., Лифшиц В.И., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Зверев Д.В., Панкратенко Т.Е. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме (NON-Stx-HUS) // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 4. — С. 134-140.
- Loirat C., Frémeaux-Bacchi V. Атипичный гемолитико-уремический синдром // Нефрология. — 2012. — Т. 16. № 2. — С. 16-48.
- Ruggenenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60. — P. 831-846.
- Noris M., Remuzzi G. Hemolytic Uremic Syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 1035-1050.
- Шанталь Луара. Гемолитико-уремический синдром. Детская нефрология / Под редакцией Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра, 2010. — С. 184-193.
- Kavanagh D., Richards A., Atkinson J. Complement regulatory genes and haemolytic uremic syndromes // *Ann. Rev. Med.* — 2008. — Vol. 59. — P. 293-309.
- Kavanagh D., Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS // *Pediatr. Nephrol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 2431-2442.
- Sartelet H., Toupance O., Lorenzato M., Fadel F., Noel L.H., Lagonotte E., Birembaut P., Chanard J., Rieu P. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys // *J. Transplan.* — 2005. — Vol. 5. — P. 2441-2447.
- Loirat C., Noris M., Frémeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 1957-1972.
- Sharma A.P., Greenberg C.R., Prasad A.N., Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 22. — P. 2097-2103.
- Cameron J.S., Vick R. Plasma-C3 in haemolyticuraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura // *Lancet.* — 1973. — Vol. 2. — 975 p.
- Pichette V., Querin S., Schurch W., Brun G. et. al. Familial hemolytic-uremic syndrome and homozygous factor H deficiency // *Am. J. Kidney Dis.* — 1994. — Vol. 24. — P. 936-941.
- Bolton Maggs Paula H.B. Recent advances in diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. F 1000 // *Med. Reports.* — 2010. — Vol. 2. — 73 p.
- Walport M.J. Complement. First of two parts // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1058-1066.
- Delvaeye M., Noris M., De Vriese A., Esmon C.T., Esmon N.L., Ferrell G., Del-Favero J., Plaisance S., Claes B., Lambrechts D., Zoja C., Remuzzi G., Conway E.M. Thrombomodulin mutations in atypical Hemolytic-Uremic Syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 345-357.
- Rodrigues de Cordoba S.R., de Jorge E.G. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H // *Clin. Exp. Immunol.* — 2008. — Vol. 151. — P. 1-13.
- Morgan H.P., Schmidt C.Q., Guariento M., Blaum B.S., Gillespie D., Herbert A.P., Kavanagh D., Mertens H.D., Svergun D.I., Johansson C.M., Uhrin D., Barlow P.N., Hannan J.P. Structural basis for engagement by complement factor H of C3b on a self surface // *Nat. Struct. Mol. Biol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 463-470.

Полный список литературы на сайтах
www.mfvf.ru, www.pmarhive.ru