

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Наталья Викторовна ФОМИНА^{1,2}, Людмила Данииловна ЧЕСНОКОВА^{1,2},
Ольга Александровна КОНДЕРОВА¹, Светлана Анатольевна СМАКОТИНА^{1,2},
Екатерина Владимировна УТКИНА², Владислав Юрьевич ИСАЕВ²

¹ Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева
650066, г. Кемерово, Октябрьский просп., 22

² Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Представлен случай клинического наблюдения пациентки с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). аГУС – заболевание, характеризующееся неблагоприятным прогнозом (тяжелое или катастрофическое течение с быстрым развитием терминальной почечной или полиорганной недостаточности). Цель исследования – оценить подходы дифференциальной диагностики аГУС в клинической практике. **Материал и методы.** Исследование проводилось на базе нефрологического отделения Кемеровской областной клинической больницы имени С.В. Беляева. Представлено клиническое наблюдение пациентки Д. 26 лет. **Результаты и их обсуждение.** Для постановки диагноза аГУС необходимо: 1) диагностировать микроангиопатическую гемолитическую анемию (ее признаки – тромбоцитопения или снижение числа тромбоцитов более чем на 25 % от исходного, поражение внутренних органов (почки, ЦНС, ЖКТ, сердце, легкие)); 2) исключить ГУС, вызванный продуцирующей Шига-токсин *Esherihia coli* (СТЕС-ГУС; отрицательный результат на Шига-токсин в крови и стуле), тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), системные заболевания соединительной ткани, катастрофический антифосфолипидный синдром, ВИЧ-инфекцию; 3) определить активность металлопротеиназы ADAMTS13 (ее снижение подтверждает диагноз аГУС); 4) определить содержание компонентов комплемента С3 и С4. У пациентки на первом этапе была диагностирована тромботическая микроангиопатия (содержание тромбоцитов $37 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина 59 г/л), поражение печени (активность АсАТ, АлАТ и ЛДГ соответственно 55, 60 и 824 ЕД/л), почек (острое почечное повреждение), легких, сердца, головного мозга. На втором этапе были исключены СТЕС-ГУС (шига-токсин в крови и стуле не обнаружен), ТТП (активность ADAMTS13 – 66 %, в то время как референсные значения составляют 93–113 %, а при ТТП она ниже 5–10 %), системные заболевания соединительной ткани, катастрофический антифосфолипидный синдром, ВИЧ-инфекция, сепсис. Содержание компонентов комплемента С3 и С4 было в пределах нормы (соответственно 0,9 и 0,23 г/л), что не исключало диагноз аГУС.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, система комплемента, ADAMTS13, экулизумаб.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Уткина Е.В., e-mail: Goll1997.2011@mail.ru

Для цитирования: Фомина Н.В., Чеснокова Л.Д., Кондрова О.А., Смакотина С.А., Уткина Е.В., Исаев В.Ю. Трудности диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (6): 92–97. doi: 10.15372/SSMJ20190612

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Natalya Viktorovna FOMINA^{1,2}, Lyudmila Daniilovna CHESNOKOVA^{1,2},
Olga Alexandrovna KONDEROVA¹, Svetlana Anatolevna SMAKOTINA^{1,2},
Ekaterina Vladimirovna UTKINA², Vladislav Yuryevich ISAEV²

¹ Kemerovo Regional Clinical Hospital n.a. S.V. Belyaev
650066, Kemerovo, Oktyabr'sky av., 22

² Kemerovo State Medical University of Minzdrav of Russia
650056, Kemerovo, Voroshilov str., 22a

The paper presents the case of clinical observation of a patient with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS). aHUS is a disease characterized by an unfavorable prognosis (severe or catastrophic course with rapid development of terminal renal or multi-organ failure). The aim of the study is to evaluate the approaches to differential diagnosis of aHUS in clinical practice. **Material and methods.** The study was conducted on the basis of the Nephrology Department of Kemerovo Regional Clinical Hospital n.a. S.V. Belyaev. The clinical observation of patient D., aged 26 years old, is discussed. **Results and discussion.** Diagnosing aHUS requires: 1) diagnosing thrombotic microangiopathy (TMA: thrombocytopenia or decrease in platelet count by more than 25 % of original, visceral damage (kidneys, CNS, gastrointestinal tract, heart, lungs)); 2) ruling out HUS associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC-HUS; negative for Shiga-toxin in blood and stool), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), systemic connective tissue disease, catastrophic antiphospholipid syndrome, HIV infection; 3) assessing the activity of ADAMTS13 (decrease confirms the aHUS diagnosis); 4) proving normal content of complement components C3 and C4 as an additional argument in favor of aHUS diagnosis. At the first stage, the patient was diagnosed with TMA (platelet content $37 \times 10^9/l$, hemoglobin content 59 g/l), LDH up to 824 E/l, liver damage (AST, ALT and LDH activity 55, 60 and 824 U/l, respectively), kidney damage (acute renal damage), lungs, heart, and brain damage. At the second stage the following diagnoses were ruled out: STEC-HUS (Shiga toxin in blood and stool was not detected), TTP (ADAMTS13 activity level was 66 %, whereas reference values are 93–113 %, in TTP – below 5–10 %); systemic connective tissue diseases catastrophic antiphospholipid syndrome, HIV infection sepsis. Normal values of C3 (0.9 g/l) and C4 (0.23 g/l) complement components did not rule out the diagnosis of aHUS.

Key words: thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic-uremic syndrome, compliment system, alternative way of activation of the compliment system, eculizumab.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Utkina E.V., e-mail: Goll1997.2011@mail.ru

Citation: Fomina N.V., Chesnokova L.D., Konderova O.A., Smakotina S.A., Utkina E.V., Isaev V.Yu. Difficulties in diagnosing atypical hemolytic uremic syndrome. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019; 39 (6): 92–97. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190612

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – редкое заболевание преимущественно генетической природы, которое входит в группу тромботических микроангиопатий [1, 4]. Основным механизмом его развития – хроническая неконтролируемая активация системы комплемента [1], связанная с мутациями генов, ответственных за синтез регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента: факторов H, I и B, антител к фактору H, мембранного кофакторного белка (MCP, или CD46), тромбомодулина (TNBD), C3-конвертазы, компонента C3, [2, 4, 5, 7, 11, 13, 15]. Установлено, что генетические мутации в системе комплемента являются не обязательной причиной, а лишь факторами, способствующими развитию аГУС [8]. К триггерам относятся инфекции дыхательных путей и ЖКТ в 30 % случаев, грипп H1N1 [9], ветряная оспа, беременность в 7 % случаев, трансплантация органов в 5 % случаев [10]; пусковые факторы не всегда удается идентифицировать. Распространенность аГУС в России составляет 2–7 случаев на 100 000 населения, около 10 % от распространенности STEC-ГУС (ГУС, вызванный продуцирующей Шига-токсин *Escherichia coli*) [3, 4].

аГУС – клинико-морфологический синдром, в основе которого лежит повреждение эндотелия

сосудов микроциркуляторного русла. Основными симптомами заболевания являются тромбоцитопения и микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия, развивающаяся в результате механического повреждения эритроцитов при контакте с тромбами, заполняющими просвет мелких сосудов. Наблюдается уменьшение числа тромбоцитов, обусловленное их потреблением в процессе микротромбообразования, индуцированного активацией тромбоцитов при взаимодействии с утратившими в результате повреждения естественную тромборезистентность, клетками эндотелия [6–8, 10, 11, 14]. Генерализованное образование тромбов в микроциркуляторном русле приводит к ишемическому повреждению жизненно важных органов: почек, головного мозга, сердца, ЖКТ, легких и других [4, 6, 7, 8, 12]. Исходом рецидивирующего течения заболевания является хроническая болезнь почек [3, 5, 10]. Цель настоящего исследования – оценить подходы дифференциальной диагностики аГУС в клинической практике врача.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2017 г. на базе нефрологического отделения ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» обследовалась па-

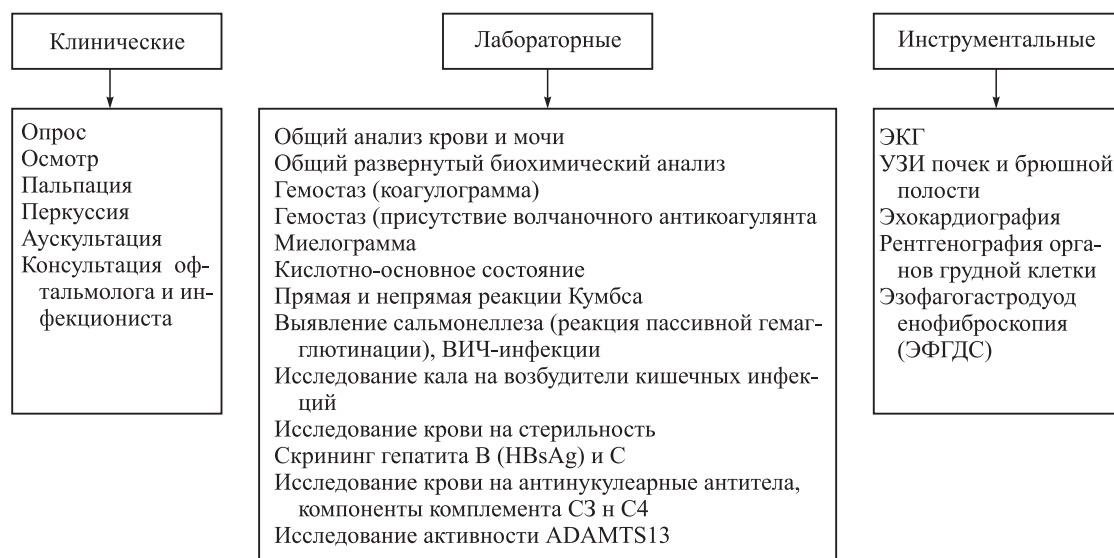


Рис. Методы исследования
Fig. Research methods

циентка Д. 26 лет. Дифференциальный диагноз проводился в соответствии с приведенной на рисунке схемой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка Д. 26 лет поступила экстренно 02.02.2017 в нефрологическое отделение. *Жалобы*: общая слабость, тошнота, позывы на рвоту, повышение температуры тела до 38 °С, жидкий стул без крови и слизи до 5 раз в сутки на протяжении 5 дней. *Анамнез заболевания*: 08.01.2017 у пациентки повысилась температура тела до 38,5 °С, появились боль в горле, общая слабость. На фоне приема парацетамола в течение 7 дней нормализовалась температура, исчезла боль в горле. 23.01.17 повысилось артериальное давление (АД) до 180/100 мм рт. ст., стала нарастать общая слабость и появилась тошнота, пациентка была госпитализирована по месту жительства. 02.02.2017 была переведена в нефрологическое отделение в связи с нарастающей гиперазотемией, анемией. *Анамнез жизни*. Ранее заболевание почек отрицает, наследственность не отягощена. Во время беременности в 2009 г. в 3-м триместре отмечались повышение АД, изменения в анализах мочи отсутствовали. *Результаты обследования при поступлении*. Общий анализ крови: анемия (содержание эритроцитов $2,09 \times 10^{12}/л$, гемоглобина 66 г/л, гематокрит 21 %), общее содержание лейкоцитов $16,5 \times 10^9/л$, палочкоядерных – 15 %. Общий биохимический анализ крови: содержание креатинина 863 мкмоль/л, мочевины 29,4 ммоль/л (гиперазотемия). Общий анализ мочи: эритроцитурия (эритроциты 15 в поле

зрения). УЗИ почек: правая почка 120 × 54 мм, паренхима 20 мм, левая почка 125 × 54 мм, паренхима 22 мм, паренхима повышенной экзогенности, чашечно-лоханочная система не расширена. В брюшной полости свободная жидкость. Таким образом, на основании синдрома артериальной гипертензии (АГ), мочевого синдрома, гиперазотемии, анемического синдрома, желудочной и кишечной диспепсии, наличия триггерного фактора (фарингеальная инфекция) был выставлен предварительный диагноз – острое почечное повреждение от января 2017 г., ренальное, стадия олигоанурии.

При госпитализации состояние пациентки было оценено как тяжелое. В течение первых трех дней госпитализации сохранялось повышение температуры тела до 37,3 °С, диурез составлял 400–500 мл/сутки, стул жидкий, светлокоричневого цвета, без крови и слизи семь раз и более за сутки, появились периферические отеки. 03.02.2017 на фоне консервативной терапии отмечался рост азотемии – содержание мочевины повысилось с 29,4 до 33,2 ммоль/л, креатинина – с 863 до 1156 мкмоль/л, фосфора – до 3 мг/дл. Общий анализ мочи: содержание белка 4,8 г/л, лейкоциты 38 в поле зрения, эритроциты 10 в поле зрения, цилиндры: зернистые 0–2, гиалиновые 2,8 в поле зрения. Проводилась коррекция анемии эритроцитарной массой, трансфузия прошла без осложнений.

03.02.2017 по данным миелограммы злокачественных заболеваний кроветворной системы не было выявлено. При ЭФГДС выявлены признаки эрозивно-геморрагического эзофагита. Прямая и непрямая пробы Кумбса были отрицательные.

В связи с отрицательной динамикой (нарастающие содержания в крови мочевины, креатинина, калия, фосфора) 06.02.2017 был выполнен первый сеанс бикарбонатного диализа. Несмотря на гемодиализ, у пациентки сохранялись азотемия (содержание мочевины 37,2–15,1 ммоль/л; креатинина 1264–877 мкмоль/л), олигоанурия. Прогрессировала анемия (содержание гемоглобина 83–58 г/л), количество тромбоцитов снизилось до 81×10^9 /л. 09.02.2017 и 16.02.2017 были проведены исследование крови на сальмонеллез с помощью реакции пассивной гемагглютинации (О-АГ сальмонеллезный диагностиком комплект 1 : 100; О-АГ сальмонеллезный диагностиком 1,9,12 = 1 : 200; Ви-антиген, сальмонеллезный диагностиком – отрицательны) и осмотр инфекционистом, кишечная инфекция исключена. Исследование крови на ВИЧ, гемокультуру, гепатиты В и С, сифилис показало их отсутствие.

На фоне лечения с 11.02.2017 отмечалась нормализация температуры тела, уменьшилась частота стула до 1–2 раз в день. Диурез составлял 100 мл/сутки. Сохранялась тяжелая анемия, повысилась активность АсАТ (55 Е/л), АлАТ (60 Е/л), ЛДГ (824 Е/л), появилась гипопропротеинемия (53–48 г/л), гипоальбуминемия (28–26 г/л). Учитывая повышение активности ЛДГ, указывающее на микроангиопатический гемолиз, тромбоцитопению, нарушение функции почек, отправлены образцы крови на исследование активности ADAMTS13 [3, 6, 8, 10, 11, 14, 15], которое составило 66 % (референсные значения 93–113 %), что свидетельствует о тромботической микроангиопатии.

По результатам ультразвуковых, рентгенологических исследований внутренних органов и отрицательных результатов посевов крови на стерильность № 5 был исключен сепсис. Получены отрицательные результаты на антинукулеарные антитела, волчаночный антикоагулянт, нормальные значения содержания компонентов комплемента С3 (0,9 г/л) и С4 (0,23 г/л). 19.02.2017 пациентка отметила ухудшение зрения. Осмотрена офтальмологом и выставлен диагноз: гипертензивная почечная нейроретинопатия. Заключение консилиума в составе заместителя главного врача больницы по лечебной работе, сотрудников кафедры факультетской терапии, заведующего отделением трансфузиологии: учитывая анемию, тромбоцитопению, острую почечную недостаточность, АГ, отсутствие суставного синдрома, кожного синдрома, выставлен диагноз ГУС, в план дифференциального диагноза включен аГУС. назначены инфузии свежзамороженной плазмы, рекомендовано назначение экулизумаба.

Учитывая тяжелое состояние пациентки, она была переведена в отделение реанимации. После

введения свежзамороженной плазмы в объеме 1980 мл состояние пациентки ухудшилось, нарастала одышка, частота сердечных сокращений 140 в минуту, повысилось АД до 200/100 мм рт. ст. Аускультативно в легких выслушивалось жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах, больше слева, появились влажные хрипы. По рентгенографии органов грудной клетки застой в малом круге кровообращения, двухсторонний гидроторакс. Проводилась постоянная инфузия нитроглицерином 4–6 мл/ч. 20.02.2017 состояние ухудшалось, нарастала дыхательная недостаточность, нарушилось сознание. Пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких. 23.02.2017 состояние оставалось крайне тяжелым, было обусловлено синдромом полиорганной недостаточности. Отмечалось снижение АД до 114/64 мм рт. ст., развилась анурия. 24.02.2017 наблюдалась гипотония АД 50/20 мм рт. ст. на фоне введения прессорных дозировок адреналина, по ЭКГ синусовый ритм сменился на идиовентрикулярный с короткими пароксизмами фибрилляции желудочков. Реанимационные мероприятия были не эффективны и в 19:00 была констатирована смерть пациентки. Экулизумаб пациентке не вводился в связи с его отсутствием в Кемеровской области. Фирма, выпускающая данный препарат, была готова предоставить его за счет спонсорской помощи, однако не успела поставить в клинику. По данным вскрытия непосредственная причина смерти: легочно-сердечная недостаточность. Клинический и патолого-анатомический диагноз совпали.

Таким образом, диагностика аГУС в данном случае представлялась достаточно сложной задачей, требующей исключения других тромботических микроангиопатий. Проводился дифференциальный диагноз между первичными (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), STEC-ГУС и аГУС) и вторичными тромботическими микроангиопатиями (системные заболевания соединительной ткани, катастрофический антифосфолипидный синдром, ВИЧ-инфекция). В соответствии с представленной таблицей пациентке был выставлен диагноз аГУС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализированный клинический случай доказывает, что необходим дифференцированный подход к основным формам тромботических микроангиопатий. Для постановки диагноза аГУС необходимо:

1) диагностировать тромботическую микроангиопатию, признаками которой служат тромбоцитопения или снижение числа тромбоцитов на

Таблица. Особенности дифференциальной диагностики аГУС

Table. Features of aHUS differential diagnostics

Диагностика тромботической микроангиопатии	
Тромбоцитопения	Есть – содержание тромбоцитов $37 \times 10^9/\text{л}$.
Микроангиопатический гемолиз	Есть – содержание гемоглобина до 59 г/л, активность ЛДГ 824 ЕД/л, отрицательная прямая и непрямая пробы Кумбса
Признаки поражения почек и/или экстраренальные поражения	Протеинурия (белок в суточной моче 15,8 г/л), лейкоцитурия (122 лейкоцита в поле зрения), эритроцитурия (38 эритроцитов в поле зрения) Гипоальбуминемия (содержание белка 28–26 г/л), азотемия (содержание мочевины 35,3 ммоль/л, креатинина 1206 мкмоль/л) Поражение ЖКТ (эрозии по ЭФГДС, диарея) Поражение печени (активность АсАТ 55 Е/л, АлАТ 60 Е/л) Поражение ЦНС (нарушение зрения, кома) Поражение сердца, легких (гидроперикард, гидроторакс, застой в малом круге кровообращения, нарушения ритма)
Исключение STEC-ГУС	
Шига-токсин в крови и стуле	Не выявлен
Исключение ТТП	
Активность ADAMTS13	Активность ADAMTS13 составляла 66 % (при ТТП активность ADAMTS13 ниже 5–10 %)
Исследование крови на содержание компонентов комплемента С3 и С4	
Содержание С3, С4	Содержание С3 – 0,9 г/л (норма), С4 – 0,23 г/л (норма)
Исключение системных заболеваний	
Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка и др.), катастрофический антифосфолипидный синдром	Отсутствуют (отсутствуют клинико-лабораторные диагностические критерии системных заболеваний соединительной ткани, антинуклеарные антитела, волчаночный антикоагулянт в крови)
Исключение ВИЧ-инфекции	
Маркеры ВИЧ-инфекции, сепсиса	Отрицательные

25 % от исходного и более, поражение внутренних органов (почки, ЦНС, ЖКТ, сердце, легкие и т.д.);

2) исключить STEC-ГУС (на основании исключения наличия шига-токсина в крови и стуле);

3) исключить ТТП, системные заболевания соединительной ткани, катастрофический антифосфолипидный синдром, ВИЧ-инфекцию;

4) определить активность ADAMTS-13, снижение которой подтверждает диагноз аГУС;

5) определить содержание компонентов комплемента С3 и С4 (нормальные показатели могут служить дополнительным аргументом в пользу этого диагноза) [3].

На сегодняшний день единственным препаратом для лечения аГУС является экулизумаб. Учитывая, что у больных аГУС наблюдается постоянная неконтролируемая активация комплемента, риск развития внезапных осложнений сохраняется на протяжении всей жизни, в связи с чем таким пациентам рекомендуется постоянное проведение терапии экулизумабом [3–6, 10, 12,

14]. Возможно, своевременное назначение данного препарата повлияло бы на исход заболевания у пациентки Д.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батюшин М.М., Руденко Л.И., Кожин А.А., Голуб В.В., Данькин О.Н., Грекова И.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром. Клинические наблюдения. *Нефрология*. 2014; 18 (5): 80–84.

Batyushin M.M., Rudenko L.I., Kozhin A.A., Golub V.V., Dan'kin O.N., Grekova I.A. Atypical hemolytic uremic syndrome. Clinical observations. *Nefrologiya = Nephrology*. 2014; 18 (5): 80–84. [In Russian].

2. Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Козлов Л.В., Андина С.С., Юрова В.А., Кучиева А.М., Рощупкина С.В., Шилов Е.М. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Вестн. РАМН*. 2017; 72 (1): 42–52. doi: 10.15690/vramn769

- Dem'yanova K.A., Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A., Kozlov L.V., Andina S.S., Yurova V.A., Kuchieva A.M., Roshchupkina S.V., Shilov E.M. Complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017; 72 (1): 42–52. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn769
3. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ*. 2015; 17 (3): 242–264.
- Kozlovskaya N.L., Prokopenko E.I., Emirova Kh.M., Serikova S.Yu. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2015; 17 (3): 242–264. [In Russian].
4. Лора Ш., Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Нефрология*. 2012; 16 (2): 16–48. doi: 10.1186/1750-1172-6-60
- Lora Sh., Fremyu-Bachi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologiya = Nephrology*. 2012; 16 (2): 16–48. [In Russian]. doi: 10.1186/1750-1172-6-60
5. Afshar-Kharghan V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2016; (1): 217–225. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.217
6. Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13 (2): 300–317. doi: 10.2215/CJN.00620117
7. Jokiranta T.S. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017; 129 (21): 2847–2856. doi: 10.1182/blood-2016-11-709865
8. Kavanagh D., Raman S., Sheerin N.S. Management of hemolytic uremic syndrome. *F1000Prime Rep*. 2014; 6: 119. doi: 10.12703/P6-119
9. Kobbe R., Schild R., Christner M., Oh J., Loos S., Kemper M.J. Case report – atypical hemolytic uremic syndrome triggered by influenza B. *BMC Nephrol.* 2017; 18 (1): 1–4. doi: 10.1186/s12882-017-0512-y
10. Loirat C., Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 6: 60. doi: 10.1186/1750-1172-6-60
11. Rafiq A., Tariq H., Abbas N., Shenoy R. Atypical hemolytic-uremic syndrome: a case report and literature review. *Am. J. Case Rep.* 2015; 16: 109–114. doi: 10.12659/AJCR.892907
12. Rodriguez E., Barrios C., Soler M.J. Should eculizumab be discontinued in patients with atypical hemolytic uremic syndrome? *Clin. Kidney J.* 2017; 10 (3): 320–322. doi: 10.1093/ckj/sfx024
13. Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019; 26 (2): 99–110. doi: 10.5551/jat.RV17026
14. Yenerel M.N. Atypical hemolytic uremic syndrome: Differential diagnosis from TTP/HUS and management. *Turk. J. Haematol.* 2014; 31 (3): 216–225. doi: 10.4274/tjh.2013.0374
15. Zhang K., Lu Y., Harley K.T., Tran M.H. Atypical hemolytic uremic syndrome: a brief review. *Hematol. Rep.* 2017; 9 (2): 7053. doi: 10.4081/hr.2017.7053

Сведения об авторах:

Фомина Н.В., д.м.н., e-mail: natafomin11@mail.ru
Чеснокова Л.Д., e-mail: lches48@mail.ru
Кондерова О.А., e-mail: olga-konderova@list.ru
Смакотина С.А., д.м.н., e-mail: smak67@mail.ru
Уткина Е.В., e-mail: goll1997.2011@mail.ru
Исаев В.Ю., e-mail: vasy.vasichkin@bk.ru

Information about authors:

Fomina N.V., doctor of medical sciences, e-mail: natafomin11@mail.ru
Chesnokova L.D., e-mail: lches48@mail.ru
Konderova O.A., e-mail: olga-konderova@list.ru
Smakotina S.A., doctor of medical sciences, e-mail: smak67@mail.ru
Utchina E.V., e-mail: goll1997.2011@mail.ru
Isaev V.Yu., e-mail: vasy.vasichkin@bk.ru