


**Тромботическая микроангиопатия в  
практике интенсивной терапии.  
Взгляд акушерского анестезиолога-  
реаниматолога.**

*Профессор, д.м.н. Е. М. Шифман*

# Информационное письмо МЗ РФ «ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ В АКУШЕРСТВЕ», утверждено 5 мая 2017 г

<b>МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (МИНЗДРАВ РОССИИ)</b> Рязановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4, Москва, ГСП-4, 127994 тел.: (495) 621-44-53, факс: (495) 621-50-58	Руководителям органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения
05 05 17 № 15-4/1560-04 На № _____ от _____	
Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения направляет информационно-методическое письмо «Тромботическая микроангиопатия в акушерстве» для использования в работе. Приложение: на 10 л. в 1 экз.	
Директор департамента	 Е.Н. Байбарина

## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Информационное письмо подготовлено авторами:

Министерство здравоохранения Российской Федерации (Е.Н. Байбарина, О.С. Филиппов, Е.В. Гусева).

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян, А.В. Пырегов).

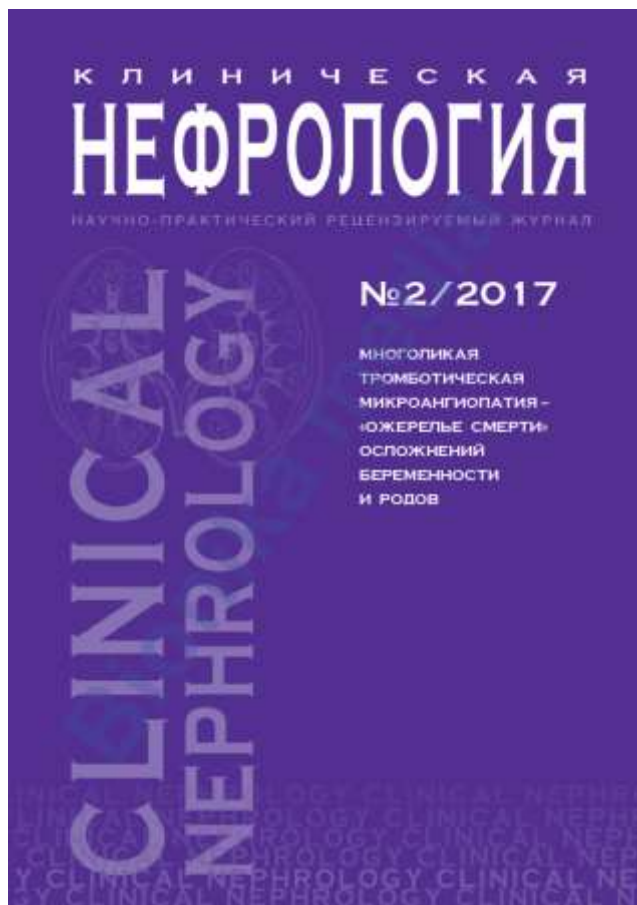
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева).

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ (Т.Е. Белокриницкая, К.Г Шаповалов)

Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов (Е.М. Шифман, Т.Е. Белокриницкая, А.В. Куликов, Д.Н. Проценко, К.Г Шаповалов, Н.В. Артымук)

# МНОГОЛИКАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ – «ОЖЕРЕЛЬЕ СМЕРТИ» ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

*«...каждая пятая пациентка с аГУС – акушерская, при этом развитие аГУС в большинстве случаев пришлось на послеродовой период (79% случаев) и сопровождалось повреждением почек: в 81% случаев пациенты нуждались в диализе в острой фазе болезни и в 62% случаев у пациенток развивалась терминальная почечная недостаточность менее чем за месяц после перенесенного эпизода аГУС...»*



# Клинический случай тромботической микроангиопатии в акушерской практике

**«Одним из важнейших триггеров возникновения ТМА является беременность. ТМА является одной из основных причин острой почечной недостаточности (ОПН) и острого кортикального некроза. «Акушерская» ОПН, в свою очередь, является одной из основных причин материнской и перинатальной смертности (20% и 39% соответственно)»**

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

## СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

№ 2(28) 2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



- АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПОДГОТОВКИ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ
- УСПЕХИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
- ДОСТИЖЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НАУКИ
- ФАРМАЦИЯ НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ

Сеченовский вестник. 2017. № 2(28). С. 28–32

УДК 618.3.06

**М.Н. Мочаловин,**  
канд. мед. наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии акушерского и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Итатинская государственная медицинская академия»,  
Итадэра Россия

**Т.Е. Бельюкринакина,**  
д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии перинатального факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Итатинская государственная медицинская академия»,  
Итадэра Россия

**Т.В. Ханкина,**  
заведующая отделением, исполняющая функцию перинатального центра, ГУЗ «Красная клиническая больница», г. Чита

**Е.М. Шифрина,**  
д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФБУ ВЗ МО МОНКИ имени М.Ф. Владимирского, президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов

**Е.Г. Шилова-Кол,**  
д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Итатинская государственная медицинская академия»,  
Итадэра Россия

**С.В. Костромкина,**  
заведующий отделением общей реанимации ГУЗ «Красная клиническая больница», г. Чита

**M.N. Mochalov,**  
Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of General Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy

**T.E. Belokrinitskaya,**  
Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, the Perinatal Faculty, the Faculty of Advanced Studies and Continuous Training, Chita State Medical Academy

**T.V. Hanina,**  
Head of Departments Performing the Function of Perinatal Center, Chita State Clinical Hospital "Regional Clinical Hospital"

**E.M. Shifrina,**  
Doctor of Medical Sciences, Professor, the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Vladimirovsky MONIKI, President of the Association of Obstetric Anesthesiologists-Reanimatologists

**К.С. Шилова-Кол,**  
Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy

**S.V. Kostromkina,**  
Head of the Department of General Reanimatology, Chita State Clinical Hospital "Regional Clinical Hospital"

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

### CLINICAL CASE OF THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN OBSTETRIC PRACTICE

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:**  
Мочаловин Мария Николаевна, канд. мед. наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии акушерского и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Итатинская государственная медицинская академия»,  
Итадэра Россия  
Адрес: 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 24а  
Тел.: +7 (924) 340-28-91  
e-mail: m.mochalov@yandex.ru  
Статья принята в редакцию: 17.05.2017  
Статья принята в печать: 30.06.2017

**CONTACT INFORMATION:**  
Marius Mochalov, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of General Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy  
Address: 24a, Gorky's str., Chita, 672090, Russia  
Tel.: +7 (924) 340-28-91  
e-mail: m.mochalov@yandex.ru  
The article received: May 17, 2017  
The article approved for publication: June 30, 2017

28

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК № 2(28) 2017 г.

# Виды ТМА в акушерской практике

Распространенность  
1: 25 000 беременностей<sup>1</sup>

Беременность является  
триггером для манифестации  
ряда редких и  
жизнеугрожающих  
заболеваний<sup>2,3</sup>

Сходство клинических  
проявлений при различных  
видах ТМА затрудняет  
дифференциальную  
диагностику и  
своевременное начало  
специфической терапии<sup>2,4</sup>

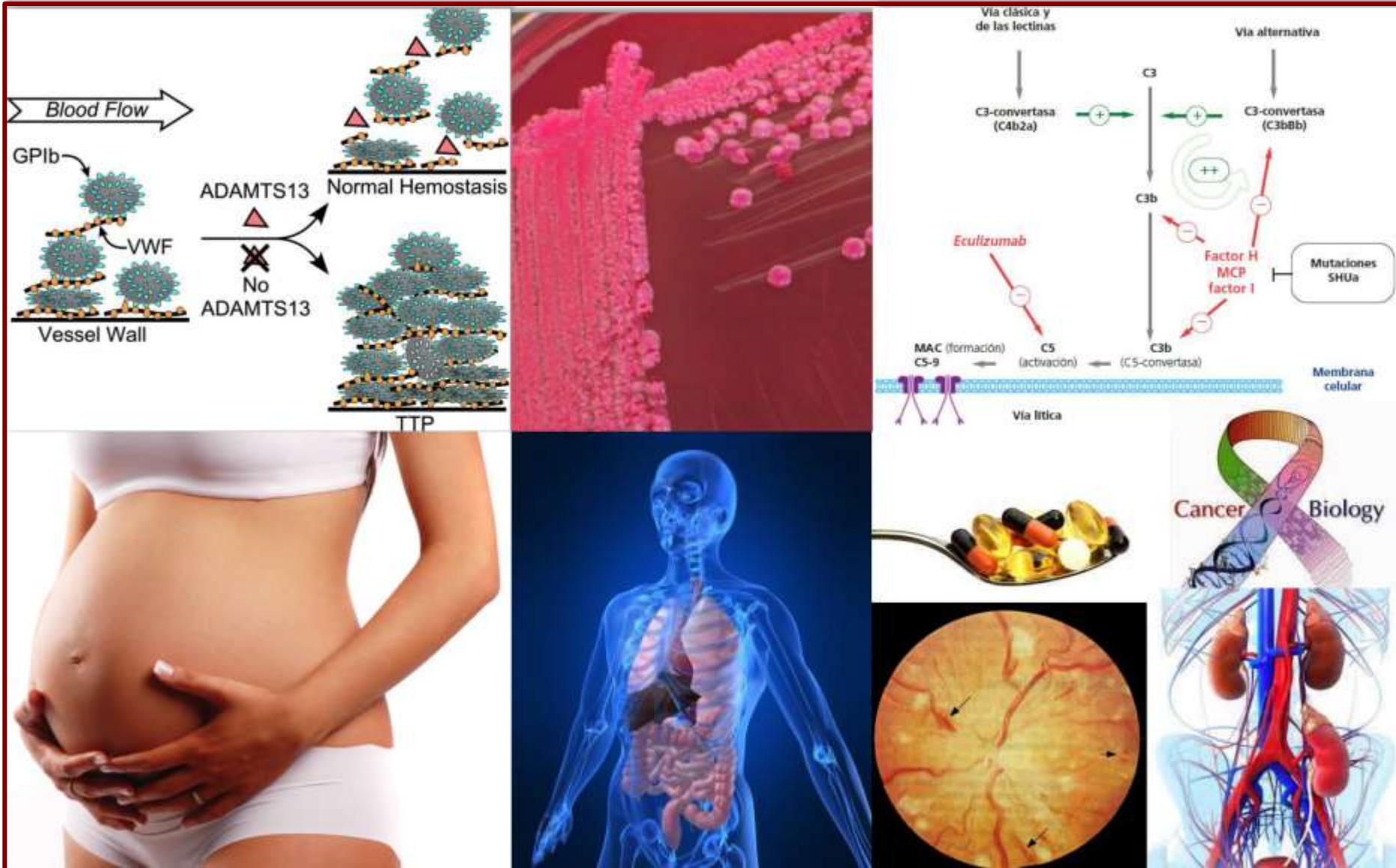


HELLP - hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count, ГУС/аГУС – гемолитико-уремический синдром/ атипичный ГУС, ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ТМА – тромботическая микроангиопатия, АФС/КАФС- антифосфолипидный синдром/катастрофический АФС; СКВ –системная красная волчанка,

1. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG: The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 91: 662–668, 1998. 2. Fakhouri F et al. Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet*. Published Online February 24, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4). 3. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 859–67. 4. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:644–8.



# Широкий дифференциальный диагноз



## аГУС – Дифференциальный диагноз

В конце концов,  
методом исключения  
мы пришли  
к клиническому  
диагнозу  
аГУС



# HELLP-синдром

- **H**emolysis - свободный гемоглобин в сыворотке и моче.
- **E**levated **L**iver enzymes - повышение уровня АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина.
- **L**ow **P**latelets – Тромбоцитопения

## ELLP и LP – парциальные формы

**Pritchard J.A.**, Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia, and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. N Engl J Med. **1954**;280:89-98.

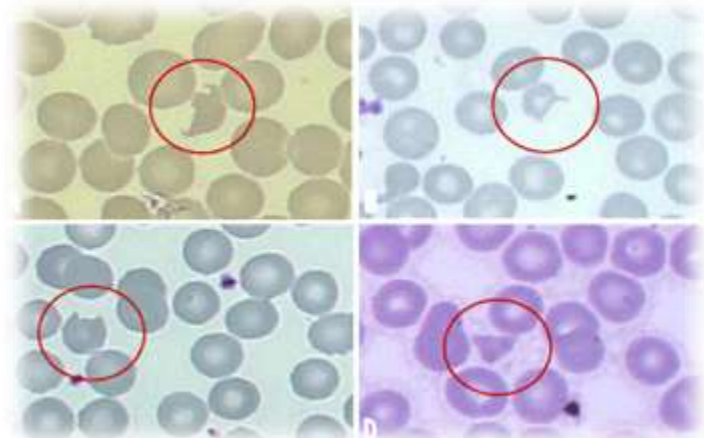
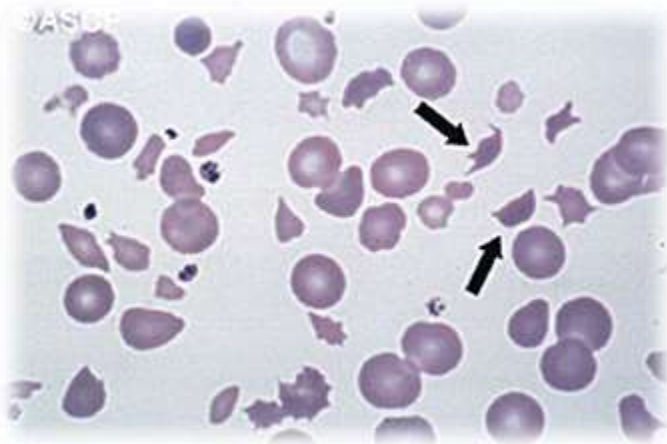
**Goodlin R.C.**, Cotton DB, Hasslein HC. Severe edema-proteinuria hypertension gestosis. AmJ Obstet Gynecol **1978**;132:595-598.

**Weinstein L.** Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. AmJ Obstet Gynecol. **1982**;142:159-167.

**МКБ 10: М31.1 Тромботическая микроангиопатия**



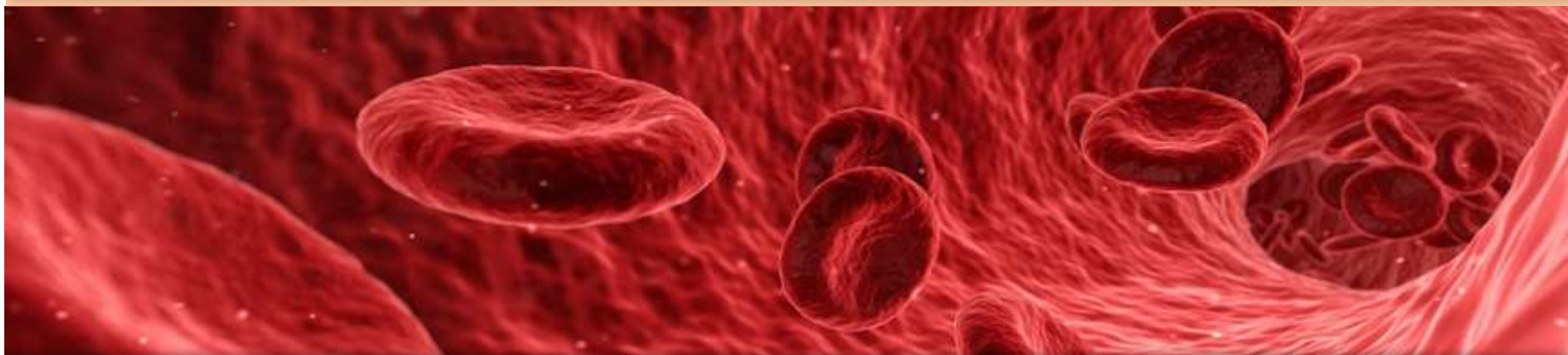
макроскопически виден только у 10%



**Наличие фрагментов эритроцитов (шизоцитов) свидетельствует не просто о развитии гемолиза, а именно о развитии микроангиопатического гемолиза.**

**Это подтверждает принадлежность преэклампсии к группе ТМА.**

**При иммунном гемолизе шизоцитов нет!**



# Беременность - компонент-активирующее состояние (КАС), способствует развитию аГУС<sup>1-5</sup>



# У большинства пациенток с акушерским аГУС имеется полиорганная недостаточность (наши первые результаты)

**50%** Нарушения со стороны

ЦНС

- Кома
- ОНМК
- Головная боль
- Судороги

**69%** Нарушения со стороны

дыхательной системы

- Поражение интерстиция
- Гидроторакс
- ТЭЛА

у **29%** пациенток

заболевание почек прогрессирует до тХБП

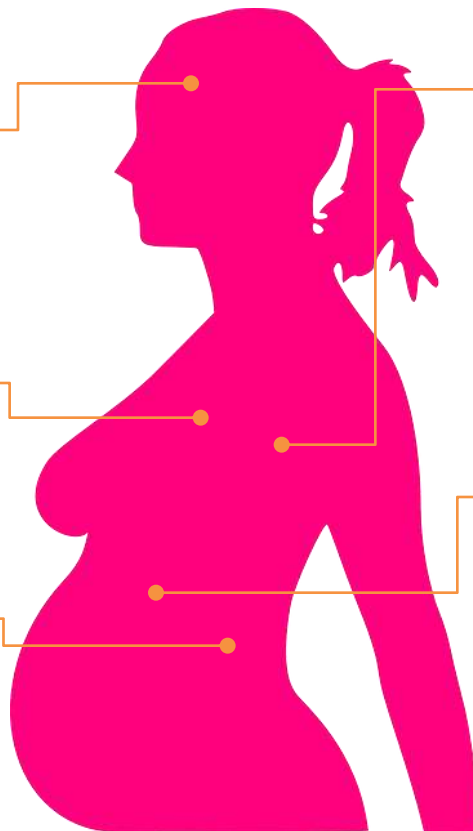
- Повышение креатинина
- Отеки, злокачественная гипертензия
- Протеинурия

**29%** Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

- Инфаркт миокарда
- Снижение ФВ
- Гидроперикард
- Артериальная гипертензия
- Нарушение ритма

**77%** Нарушения со стороны функции печени

- Повышение АЛТ, АСТ
- Другое

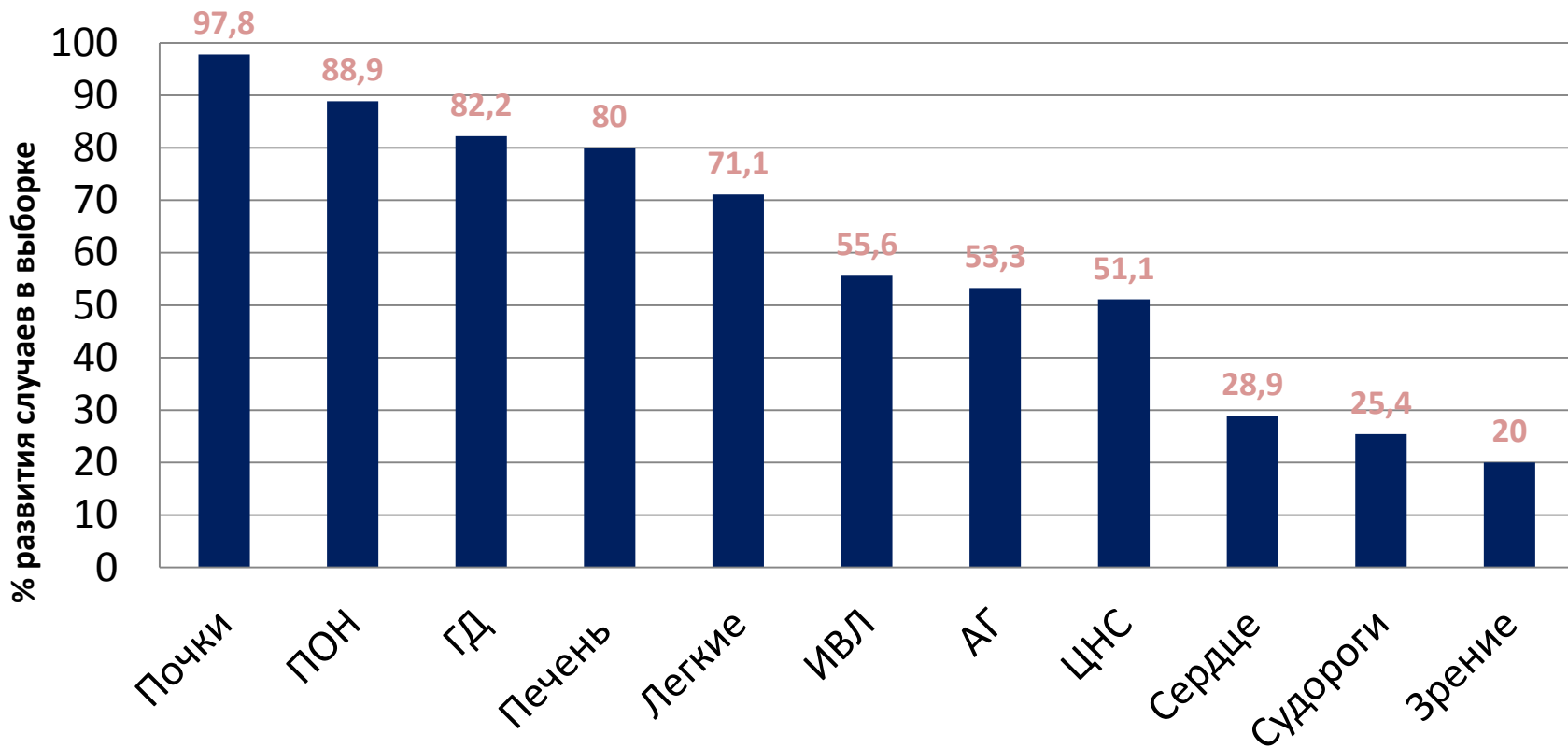


**83%** пациенток с аГУС (40/48) имели как минимум **2** экстраренальных осложнения, включая поражение ЦНС, сердечно-сосудистые осложнения и поражение печени



# Поражение органов и систем органов при акушерских ТМА\*

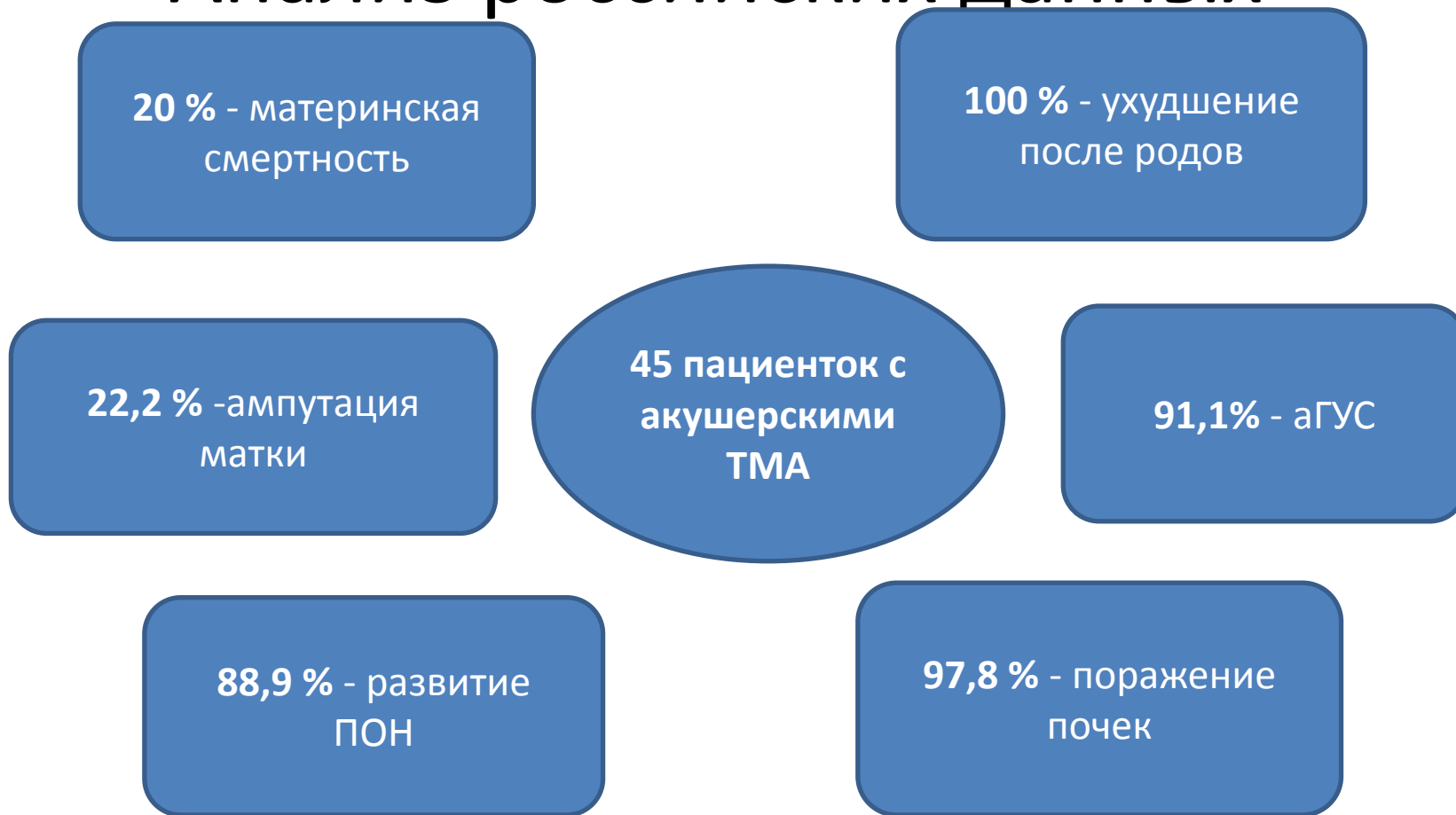
## Поражение органов и систем



\* Неопубликованные данные

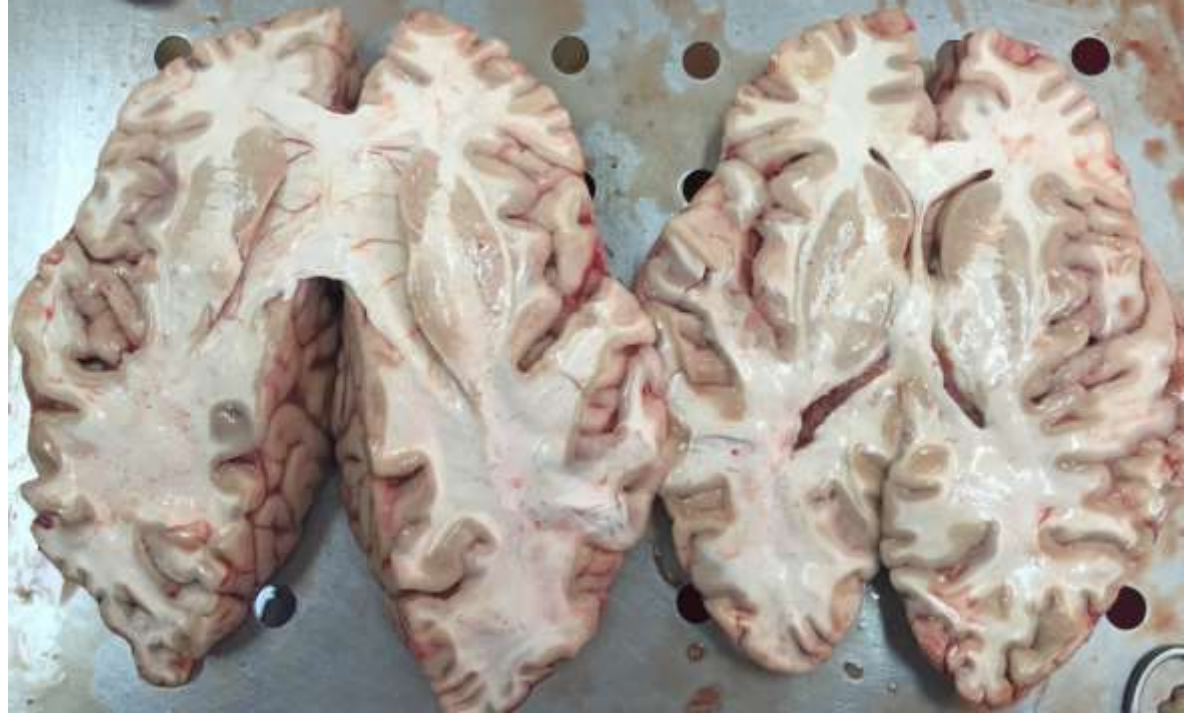
# Клинические исходы акушерских ТМА.

## Анализ российских данных\*



\* Неопубликованные данные

# Головной мозг (масса 1350г)



Кровоизлияния в оболочках  
головного мозга




Серозный менингит



Отек вещества мозга, полнокровие сосудов, очаги лимфоцитарной инфильтрации

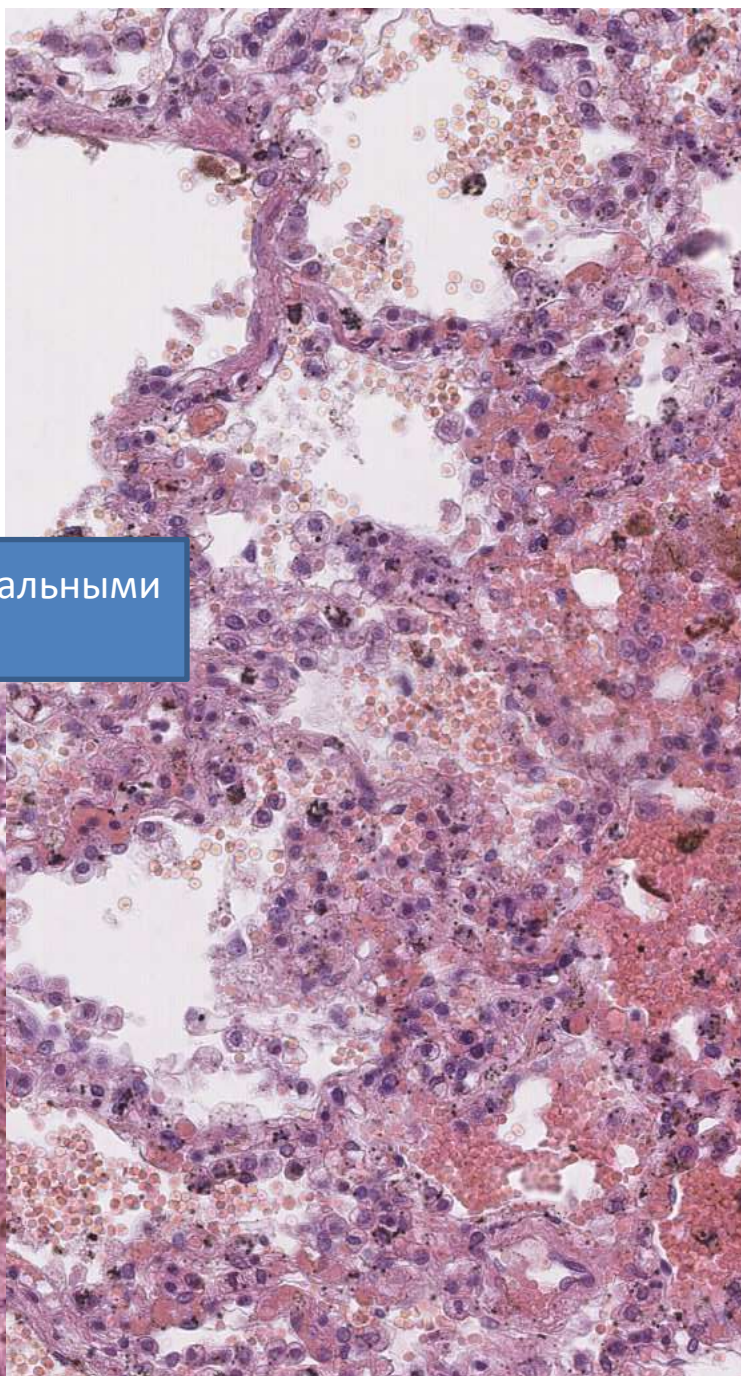
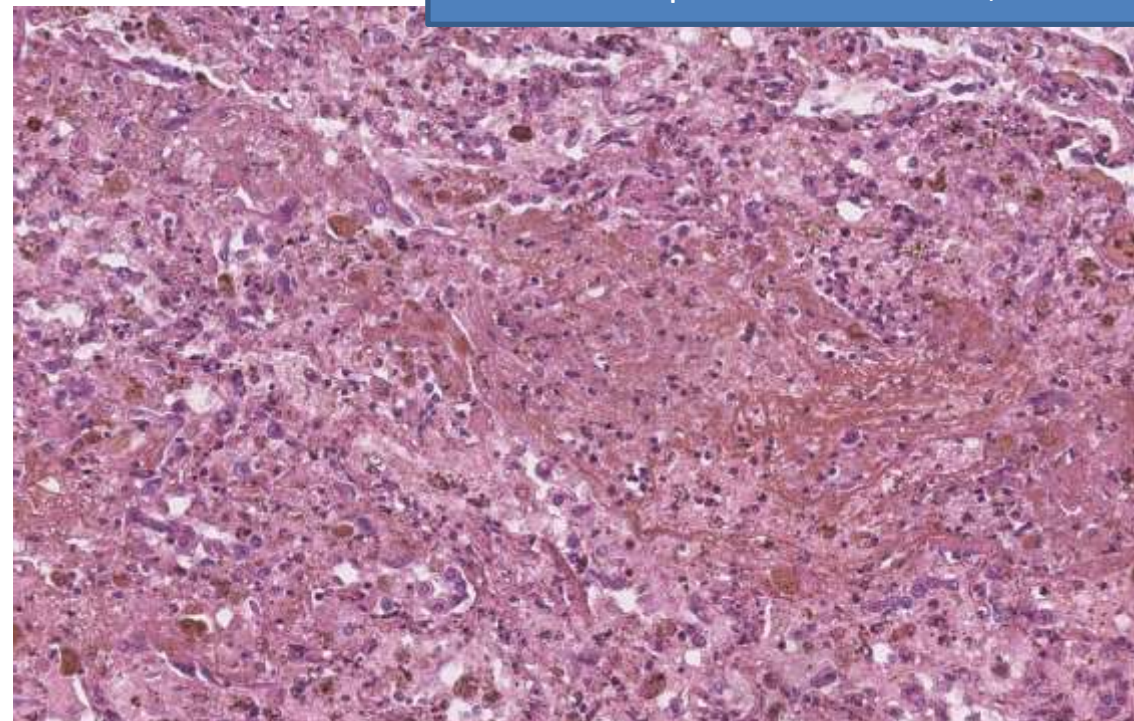




геморрагический  
инфаркт

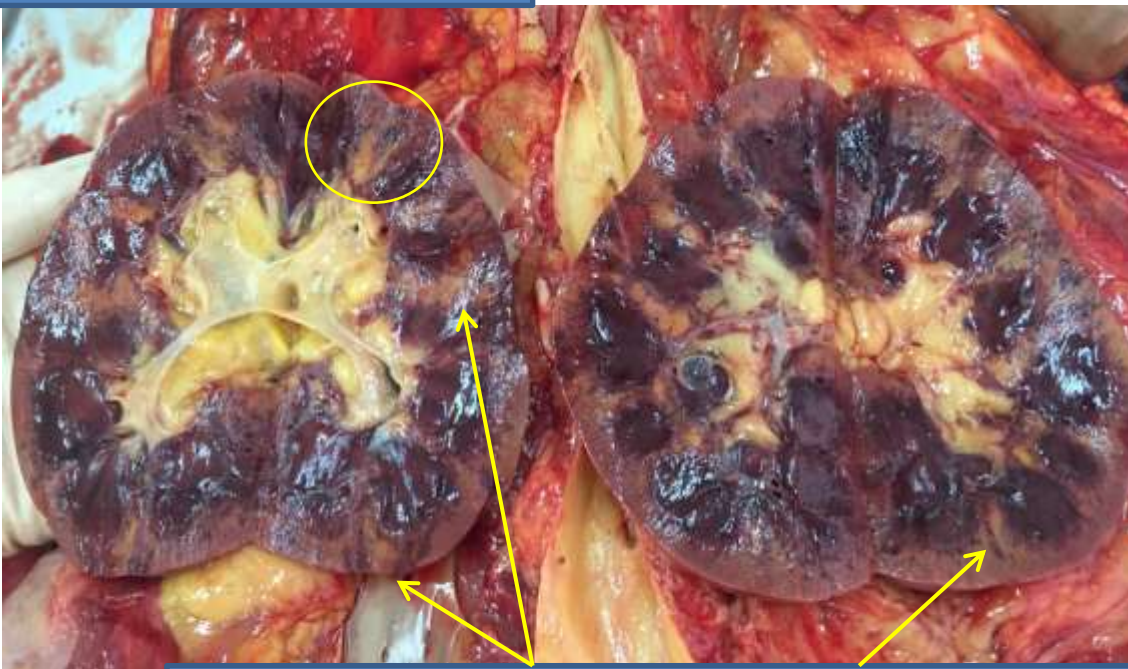


Признаки тромбоза с перифокальными  
кровоизлияниями , отек.

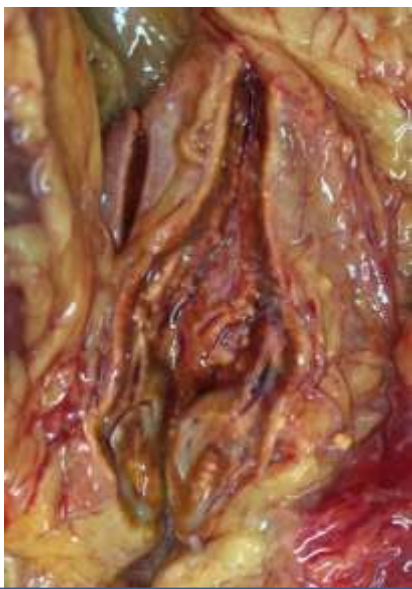




«Шоковые» почки



Кортикальные некрозы размером до 2,8x1,6 см



Надпочечники

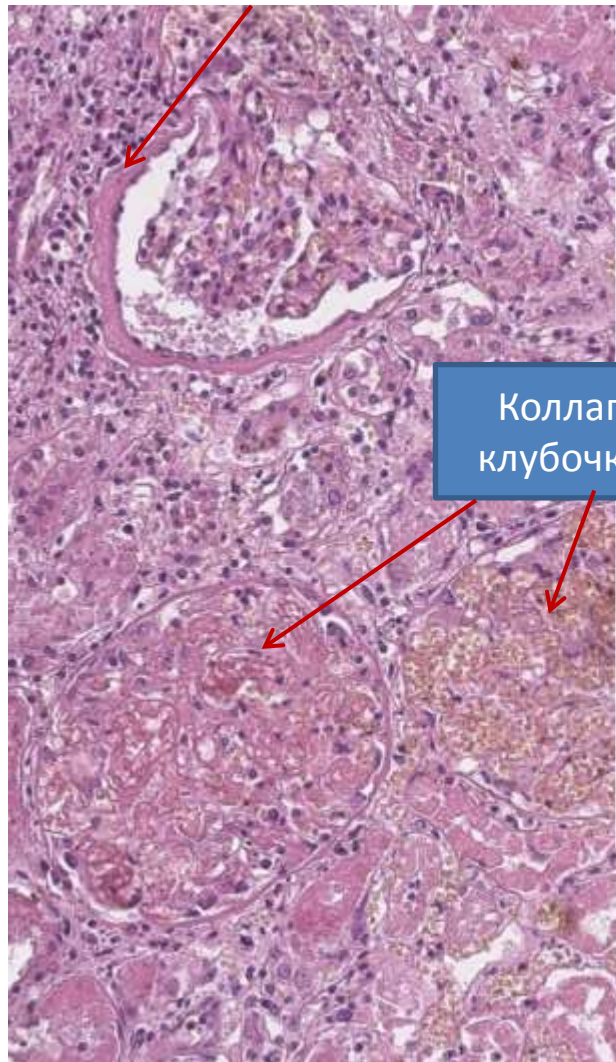


Мочевой пузырь

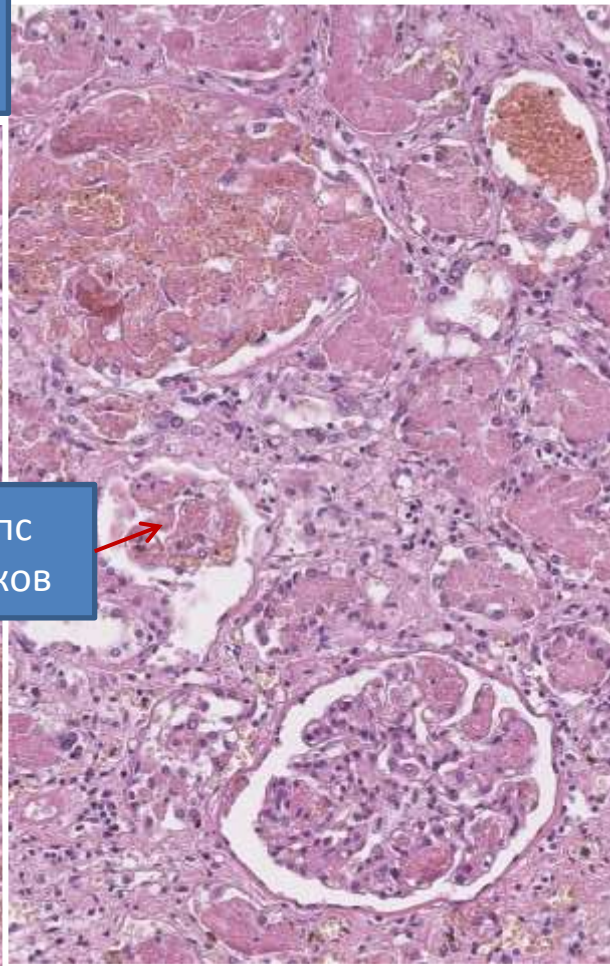


# Признаки эклампсии?

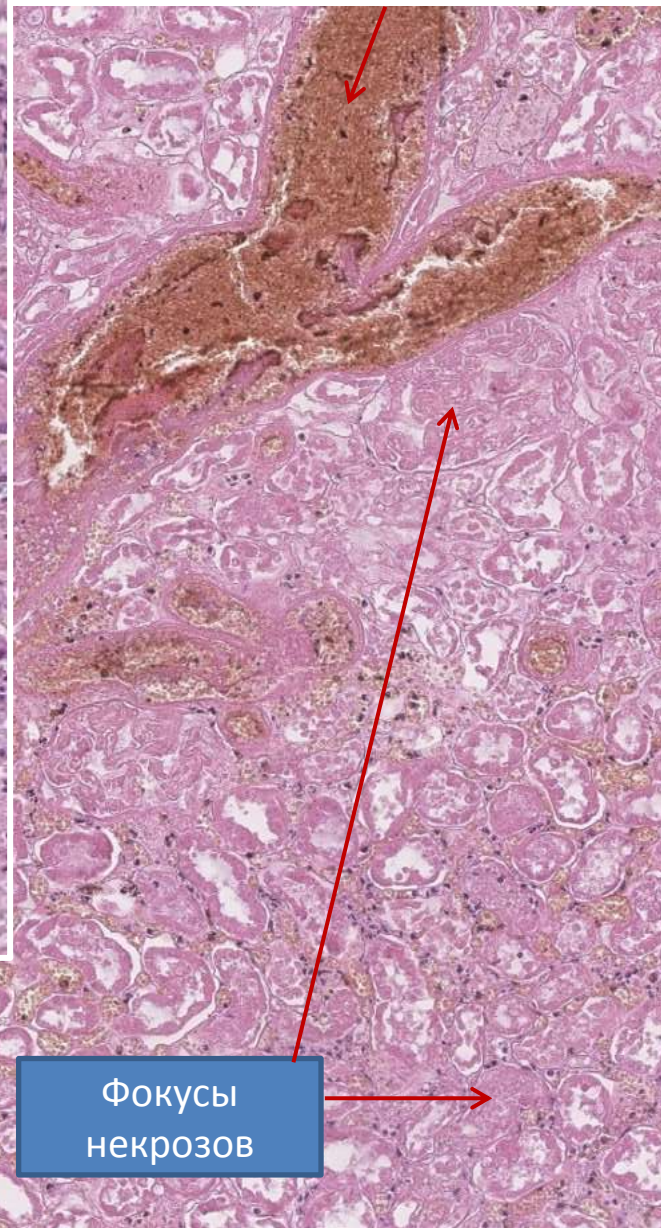
Утолщение и гиалиноз капсулы,  
кровоизлияния в клубочках



Коллапс  
клубочков



Расширение капиллярной  
сети с кровоизлияниями

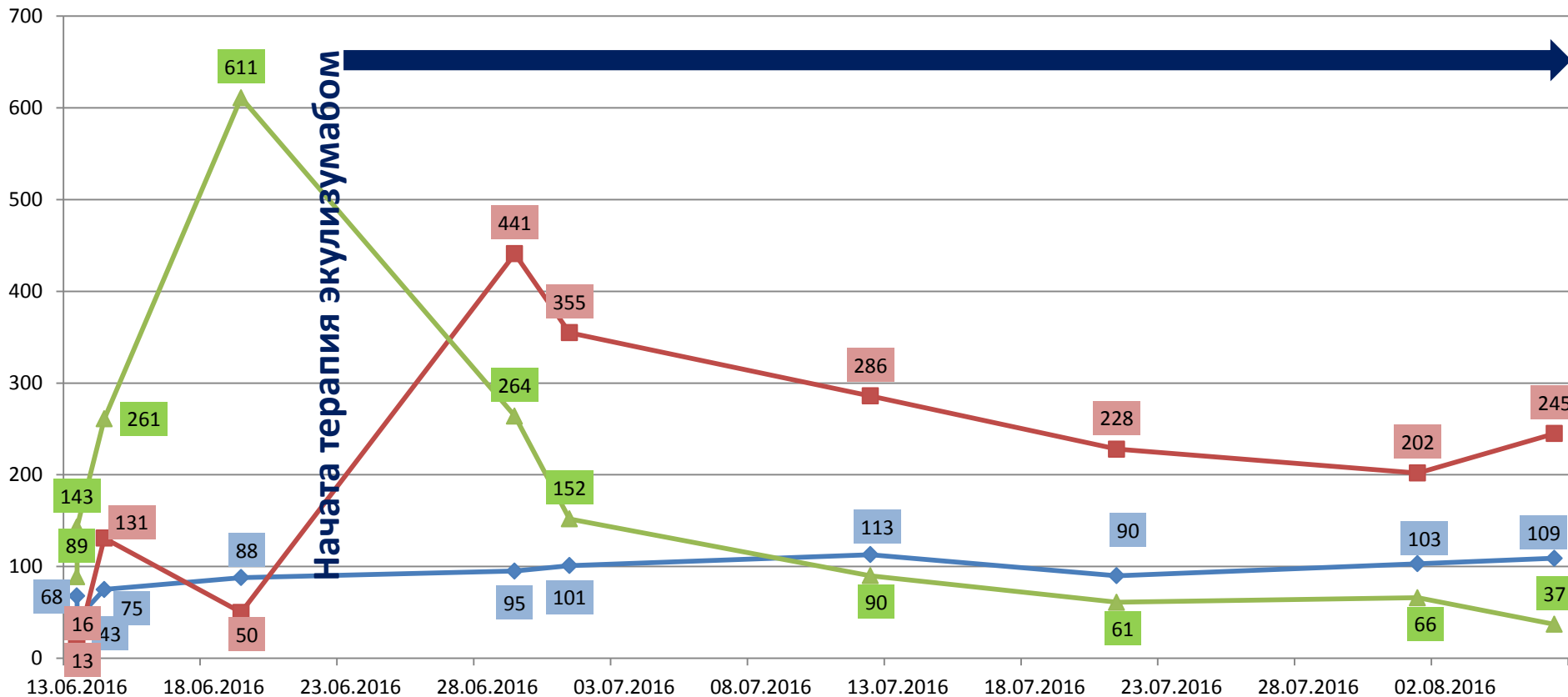


Фокусы  
некрозов

## Проведение плазмотерапии у пациентов с аГУС в целом не эффективно и связано с риском побочных явлений

- Более 70% пациентов умирают, нуждаются в диализе или страдают от хронического поражения почек в течение 3х лет после постановки диагноза<sup>1</sup>
- Не было проведено ни одного контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности плазмотерапии у пациентов с аГУС<sup>2,8</sup>
- Частые и тяжелые осложнения у взрослых и детей<sup>3,4</sup>
- Плазмотерапия не воздействует на причину аГУС: неконтролируемую активацию комплемента<sup>5</sup>
  - Во время проведения плазмотерапии сохраняется неконтролируемая активация комплемента и тромбоцитов<sup>6,7</sup>

# Динамика ТМА у пациентки



◆ гемоглобин, г/л   
 ■ тромбоциты, \*10<sup>9</sup>/л   
 ▲ креатинин, мкмоль/л

Проводимая терапия:  
 цефтриаксон, гептрал,  
 фуросемид, сульфат магния,  
 транексам, СЗП,  
 эритроцитарная масса,  
 метилпреднизолон, ульказол,  
 ЗПТ (ГД)



# Eculizumab (ECU) Safety and Efficacy in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients with Long Disease Duration and Chronic Kidney Disease (CKD): 2-Year Results

Christoph Licht,<sup>1</sup> Petra Muus,<sup>2</sup> Christophe Legendre,<sup>3</sup> Kenneth Douglas,<sup>4</sup> Maryvonne Hourmant,<sup>5</sup> Yataou Delmas,<sup>6</sup> Maria Herthelius,<sup>7</sup> Antonella Trivelli,<sup>8</sup> Timothy Goodship,<sup>9</sup> Camille Bedrosian,<sup>10</sup> Chantal Lotrat<sup>11</sup>

<sup>1</sup>The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; <sup>2</sup>Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; <sup>3</sup>Université Paris Descartes and Hôpital Necker, Paris, France; <sup>4</sup>Easton West Scotland Cancer Centre, Glasgow, UK; <sup>5</sup>CHU Hôtel Dieu-Necker, Nantes, France; <sup>6</sup>CHU Pellegrin Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>7</sup>Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; <sup>8</sup>Teikyo U. Gakko, Gema, Italy; <sup>9</sup>Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; <sup>10</sup>Hesston Pharmaceuticals, Inc., Cheshire, CT, USA; <sup>11</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris, France

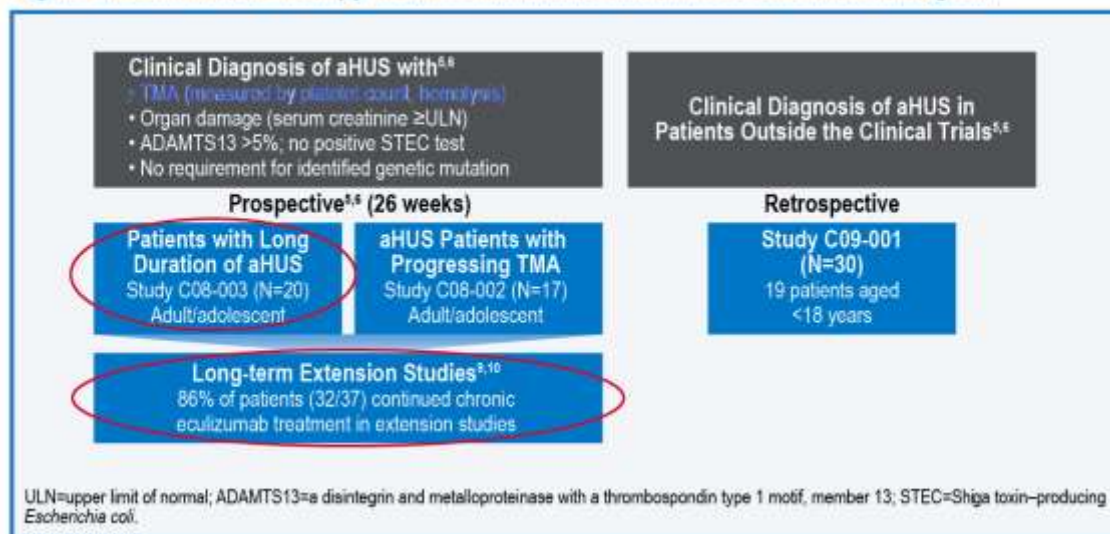


# blood

Leading the way in experimental and clinical research in hematology

У пациентов с аГУС плазмообмен, часто приводит к нормализации количества тромбоцитов, но у них сохраняется активация тромбоцитов с высокой экспрессией Р-селектина40, что с клинической точки зрения проявляется дальнейшим поражением систем органов.

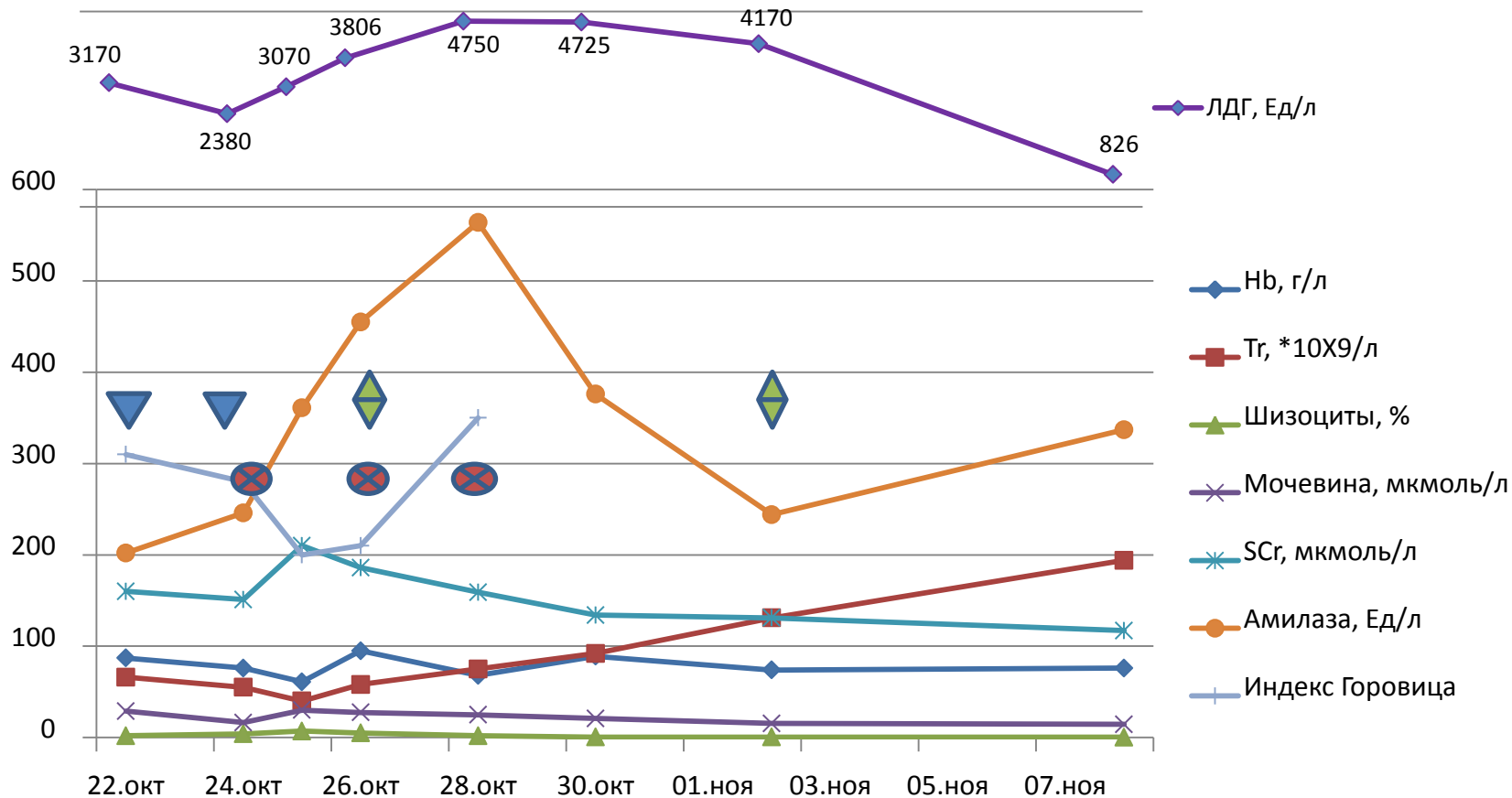
Figure 2. Eculizumab Therapy in aHUS: Multinational, Multicenter Clinical Program



Licht C, Muus P, Legendre CM, et al. Eculizumab (ECU) safety and efficacy in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients with long disease duration and chronic kidney disease (CKD): 2-year results [ASH abstract 985].

Blood. 2012;120 (suppl 21). 42.

# Табл.. Динамика лабораторных показателей



Плазмообмен



Инф.эритроц. взвеси



Экулизумаб

**ALEXMED**  
**Urine bag bedside**  
**volume 1000 ml**

**Мочеприемник**  
**прикроватный**  
**объем 1000 мл**

Name/ИО: \_\_\_\_\_

Room/Палата: \_\_\_\_\_

Date/Дата: \_\_\_\_\_

100  
80  
500  
100  
50





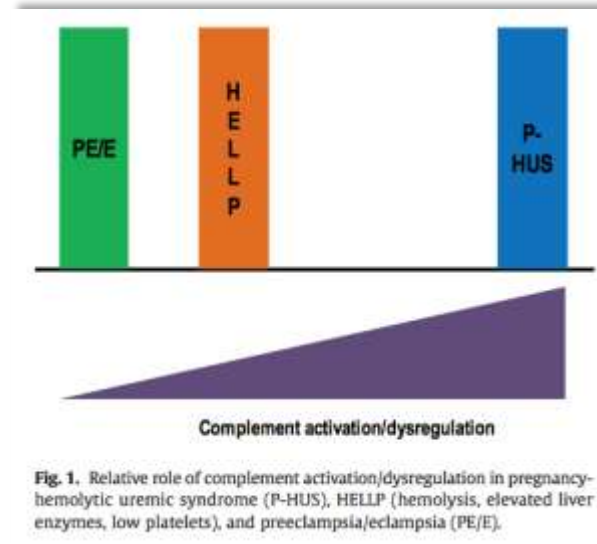
Contents lists available at ScienceDirect

# Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/transci](http://www.elsevier.com/locate/transci)

Крайне важно учитывать, что у большинства пациентов с аГУС, получающих только плазмообмен, может достигаться полная или практически полная гематологическая ремиссия, тем не менее, у них продолжается прогрессирование поражения почек до терминальной стадии, также возможен и летальный исход.

Случаи ТМА, возникающие в конце третьего триместра или в послеродовой период, как правило, представляют собой аГУС.





## Клинический случай

Лабораторно при поступлении:

Hb 73 г/л (в роддоме при поступлении: 55 г/л – введено 2 дозы эр. массы),  
Le –  $24,1 \cdot 10$ , Er –  $2,8 \cdot 10$ , Tг 65 (ручн. подсчет.) $\cdot 10$ , K+ 4,59 мм/л, рН – 7,38,  
BE– 8,6 ммоль/л. Сахар 7,2 ммоль/л. АлАТ – 42 ед/л, АсАТ – 88 ед/л,  
мочевина 11,6 ммоль/л, креатинин 317 мкмоль/л, общ. белок 54 г/л.,  
МНО – 1,05, АЧТВ – 34с. Д-димеры – 1,25 мкг/мл., ЛДГ – 2945 ед/л.  
Прокальцитонин 1,670 нг/мл

С 20.06.2017 с 19.00 проводилась процедура продленной вено-венозной  
гемофильтрации с ультрафильтрацией, окончена 23.06.2017 в 3.00

Ультрафильтрата 4,9 л.

В динамике АлАТ – 103 ед/л, АсАТ – 99 ед/л, ЛДГ – 5557 ед/л.

Мочевина – 11,3 ммоль/л, креатинин 289 мкмоль/л. СРБ – 55,7 мг/л.

Прокальцитонин 0,890 нг/мл.

С 22 часов 22.06.2017 появилась неконтролируемая артериальная гипертензия.

АД на уровне 185–230/110–130 мм. рт. ст. Пульс 86–62 в мин.

## Клинический случай

С 12.00 23.06.2017 – нарастает клиника дыхательной недостаточности.

Переведена на ИВЛ.

Активность металлопероксидазы ADAMTS13 – 25%.

Гаптоглобин 10,0 мг/дл.

Антитела к кардиолипину 0,4 ед/л.

АТ к б-2 гликопротеину 1 – 0,3нг/мл.

МРТ – признаки внутримозгового кровоизлияния  
с прорывом в желудочки.

23.06.2017 наступила смерть



# Клинический случай

## Внутричерепное кровоизлияние с прорывом крови в желудочки



Clinical Advances in

# HEMATOLOGY & ONCOLOGY™

A Peer-Reviewed Journal



**В отличие от результатов применения плазмообмена у пациентов при ТТП, у пациентов с аГУС редко нормализуется уровень креатинина сыворотки, и не меняется риск развития терминальной стадии заболевания почек и смерти**



*Jeffrey Laurence, MD, Hermann Haller, MD, Pier Mannuccio Mannucci, MD, Masaomi Nangaku, MD, PhD, Manuel Praga, MD u Santiago Rodriguez de Cordoba, PhD* Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): Essential Aspects of an Accurate Diagnosis by Laurence et al., *Clinical Advances in Hematology & Oncology* Volume 14, Issue 11, Supplement 11 November 2016

# Клинико-лабораторные особенности пациенток с акушерскими ТМА.

## Анализ российских данных\*

	N	Mean	Median	Minimum	Maximum
САД	45	149,44	150,00	80,00	220,00
ДАД	45	91,33	100,00	35,00	115,00
НВ	45	63,84	63,00	32,00	122,00
Тромбоциты	45	49,89	41,00	10,00	140,00
Гаптоглобин	7	0,31	0,40	0,08	0,50
Шизоциты	18	0,93	1,00	0,00	2,00
Креатинин	45	457,36	427,00	51,00	1020,00
ЛДГ	45	2487,16	1805,00	5,30	12484,00
АСТ	45	371,62	171,00	10,00	4595,00
АЛТ	45	307,13	140,00	8,00	4613,00
билирубин	44	62,46	22,50	5,00	347,00
глюкоза	43	6,52	6,00	2,40	17,00
ADAMTS 13	25	54,40	53,00	23,00	116,00

Возраст пациенток от 16 до 42 лет

\* Неопубликованные данные



# Диагноз аГУС – методом исключения

## Диагноз не требует определения генетической мутации:

- генетическую мутацию не удастся определить у 30–40% пациентов с аГУС
- отсутствие идентифицируемых генетических мутаций не исключает аГУС
- результаты обычно занимают месяцы (пациенты требуют немедленной помощи)

CJASN Clinical Journal of the American Society of Nephrology

### Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype

Marina Noris,<sup>\*</sup> Jessica Caprioli,<sup>\*</sup> Elena Bresin,<sup>\*</sup> Chiara Mossali,<sup>\*</sup> Gaia Pianetti,<sup>\*</sup> Sara Gamba,<sup>\*</sup> Erica Daina,<sup>\*</sup> Chiara Ferulli,<sup>\*</sup> Federica Casellietti,<sup>\*</sup> Annalisa Sorrosina,<sup>\*</sup> Rossella Piras,<sup>\*</sup> Roberta Donadelli,<sup>\*</sup> Ramona Maramba,<sup>\*</sup> Irene van der Meer,<sup>†</sup> Edward M. Conway,<sup>‡</sup> Peter F. Zipfel,<sup>§</sup> Timothy H. Goodship,<sup>||</sup> and Giuseppe Remuzzi<sup>¶</sup>  
<sup>\*</sup>Merio Nigri Institute for Pharmacological Research, Clinical Research Center for Rare Diseases, Aldo e Celia Davoli, Villa Cassini, Ravenna, Bergamo, Italy; <sup>†</sup>Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University Hospital Maastricht, Maastricht, The Netherlands; <sup>‡</sup>Centre for Blood Research, Life Sciences Centre, University of British Columbia, Vancouver, Canada; <sup>§</sup>Leyden Institute for Natural Products Research and Infectious Biology, Jena, Germany; <sup>||</sup>Institute of Human Genetics, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; and <sup>¶</sup>Department of Nephrology and Dietetics, Azienda Ospedaliera, Ospedale Nigri di Bergamo, Bergamo, Italy

**Background and objectives:** Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and renal impairment. Most childhood cases are caused by Shiga toxin-producing bacteria. The other form, atypical HUS (aHUS), accounts for 18% of cases and has a poor prognosis. Genetic complement abnormalities have been found in aHUS.

**Design, setting, participants, and measurements:** We screened 275 consecutive patients with aHUS for complement abnormalities and studied their role in predicting clinical phenotype and response to treatment. We compared mutation frequencies and localization and clinical outcome in familial (FD) and sporadic (SP) cases.

**Results:** In >70% of sporadic and familial cases, gene mutations, disease-associated factor II (CFII) polymorphisms, or anti-CFH autoantibodies were found. Either mutations or CFII polymorphisms were also found in the majority of patients with secondary aHUS, suggesting a genetic predisposition. Familial cases showed a higher prevalence of mutations in SCR2 of CFH and more severe disease than sporadic cases. Patients with CFH or THBD (thrombomodulin) mutations had the earliest onset and highest mortality. Membrane-cofactor protein (MCP) mutations were associated with the best prognosis. Plasma therapy induced remission in 8 to 88% of episodes in patients with CFH, C3, or THBD mutations or autoantibodies, whereas patients with CFI factor D mutations were poor responders. aHUS recurred frequently after kidney transplantation except for patients with MCP mutations.

**Conclusions:** Results underline the need of genetic screening for all susceptibility factors as part of clinical management of aHUS and the identification of patients who could safely benefit from kidney transplant.

Clin J Am Soc Nephrol 5: 1844–1856, 2010; doi: 10.2203/CJN.021030

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a disorder of the microvasculature with hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure (1). Most childhood cases are caused by *E. coli* strains producing Shiga-like toxin (Stx-E, stx (2)). However, ~10% of cases are not caused by Stx-E, stx (4). This atypical form (aHUS) can be sporadic or familial (A2) and has a poor prognosis, with a 10 to 12% mortality rate during the acute phase (3) and up to 50% of cases progressing to end-stage renal failure (ESRF).

Extensive research has established an association between aHUS and uncontrolled activation of the alternative pathway of the complement system (4). More than 120 mutations in CFH, CFI, and MCP, encoding the regulatory proteins complement factor H, factor I, and membrane-cofactor protein, respectively, have been reported in patients with aHUS (www.HUS-ILS.org). Gain-of-function mutations in key proteins of the alternative pathway, complement factor B (CFB), and C3 have also been reported (7–9). More recently, mutations in THBD encoding thrombomodulin, a membrane-bound glycoprotein with anticoagulant properties that modulates complement activation on cell surfaces, have also been associated with aHUS (10). Finally, anti-CFH autoantibodies have been described in sporadic forms (11). Of note, 98% of patients with anti-CFH autoantibodies

Submitted March 9, 2010; Accepted May 20, 2010.

Published online ahead of print. Publication date available at www.cajnp.org.

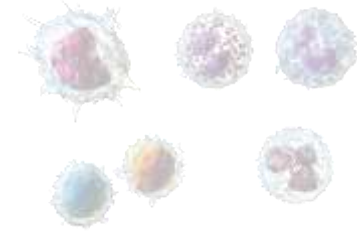
M.N., J.C., and E.B. contributed equally to this paper.

Correspondence: Dr. Marina Noris, Merio Nigri Institute for Pharmacological Research, Clinical Research Center for Rare Diseases, Aldo e Celia Davoli, Via Cassini, 33020 Ravenna (RC), Italy. (Email: 39-054-855062; fax: 39-054-855077; E-mail: marina.noris@marionigri.it)

Copyright © 2010 by the American Society of Nephrology

ISSN: 1555-2675/10/05





*Лекарств дорогих мы не употребляем.  
Человек простой: если умрёт, то он и так умрёт,  
если выздоровеет, то он и так выздоровеет.*

*Н. В. Гоголь «Ревизор»*

**Последний шанс на то, чтобы задать  
вопрос  
[eshifman@mail.ru](mailto:eshifman@mail.ru)**

