

ГЕМОЛИТИКО–УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Л.Б. Филатов¹, А.И. Щинов², А.А Трофимов², Н.В. Воронина³, Л.Д. Кива³

¹Екатеринбургский Консультативно-Диагностический Центр,

²МУ Городская клиническая больница №40,

³ГУЗ СО “Свердловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями”

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) был впервые описан С.Е. von Gasser с соавторами (Швейцария, 1955 год) у детей с продромой в виде кровавой диареей, с тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и острой почечной недостаточностью. Установлена связь синдрома с энтерогеморрагической *Escherichia coli*, продуцирующей шига-токсин (взаимосвязь синдрома с инфекцией выявлена М.А. Karmali с коллегами в 1983 году). Большинство случаев (70–80%) вызвано *E. coli* O157:H7; кроме того, причиной ГУС могут быть другие серотипы кишечной палочки O111:H8, O103:H2, O104:H4, O121, O145, O26, O113, O55:H7 и т.д. или *Shigella dysenteriae* *type 1* [1–4]. Значительно реже заболевание возникает у взрослых пациентов. ГУС может развиваться вслед за диареей (эта форма традиционно обозначается как Д⁺ГУС), но встречается и атипичная (“бездиарейная”) форма (так называемый ДГУС) с более плохим прогнозом.

Основу диагноза ГУС составляет **триада**:

- микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА),
- тромбоцитопения,
- поражение почек.

Манифестацией ГУС у 55–70% больных является острая почечная недостаточность (ОПН) [2]. В структуре причин ОПН у взрослых менее 5% приходится на ГУС [5]. Болезнь иногда проявляется полиорганной патологией, включая неврологические осложнения, поражение печени и сердца. Клинические симптомы ГУС, особенно при поражении нервной системы, мало отличаются от тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), их дифференциация сложна.

Классификация ГУС дана в таблице 1.

Типичный ГУС (ГУС, ассоциированный с шига-подобным токсином/ ассоциированный с диареей/ Д⁺ГУС). – Эта форма – классическая, диагностируется она у 90% пациентов с данной патологией. Общая частота шига-токсин-ассоциированного ГУС оценивается как 2,1/ 100 тыс. населения в год [2]. В Нью-Йорке частота инфицирования *E. coli* O157 составляет 1,6–8,5 случаев/ 100 000 населения в год; частота ГУС после диареи 0,1–0,2/ 100 000 населения в год [6]. Частота Д⁺ГУС у взрослых 0,7/ млн. в год [7]. Болеют в основном дети до 10 лет [1], у взрослых заболевание возникает в 10 раз реже, чем у детей [7]. Заражение происходит через

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ГУС, ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ [2, 8, 9]

КЛАССИФИКАЦИЯ ГУС	ТЕРАПИЯ
1. ГУС, ассоциированный с шигатоксином (типичный/ ассоциированный с диареей/ Д ⁺):	
1.1. <i>Escherichia coli</i>	поддерживающая терапия +/- у взрослых – плазмазамена
1.2. <i>Shigella dysenteriae type 1</i>	поддерживающая терапия + антибиотики
2. ГУС, не связанный с шигатоксином (атипичный/ бездиарейный/ Д ⁻):	
2.1. ГУС на фоне инфекции:	
2.1.1. бактерии – <i>Streptococcus pneumoniae</i>	антибиотики (без плазмы)
2.1.2. вирус – ВИЧ ¹	плазмазамена
2.2. лекарственный ГУС (противоопухолевые препараты, антикоагулянты, иммуносупрессивные препараты)	отмена лекарства + плазмазамена
2.3. ГУС, связанный с беременностью	плазмазамена
2.4. послеродовой ГУС	плазмазамена
2.5. ГУС на фоне аутоиммунных заболеваний	лечение основного заболевания, при СКВ ² + плазмазамена
2.6. идиопатический ГУС	плазмазамена
2.7. болезни регуляции комплемента:	
2.7.1. генетические болезни регуляции комплемента (мутации генов фактора Н,	плазмазамена
мембранного кофакторного протеина (CD46), фактора I),	
2.7.2. приобретённые болезни регуляции комплемента (антитела к фактору Н)	плазмазамена

¹ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ²СКВ – системная красная волчанка

контаминированную пищу и воду. ГУС развивается у 3%–15% инфицированных пациентов [6]. Средний интервал между попаданием кишечной палочки в организм и болезнью составляет 3 дня (1–8 дн.) [2].

Факторы риска развития ГУС на фоне инфицирования *E. coli*: очень молодой (дети) и пожилой возраст; повышенное количество лейкоцитов; антибактериальная терапия; препараты, тормозящие перистальтику кишечника [6].

Заболевание обычно начинается со спастических болей в животе и поноса, который в течение двух дней становится кровавым у 70% заболевших. Тошнота возникает у 30–60% пациентов, у трети больных фиксируется лихорадка. Количество лейкоцитов в крови, как правило, повышено. ГУС в большинстве случаев диагностируется через 6 дней после начала диареи [2].

Для заболевания характерно острое начало микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА), тромбоцитопении и поражения почек. Почечные симптомы включают: протеинурию, гематурию, артериальную гипертензию и олигурию/анурию [1]. Поражение центральной нервной системы (включая инсульт, судороги и кому) возникает у 25% пациентов, может поражаться сердце, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, печень [2].

Лабораторные исследования выявляют нормальные или несколько удлинённые протромбиновое время и активированное парциальное тромбoplastиновое время (АПТВ). Содержание фибриногена в плазме нормальное или повышенное, концентрация продуктов деградации фибрина может быть увеличена. Уровень ADAMTS-13 (**A** **D**isintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo**S**pondin type 1 motif) при данной патологии нормальный [1]. Продуцирующую шига-токсин *E. coli* можно обнаружить в культурах кала. В исследовательских лабораториях проводят серологические тесты для выявления антител к *E. coli* 0157.

Учитывая частое поражение центральной нервной системы – 81% (67% – тяжёлое: нарушение сознания, судороги) и высокую летальность (31–45%) у взрослых больных с Д⁺ГУС [7, 10], некоторые авторы рассматривают типичный ГУС у взрослых как особую форму болезни, отличающуюся от Д⁺ГУС у детей [11]. Клинически Д⁺ГУС у взрослых сходен с идиопатической ТТП у пациентов с тяжёлым дефицитом ADAMTS-13 (<5%), но для Д⁺ГУС характерны высокая частота ОПН (62%) и отсутствие рецидивов [7].

Оптимальное лечение ассоциированного с диареей ГУС возможно при условии тщательного контроля баланса жидкости, электролитов и артериального давления.

О необходимости применения плазмозамены при Д⁺ГУС у взрослых пациентов нет единого мнения. British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology отмечает, что положительный эффект от плазмозамены при Д⁺ГУС не доказан [12]. В то же время J.N. George, принимая во внимание большую частоту неврологических осложнений и высокую

летальность у взрослых больных с этой формой ГУС, а также данные регистра ТТП–ГУС Оклахомы об эффективности плазмозамены у взрослых при ГУС–ассоциированном с диареей, делает вывод о необходимости плазмозаменивающей терапии в данной группе больных [13]. Этой точки зрения придерживаются и другие авторы [5, 10]. Плазмозамена рассматривается как терапия первой линии у взрослых пациентов с ГУС в рекомендациях по терапевтическому использованию плазмы [14].

Роль антибиотикотерапии в лечении инфекции *E. coli* не определена [1, 12]. Иммуносупрессивная терапия при типичном (D^+) ГУС не рекомендуется [13]. Значительной части (70%) пациентов с D^+ ГУС требуются трансфузии эритроцитов. В проведении гемодиализа нуждаются 50% больных [2].

Выздоровливает 70–80% детей. Несмотря на то, что летальность у маленьких детей в развитых странах снизилась, когда диализ стал доступен, всё же 3–5% больных умирают во время острой фазы болезни, у 12% развивается терминальная хроническая почечная недостаточность, у 25% остаётся снижение клубочковой фильтрации (<80 мл/мин.) [2].

Атипичный ГУС (ГУС, не связанный с шигатоксином/ бездиарейный/ ДГУС). У 50% пациентов болезнь обусловлена дисрегуляцией в системе комплемента, вызванной мутацией генов факторов H, I, B, мембранного кофакторного протеина (CD46) или аутоантителами против фактора H [15]. Кроме того, ДГУС может развиваться на фоне инфекции (*Streptococcus pneumoniae*, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)), после приёма лекарств, на фоне опухолей, после трансплантации органов и тканей, во время беременности, после родов, при аутоиммунных болезнях (системной красной волчанке, системной склеродермии, антифосфолипидном синдроме). Также может быть идиопатический атипичный ГУС [2].

При атипичном ГУС (идиопатический, связанный с беременностью, ассоциированный с ВИЧ, при дефиците факторов H, I, CD46) целесообразно применять свежемороженную плазму или проводить плазмозамену. Такая терапия при “бездиарейном” ГУС снизила летальность с 50% до 25% [2]. Прогноз при атипичном ГУС хуже, чем при D^+ ГУС. Наследственный ГУС часто рецидивирует, в том числе после трансплантации почек [1].

Общая характеристика терапии при отдельных формах ГУС дана в таблице 1.

Хроническая почечная недостаточность развивается у 40–60% взрослых больных после ГУС [5].

Наследственный ГУС. – На эту форму приходится около 3% всех больных с ГУС. Возможен аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный тип наследования патологии. Аутосомно-рецессивный тип характерен для детей, летальность очень высокая 60–70%. При аутосомно-доминантном ГУС у взрослых частота летальности или терминальной почечной недостаточности достигает, по разным данным, 50–90% [2].

Послеродовой ГУС. – Для послеродового гемолитико–уремического синдрома типично подострое течение с олигурической почечной недостаточностью. Большинство случаев зафиксировано в течение 10–12 недель после родов; есть данные о возникновении заболевания, у пациентки через 6 месяцев после родов [2, 16]. ГУС может развиваться и во время беременности (рассматривается как особая форма), все описанные случаи были связаны с *E. coli*. В качестве терапии целесообразен диализ; трансфузии назначаются по показаниям; эффективность ПЗ не определена. Летальность при этой форме ГУС составляет 50–60% [2]. У больных, достигших ремиссии, наблюдается остаточное поражение почек (часто развивается хроническая почечная недостаточность) и гипертензия [2].

ГУС в сочетании с ВИЧ. – Эта форма ГУС диагностируется через 8–120 месяцев (ср. – 5 лет) после выявления ВИЧ. Большинство пациентов с ГУС–ассоциированным с ВИЧ имеют тяжёлую иммуносупрессию, среднее количество CD4⁺ лимфоцитов – $0,043 \times 10^9/\text{л}$ [17]. Анализ биоптата почек у пациентов с ГУС в сочетании с ВИЧ зафиксировал включения цитомегаловируса (ЦМВ) в эндотелиальных клетках у 37,5–46,0% больных [5]. СПИД (синдром приобретённого иммунодефицита)–ассоциированный ГУС наблюдается значительно реже при проведении эффективной антиретровирусной терапии [18, 19].

Факторы, влияющие на выживаемость пациентов с ГУС: СПИД, потребность в гемодиализе [5].

Рассмотрим случай гемолитико-уремического синдрома с продромой в виде кровавой диареи, развившегося у взрослой ВИЧ-инфицированной пациентки после родов.

Больная, 21 года, была доставлена (22.11.03) бригадой скорой медицинской помощи во II инфекционное отделение ГКБ №40 с жалобами на общую слабость, сухость во рту, анорексию, боли в эпигастрии, постоянные схваткообразные боли внизу живота, жидкий стул с примесью слизи и крови каждые 30 минут.

Из анамнеза: за 12 дней до госпитализации (с 10.11.03) с целью снижения веса больная начала питаться только молоком (1 литр в сутки в течение недели). Обильный жидкий стул был 1–2 раза в день, она похудела. После перехода на обычную пищу два дня (17.11.03–18.11.03) стула не было. За три дня до госпитализации (19.11.03) вновь появился жидкий стул, за день до госпитализации (21.11.03) он стал частым с примесью крови и слизи. Больная принимала активированный уголь и но-шпу. Самочувствие пациентки значительно ухудшилось, началась рвота.

За четыре месяца до поступления в клинику у больной произошли первые срочные роды. При обследовании женщины во время беременности (27.01.03) были выявлены антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) и к вирусу гепатита С. Инфицирование больной ВИЧ было подтверждено результатами трёх исследований, выполненных методом иммунофер-

ментного анализа (ИФА), и иммуноблота; выявленное количество CD4⁺ лимфоцитов – $0,66 \times 10^9$ /л. Больная получала тимазид (0,2 г – 2 раза в день с 24.04.03 до родов) и вирамун (11.07.03 однократно 200 мг).

При осмотре было отмечено: состояние средней тяжести; артериальное давление – 120/80; частота сердечных сокращений – 90 ударов в минуту; язык сухой и густо обложенный; болезненность при пальпации в левой подвздошной области; спазм сигмы. Общий анализ крови: гемоглобин – 144 г/л; эритроциты – $4,4 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $10,2 \times 10^9$ /л; СОЭ – 5 мм/час.

В качестве вероятного диагноза рассматривалась дизентерия, была назначена инфузионная терапия (до 1,5 литров кристаллоидов), спазмолитики, цифран (0,5 г – 2 раза в сутки), этамзилат (в/м). В течение суток из-за сомнительного перитонизма больная была дважды осмотрена хирургом, колопроктологом – данных за хирургическую патологию не обнаружено. Терапия была продолжена.

Рвота прекратилась, стул в течение суток был 6 раз с примесью крови.

2^{-ой} день госпитализации (23.11.03). В течение вторых суток стул был 3 раза.

3^{-ий} день (24.11.03). Стул был кашицеобразный без примеси крови (2 раза), боли в животе уменьшились. Пациентка начала есть. Субъективно она отмечала значительное улучшение самочувствия.

Однако к вечеру состояние больной значительно ухудшилось: возникла рвота, тупые боли в эпигастрии и пояснице, моча стала бурого цвета, на груди появилась редкая папулезная сыпь. В моче патологии выявлено не было, лейкоциты – 4–5 в поле зрения, эпителиальные клетки – 5–6.

4^{-ый} день (25.11.03). Утром было отмечено увеличение селезёнки. При ректоскопии до 12 см выявлена очаговая гиперемия, единичные мелкие кровоизлияния на слизистой. Бактериологические анализы кала были отрицательные. Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) с дизентерийным и сальмонеллёзными диагностикумами – отрицательная.

Цифран и этамзилат были отменены, был увеличен объём инфузии до 2,5 литров, СЗП – 2 дозы.

У больной резко сократилось количество мочи (до 400 мл за сутки), наблюдалась выраженная пастозность лица. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) были выявлены: гепатоспленомегалия, диффузные изменения (увеличение эхогенности) паренхимы почек, рентгенологически – патологии органов грудной клетки не зафиксировано. Прямая и непрямая проба Кумбса были отрицательные.

5^{-ый} день (26.11.03). Зафиксировано снижение уровня гемоглобина в крови. Общий анализ крови: гемоглобин – 101 г/л; эритроциты – $3,38 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $8,1 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 7%; сегментоядерные нейтрофилы – 61%; лимфоциты – 22%; моноциты – 10%; СОЭ – 13 мм/час. Тромбоциты, ретикулоциты не подсчитывались. Биохимический анализ крови: уровень билирубина – 59,3 (прямой – 5,3) мкмоль/л; аспартат ами-

нотрансфераза (АСТ) – 69 МЕ/л; аланин аминотрансфераза (АЛТ) – 20 МЕ/л; гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 28 Ед/л; общий белок – 60 г/л; креатинин – 160,5 ммоль/л. Общий анализ мочи: коричневая мутная, эпителий – в большом количестве, лейкоциты – до 20 в поле зрения; эритроциты – 5–6 в поле зрения; восковидные цилиндры – до 5 в поле зрения.

6^{-ой} день (27.11.03). Биохимический анализ крови: уровень билирубина – 52,9 (прямой – 5,3) мкмоль/л; АСТ – 63 МЕ/л; АЛТ – 21 МЕ/л; общий белок – 58 г/л; альбумины – 50%, глобулины (α_1 – 8,11 г/л, α_2 – 7,3 г/л, β – 14,26 г/л, γ – 20,32 г/л), креатинин – 253,8 ммоль/л.

7^{-ой} день (28.11.03). Анемия и желтуха нарастали. Общий анализ крови: гемоглобин – 58 г/л; эритроциты – $1,74 \times 10^{12}$ /л; цветовой показатель – 1,14; ретикулоциты – 3,5%; лейкоциты – $7,9 \times 10^9$ /л; метамиелоциты – 1%; палочкоядерные нейтрофилы – 4%; сегментоядерные нейтрофилы – 65%; эозинофилы – 3%; лимфоциты – 20%; моноциты – 7%; тромбоциты – 75×10^9 /л; СОЭ – 15 мм/час. Биохимический анализ крови: уровень билирубина – 43,2 (прямой – 15,1) мкмоль/л; АСТ – 50 МЕ/л; АЛТ – 32 МЕ/л; общий белок – 56 г/л; креатинин – 317,3 ммоль/л. Общий анализ мочи: мутная; белок – 2,3 г/л; лейкоциты – сплошь; эритроциты – до 8 в поле зрения; восковидные цилиндры – 5 в поле зрения; зернистые цилиндры – до 5 в поле зрения; ураты – в большом количестве; слизь ++; бактерии ++; жировое перерождение клеток почечного эпителия.

Больная была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом гемолитико–уремический синдром, где ей проводился плазмаферез, осуществлялись трансфузии эритроцитарной массы (4 дозы), был назначен абактал (в/в 400 мг/ сутки).

В связи с обнаруженной накануне тромбоцитопенией пациентка была осмотрена гематологом, который согласился с диагнозом гемолитико–уремический синдром. Данных за тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру не было. Рекомендовано проведение плазмафереза в объёме 2–2,5 л в сутки.

Лабораторией ЦГБ №7 был сделан анализ крови: количество тромбоцитов – 20×10^9 /л, при подсчёте мазка крови было выявлено 40% шистоцитов, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 3100 МЕ/л. Результаты исследований подтвердили микроангиопатический характер гемолитической анемии.

На фоне лечения плазмаферезом (за 6 дней было удалено 7130 мл плазмы) быстро восстановился диурез. На второй день терапии (29.11.03) было выделено 1700 л мочи. Креатинин достиг пика (334,9 ммоль/л). Сыпь стала угасать. Но сохранялись анорексия и рвота. Больная жаловалась на резкую слабость, недомогание, сильную постоянную диффузную головную боль. Ещё через день (01.12.03) диурез достиг 2 литров, моча стала значительно светлее, отёчность уменьшилась.

13^{-ый} день (04.12.03). Больная была переведена во 2 инфекционное отделение. Антибиотикотерапия была отменена, назначены дюфалак и бифиформ.

18^{-ый} день (09.12.03). Уровень билирубина нормализовался – 11,5 мкмоль/л, креатинин – 109,1 ммоль/л.

21^{-ый} день (12.12.03). Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии без жалоб с нормальным стулом и отрицательными бактериологическими анализами кала после лечения. Диурез был около 2 литров без стимуляции. В моче выявлялись единичные эритроциты, белок – 0,76 г/л.

Исследование на идентификацию *E. coli* O157 или шигатоксина не проводилось.

Заключительный диагноз: острый энтероколит, вызванный условно патогенной флорой (*Actinobacter anitratus*), тяжёлое течение. Осложнение: гемолитико–уремический синдром, острая почечная недостаточность. Фоновая патология: ВИЧ–инфекция, стадия 2Б; хронический гепатит С минимальной активности, компенсированный.

Несмотря на неоднократное приглашение пациентки, в том числе и с ребёнком, на приём в Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, больная к врачам не являлась до 2008 года. В феврале она обратилась в Центр по поводу очередной беременности. Было выявлено CD4⁺ лимфоцитов – 0,45x10⁹/л, при исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) зафиксировано 115 тыс. копий вирусной РНК/мкл. У больной был обнаружен кандидоз слизистых. Данных за поражение почек не было. Стадия ВИЧ расценена как 4А. Больной был назначен комбивир (1 табл. в сутки). Срочные роды произошли 29.03.08. В течение года повторного эпизода ГУС отмечено не было.

Описанный случай демонстрирует развитие гемолитико-уремического синдрома с продромой в виде кровавой диареи у взрослой ВИЧ-инфицированной пациентки через 4 месяца после родов. Он является примером типичного (Д⁺) ГУС с тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией (анемия с ретикулоцитозом, гипербилирубинемия (за счёт непрямого), отрицательная прямая проба Кумбса, фрагментированные эритроциты) и острой почечной недостаточностью, а также свидетельствует об эффективности терапии с использованием плазмафереза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sadler J.E., Poncz M. Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura/ Ch. 124. Antibody-mediated thrombotic disorders: idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia. Williams Hematology, Seventh Edition, McGraw-Hill Medical, 2007: 2031–54.

2. *Noris M., Remuzzi G.* Hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16(4): 1035–50.
3. *Bae W.K., Lee Y.K., Cho M.S.* et al. A case of hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O104:H4. *Yonsei Med J.* 2006; 47(3): 437–9.
4. *Mellmann A., Bielaszewska M., Köck R.* et al. Analysis of collection of hemolytic uremic syndrome-associated enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Emerging Infectious Diseases* 2008; 14(8): 1287–90. www.cdc.gov/eid
5. *Tostivint I., Mougnot B., Flahault A.* et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: cause and prognostic factors in the last decade. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1228–34.
6. *Chang H.-G. H., Tserenpuntsag B. Kacica M.* et al. Hemolytic uremic syndrome incidence in New York. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10(5): 928–31. www.cdc.gov/eid
7. *Karpac Ch.A., Li X., Terrell D.R.* et al. Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: an adult and paediatric comparison. *Br. J. Haematol.* 2008; 141(5): 696–707.
8. *Besbas N., Karpman D., Landau D.* et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 2006; 70(3): 423–31.
9. *George J.N., Terrell D.R., Swisher K.K., Vesely S.K.* Lessons learned from the Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry. *J. Clin. Apheresis* 2008; 23(4): 129–37.
10. *Dundas St., Todd W.T., Stewart A.L.* et al. The Central Scotland *Escherichia Coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin. Inf. Disease* 2001; 33(7): 923–31.
11. *George J.N., Kremer Hovinga J.A., Terrell D.R.* et al. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry: the Swiss connection. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80(4): 277–86.
12. Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br. J. Haematol.* 2003; 120(4): 556–73.
13. *George J.N.* Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(18): 1927–35.
14. *Heim M.U., Meyer B., Hellstern P.* Recommendations for the use of therapeutic plasma. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2009; 7(2): 110–9.
15. *Zheng X.L., Sadler J.E.* Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu. Rev. Pathol.* 2008; 3: 249–77.
16. *Дядык А.И., Багрий А.Э., Синяченко О.В.* и др. Послеродовой гемоли- тико-уремический синдром. *Тер. архив* 1994; Т.66 (10): 42–6.
17. *Peraldi M.N., Maslo K., Akposso K.* et al. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol. Dial. Transplant* 1999; 14: 1578–85.
18. *Gervasoni C., Ridolfo A.L., Vaccarezza M.* et al. Thrombotic microangiopa- thy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and during the era

of introduction of highly active antiretroviral therapy. Clin. Inf. Diseases 2002; 35: 1534–40.

19. *Becker St., Fusco G., Fusco J.* et al. HIV-associated microangiopathies in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. Clin. Inf. Diseases 2004; 39 (Suppl.5 S267–75).