

TIPINIO IR ATIPINIO HEMOLIZINIO UREMINIO SINDROMO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

2018

**Projektas „Vaikų retų ligų kompetencijos centro įsteigimas
LSMUL Kauno klinikose Vaikų ligų klinikoje“**

I BENDROJI DALIS

Tipinio ir atipinio hemolizinio ureminio sindromo (HUS) diagnostikos ir gydymo metodikos yra pirmosios įrodymais grindžiamos metodinės rekomendacijos Lietuvoje, skirtos visų specialybių vaikų gydytojams ir slaugos specialistams, prižiūrintiems pacientus, sergančius hemoliziniu ureminiu sindromu.

Metodiką parengė LSMUL Vaikų ligų klinikos, Vaikų retų ir lėtinių inkstų ligų centro, specialistai:

Doc. dr. Jūratė Masalskienė, LSMUL Kauno klinikų Vaikų ligų klinikos Vaikų retų ir lėtinių inkstų ligų centro vadovė, vaikų nefrologė, vaikų ligų gydytoja – darbo grupės vadovė

Doc. dr. Šarūnas Rudaitis, LSMUL Kauno klinikų Vaikų ligų klinikos Vaikų šlapinimosi sutrikimų centro vadovas, vaikų nefrologas, vaikų ligų gydytojas

Gyd. Diana Dobilienė, LSMUL Kauno klinikų Vaikų ligų klinikos vaikų nefrologė, vaikų ligų gydytoja

Autoriai apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą, siekdami rekomendacijų teiginius pagrįsti klinikinių studijų duomenimis, kur buvo įmanoma, tokių tyrimų sisteminėmis apžvalgomis, metaanalizėmis (1 lentelė).

1 lentelė. Įrodymais pagrįstų tyrimų reitingavimas [1]

Įrodymų lygis	Įrodymų lygis	Rekomendacijų lygis	Rekomendacijų lygis
1a	Atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų labai mažos sisteminių klaidų rizikos metaanalizė ar sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
1b	Pavieniai atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai bei didesnės nei vidutinės sisteminių klaidų rizikos metaanalizė ar sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
2a	Aukštos kokybės atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys labai mažą sisteminių klaidų riziką ir didelę tikimybę, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
2b	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys mažą sisteminių klaidų riziką ir vidutinišką tikimybę, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
3	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys didelę sisteminių klaidų riziką ir didelę tikimybę, kad nustatytas ryšys yra nepriežastinis	C	Silpna rekomendacija
4	Ekspertų formalių nuomonių visuma, neanalitiniai tyrimai	C	Silpna rekomendacija

I.1. TRUMPINIAI:

ACA – anticentromero antikūnai
ADAMTS 13 faktorius – specifinės Vilebrando faktorių skaldančios proteazės
aHUS – atipinis hemolizinis ureminis sindromas, nesusijęs su viduriavimu
AK – antikūniai
AKFi – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai
ANA – antibranduoliniai antikūnai
Anti-CFH antikūnai – anti faktoriaus H komplemento antikūnai
Anti-DNR – antikūnai prieš dvispiralę dezoksiribonukleinę rūgštį
Anti-ScI70 – antitopoizomerazės I antikūnai
ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai
BE – bazių ekscesas
C3 – komplementas 3
C4 – komplementas 4
CFB – faktoriaus B komplementas
CFH – faktoriaus H komplementas
CFI – faktoriaus I komplementas
CMV – citomegalo virusas
CNS – centrinė nervų sistema
D(+) HUS – tipinis hemolizinis ureminis sindromas, susijęs su viduriavimu
D(-) HUS – atipinis hemolizinis ureminis sindromas, nesusijęs su viduriavimu
DATL – dalinis aktyvuoto tromboplastino laikas
DGKE – diacilglicerolio kinazė ϵ
E. coli – *Escherichia coli*
EBV – Epštein-Baro virusas
FH – faktorius H
FI – faktorius I
Gb3 – globotriaosylceramido receptoriai
GFG – glomerulinės filtracijos greitis
GGT – gamagliutamilttransferazė
GOT – aspartatoaminotransferazė
GPT – gliutamatopiruvatotransaminazė
HD – hemodializė
HELP sindromas – hemolizė, padidėję kepenų fermentai ir trombocitopenija
HUS – hemolizinis ureminis sindromas
INR – tarptautinis normalizuotas paciento plazmos krešėjimo laiko ir vidutinio normalaus krešėjimo laiko santykis
K – kalis
kg – svoris kilogramais
KT – kompiuterinė tomografija
LDH – laktatdehidrogenazės
LSMUL KK – Lietuvos sveikatos mokslo universiteto Kauno klinikos
MCP – membranos kofaktoriaus baltymas (CD46)
mg – miligramai
MMACH – metilmaloninė acidurija ir C tipo homocistinurija
MRT – magnetinė rezonansinė tomografija
Na – natrias
PD – peritoninė dializė
PGR – polimerazės grandininė reakcija
PI – plazmos infuzija
PIT – pakaitinė inkstų terapija
PP – plazmos pakeitimas

PPT – plazmos pakaitinė terapija

RNR – ribonukleinė rūgštis

S. dysenteriae – *Shigella dysenteriae*

SPA – protrombino laikas

STEC-HUS – Hemolizinis ureminis sindromas susijęs su *E.coli*, produkuojančia Shiga-toksiną

Stx – Shiga-toksinas

ŠF – šarminė fosfatazė

THBD – trombomodulinas

TMA – trombozinė mikroangiopatija

TTP – trombozinė trombocitopeninė purpura

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

I.2. ĮVADAS

I.2.1. Hemolizinis–ureminis sindromas (HUS) – tai liga, pasireiškianti požymių triada: mikroangiopatine hemolizine mažakraujyste, trombocitopenija ir inkstų pažeidimu arba jų funkcijos sutrikimu [1,2].

I.2.2. HUS skirstomas į:

I.2.2.1. Tipinį – STEC-HUS.

I.2.2.2. Netipinį - aHUS [1,3].

I.2.3. HUS klasifikacija pagal priežastis [4]:

I.2.3.1. Pirminės priežastys, kuomet nėra gretutinės ligos, dar vadinamas aHUS:

I.2.3.1.1. Komplemento genų mutacijos

I.2.3.1.2. Antikūnai prieš H faktorių

I.2.3.1.3. Įgimtas sutrikęs kobalamino C metabolizmas

I.2.3.1.4. DGKE geno mutacijos

I.2.3.2. Antrinės priežastys:

I.2.3.2.1. Infekcijos

I.2.3.2.2. Shiga toksiną produkuojanti *E.coli*

I.2.3.2.3. *Streptococcus pneumoniae*

I.2.3.2.4. Žmogaus imunodeficito viruso sukelta infekcija

I.2.3.2.5. Medikamentų toksinis poveikis (ypač onkologiniams pacientams ir pacientams po organų transplantacijos skiriami vaistai)

I.2.3.2.6. Autoimuninės ligos (pvz. sisteminė raudonoji vilkligė) ar nėštumo sąlygotas HUS.

I.2.3. Ligos paplitimas

Su viduriavimu susijęs HUS pasireiškia daug dažniau (80–90 proc.) nei atipinis ir juo serga dažniausiai maži (iki penkerių metų) vaikai, nei suaugę [1,2]. HUS išsivysto 5-15 proc. vaikų, kuriems viduriavimą sukėlė Shiga toksiną produkuojanti *E.coli* [2,5]. Vaikų sergamumas D(+) HUS yra didesnis, nei suaugusių [1,5]. Šiaurės Amerikoje ir Vakarų Europoje tipinis (STEC-HUS) HUS nustatomas 1–2,9 atv./100 000 vaikų iki penkerių metų [1,5] ir vaikų 15-18 m. amžiaus tarpe - 0,6-0,8 atv./100 000 [6]. Tuo tarpu Argentinoje, kur ši liga laikoma endemine, susirgimų dažnis siekia net 10-17 atv./100 000 vaikų iki penkerių metų [7]. Vienodai dažnai serga berniukai ir mergaitės. Vyresni vaikai serga rečiau, nes jų organizme jau gali būti pasigaminę antikūnai prieš Shiga toksiną [6].

Su viduriavimu nesusijęs (atipinis) HUS sudaro apie 10 proc. visų HUS. Su komplemento genų mutacijomis susijusio HUS dažnis Europoje - 7 vaikai iš 1 mln [7]. Anti-CFH antikūnai sukelia apie 6-10 proc. visų su komplementu susijusių HUS [8]. Dažniausios komplementų mutacijos, nustatomos atipinio HUS atveju: CFH – 20-30 proc., MCP – 5-15 proc., CFI – 4-10 proc., C3 – 2-10 proc., CFB – 1-4 proc., THBD – geno mutacijos – 3-5 proc. [8]. Keletui vaikų, kuriems nustatytas aHUS, rastos mutacijos genuose, įtakančiuose koaguliacijos procesus (*DGKE*, *PLG* genų mutacijos ir trombomodulino mutacijos) [8].

MMACH geno mutacija lemia funkcinį kobalamino (vitamino B12) trūkumą. [4].

Pneumokoko sukeltas HUS sudaro apie 4-15 proc. visų HUS atvejų vaikystėje ir apie 40 proc. su viduriavimu nesusijusio HUS atvejų [9,10]. Yra aprašyti keli klinikiniai atvejai kuomet HUS buvo sukeltas A gripo viruso (H1N1) [4].

I.2.4. Patogenezė

Tipinį HUS dažniausiai sukelia Shiga toksiną gaminanti *E. coli* ir *Shigella dysenteriae* [2]. Pažeidžiamas smulkiųjų kraujagyslių endotelis, padidėja trombocitų aktyvumas, vyksta smulkiųjų kraujagyslių trombozė, sutrinka įvairių organų mikrocirkuliacija [2,5].

Komplemento baltymai, susiję su aHUS išsivystymu, dalyvauja alternatyviame komplemento aktyvavimo mechanizme [8]. Esant komplemento genų mutacijoms, aktyvuojama alternatyvioji komplemento sistema, formuojasi membraną žalojantis kompleksas. Jis sąlygoja inkstų endotelio pažeidimą, koaguliacijos kaskados aktyvavimą ir trombozinės mikroangiopatijos išsivystymą [8].

I.2.5. Epidemiologija

Pagrindinis Shiga toksiną produkuojančios *E. coli* platintojas yra karvės [2,5,11]. Patogenas persistuoja gyvulio žarnų spindžiuose, o su išmatomis patenka į aplinką. Užsikrečiama valgant nepakankamai termiškai apdorotą jautieną, nepasterizuotą pieną arba pieno produktus, vaisius arba daržoves, geriant užterštą vandenį [2]. *E. coli*-O157:H7 yra dažniausiai nustatomas patogeninis serotipas. Galimas perdavimo būdas žmogus – žmogui. Didesnę HUS riziką turi asmenys, kuriems infekcija gydoma antibiotikais (β laktaminiais arba trimetoprimu, sulfametoksazoliu) ir viduriavimą slopinamaisiais vaistais [2]. Pastebėtas sezoniškumas: vasarą ir ankstyvą rudenį padaugėja tipinio HUS atvejų.

I.2.6. Profilaktinės priemonės

Profilaktinės priemonės skirtos sumažinti riziką toksinų patekimo į sisteminę kraujotaką, kas apsaugotų nuo STEC-HUS išsivystymo [1,5].

Vengti antibiotikų ir viduriavimą slopinamųjų vaistų (loperamido, opioidų analgezijai) vartojimo [2,5,6,12], kai viduriavimą sukelia enterohemoraginė *E. coli*, nes tai didina STEC-HUS išsivystymo riziką (Lygis 1C) [12]. Jei viduriavimą sukėlė *S. dysenteriae* 1-tipo, antibiotikų vartojimas neturi įtakos STEC-HUS išsivystymui. Ligonii, viduriuojančiam dėl Shiga toksiną produkuojančios infekcijos,

s, turi būti skirtas ankstyvas skysčių atstatymas, skiriant juos į veną ar per burną [2,5,12,13]. Tuomet išvengiama inkstų hipoperfuzijos (Lygis 2B) [12].

Inkstų hipoperfuziją gali sukelti nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai. Todėl viduriuojančiam ligoniui reikia vengti jų paskyrimo [2,12].

I.3. Ligos pavadinimo sinonimai:

Tipinis hemolizinis ureminis sindromas

Hemolizinis ureminis sindromas susijęs su *E. coli*, produkuojančia Shiga-toksiną, (STEC-HUS)

D(+) HUS – tipinis hemolizinis ureminis sindromas, susijęs su viduriavimu

Atipinis hemolizinis ureminis sindromas (aHUS)

D(-) HUS – atipinis hemolizinis ureminis sindromas, nesusijęs su viduriavimu

TLK-10-AM KODAS D59.3

II. TIPINIO IR ATIPINIO HEMOLIZINIO UREMINIO SINDROMO KLINIKINIAI SIMPTOMAI

II.1. Būdinga požymių triada:

II.1.1. Ūminis inkstų pažeidimas (gali būti įvairus – nuo hematurijos ir proteinurijos iki inkstų nepakankamumo);

II.1.2. Mikroangiopatinė hemolizinė mažakraujystė;

II.1.3. Trombocitopenija.

II.2. Kitų organų pažeidimai galimi iki 20 proc. atvejų [15,14]. Dažniausiai pasitaikantys pažeidimai:

II.2.1. Arterinė hipertenzija (47 proc. atvejų).

II.2.2. Centrinės nervų sistemos (CNS) – 20 proc. atvejų (letargija, sudirgimas, traukuliai, parėzės, smegenų edema, galvinių nervų paralyžius).

II.2.3. Žarnyno – išeminis kolitas, perforacija, invaginacija ir kt.

II.2.4. Kasos – <5 proc. atvejų (ūminiu ligos periodu 10 proc. atvejų stebima sutrikusi gliukozės tolerancija, pankreatitas, nuo insulino priklausomas cukrinis diabetas).

II.2.5. Regėjimo sutrikimai (dėl tinklainės kraujotakos sutrikimo).

II.2.6. Širdies – kardiomiopatija, miokardo išemija, miokarditas, ritmo sutrikimai.

III . TIPINIO IR ATIPINIO HEMOLIZINIO UREMINIO SINDROMO LABORATORINĖ DIAGNOSTIKA

III.1. Kraujo tyrimai

III.1.1. Mėginys

III.1.1.1. Bendras kraujo tyrimas

III.1.2. Rezultatai:

III.1.2.1. Anemija

III.1.2.2. Trombocitopenija

III.1.3. Mėginys

III.1.3.1. Retikulocitų skaičius

III.1.4. Rezultatas:

III.1.4.1. Retikulocitų skaičius padidėjęs

III.1.5. Mėginys

III.1.5.1 Periferinio kraujo lašo tepinėlis

III.1.6. Rezultatas

III.1.6.1. Nustatomi šistocitai, jie sudaro >10 proc. visų eritrocitų

III.1.7. Mėginys

III.1.7.1. Biocheminis kraujo tyrimas

III.1.7.1.1. Inkstų funkcijos įvertinimas (K, Na, šlapalas, kreatininas, GFG apskaičiavimas)

III.1.7.1.2. Hemolizei nustatyti (LDH, haptoglobinas, bilirubino kiekis)

III.1.7.1.3. Kepenų veiklos įvertinimas (GOT, GPT, ŠF, GGT, DATL, SPA, INR)

III.1.7.1.4. Kasos veiklos įvertinimas (lipazė, alfa –amilazė, glikemija)

III.1.8. Rezultatai

III.1.8.1. 1. Esant inkstų funkcijos sutrikimui K, šlapalo kiekis kraujyje gali būti normalus ar padidėjęs, padidėjęs kreatinino kiekis

III.1.8.1. 2. Hemolizės atveju LDH, bilirubino kiekis didėja, haptoglobino – mažėja

III.1.8.1. 3. Kepenų veiklos pažeidimo atveju kepenų fermentų (GOT, GPT, ŠF, GGT) kiekis padidėja.

III.1.8.1. 4. Kasos egzokrininės veiklos sutrikimo atveju – kasos fermentų kiekis padidėja, esant endokrininės veikos sutrikimui – didėja gliukozės kiekis kraujyje

III.1.9. Mėginys

III.1.9.1. Tiesioginė Kumbso reakcija

III.1.10. Rezultatas

III.1.10.1. Reakcija neigiama, esant tipiniam HUS; reakcija teigiama pneumokoko sukeltam aHUS

III.1.11. Mėginys

III.1.11.1. ADAMTS 13 faktoriaus nustatymas (atliekamas prieš pradėdant gydymą plazma), ADAMTS 13 antikūnai (ADAMTS 13 antikūnų tyrimas atliekamas nustatant ADAMTS 13 aktyvumo sumažėjimą).

III.1.12. Rezultatas

III.1.12.1. ADAMTS 13 faktoriaus aktyvumas ir ADAMTS 13 antikūnai padeda diferencijuoti su TTP

III.1.13. Mėginys

III.1.13.1. Kraujo pH

III.1.14. Rezultatas

III.1.14.1. Metabolinės acidozės požymiai

III.1.15. Mėginys

III.1.15.1. Komplemento tyrimai – C3, C4

III.1.16. Rezultatas

III.1.16.1. Gali būti sumažėjęs C3 kiekis

III.1.17. Mėginys

III.1.17.1. Antikūniai prieš Shiga toksiną (anti-STEC)

III.1.18. Rezultatas

III.1.18.1. Teigiamas IgM kiekis, identifikuoja E.colis serotipus, išskyrus 0157

III.1.19. Mėginys

III.1.19.1. Fibrinogenas, fibrino degradacijos produktai

III.1.20. Rezultatas

III.1.20.1. Kiekis normalus, nes nėra diseminuotos intravazalinės koaguliacijos

III.1.21. Mėginys

III.1.21.1. Kraujo pasėlis

III.1.22. Rezultatas

III.1.22.1. Kraujo pasėlis teigiamas, jei yra bakteremija

III.1.23. Mėginys

III.1.23.1. Antikūnai prieš dvispiralę DNR ir antibranduoliniai antikūnai (ANA) kraujo serume

III.1.24. Rezultatas

III.1.24.1. Antikūnai prieš dvispiralę DNR ir antibranduoliniai antikūnai (ANA) kraujo serume padidėja, sergant sisteminė raudonąja vilklige

III.1.25. Mėginys

III.1.25.1. Antifosfolipidiniai antikūnai kraujo serume

III.1.26. Rezultatas

III.1.26.1. Antifosfolipidinių antikūnų kraujo serume padidėjimas būdingas antifosfolipidiniam sindromui

III.1.27. Mėginys

III.1.27.1. Anticentromero antikūnai kraujo serume

III.1.28. Rezultatas

III.1.28.1. Anticentromero antikūnų kraujo serume padidėjimas būdingas autoimuninėm ligom, dažniausiai sklerodermai

III.1.29. Mėginys

III.1.29.1. Antitopoizomerazės I antikūnai kraujo serume

III.1.30. Rezultatas

III.1.30.1. Antitopoizomerazės I antikūnų kraujo serume padidėjimas būdingas sklerodermai

III.1.31. Mėginys

III.1.31.1. CMV PGR kraujo plazmoje

III.1.32. Rezultatas

III.1.32.1. CMV kopijų padidėjimas būdingas CMV infekcijai

III.1.33. Mėginys

III.1.33.1. EBV PGR kraujo plazmoje

III.1.34. Rezultatas

III.1.34.1. EBV kopijų padidėjimas būdingas EBV infekcijai

III.1.35. Mėginys

III.1.35.1. Žmogaus imunodeficito viruso ŽIV 1 ir ŽIV 2 antikūnų (anti ŽIV 1/2) nustatymas kraujo serume

III.1.36. Rezultatas

III.1.36.1. Žmogaus imunodeficito viruso ŽIV 1 ir ŽIV 2 antikūnų padidėjimas rodo ŽIV infekciją

III.1.37. Mėginys

III.1.37.1. hepatito B viruso paviršinio antigeno (HbsAg) nustatymas, hepatito B viruso antikūnų (anti HBs) nustatymas; hepatito B viruso šerdinių antikūnų (anti Hbcor) nustatymas; hepatito C viruso antikūnų nustatymas kraujo serume

III.1.38. Rezultatas

III.1.38.1. Reikšmingas hepatitų diagnostikai B ir C hepatitų žymenų padidėjimas

III.1.39. Mėginys

III.1.39.1. Homocisteino koncentracija kraujo plazmoje

III.1.40. Rezultatas

III.1.40.1. Homocisteino koncentracija kraujo plazmoje padidėja, esant įgimtam sutrikusiam kobalamino C metabolizmui

III.1.41. Mėginys

III.1.41.1. Metionino nustatymas kraujo plazmoje

III.1.42. Rezultatas

III.1.42.1. Metionino kiekis kraujo plazmoje sumažėja, esant įgimtam sutrikusiam kobalamino C metabolizmui

III.1.44. Mėginys

III.1.44.1. Antikūnų prieš komplemento H faktorių nustatymas

III.1.45. Rezultatas

III.1.45.1. Antikūnų prieš komplemento H faktorių kiekis padidėja, esant HUS, sukeltam antikūnų prieš H faktorių

III.1.46. Mėginys

III.1.46.1. H faktoriaus ir I faktoriaus nustatymas

III.1.47. Rezultatas

III.1.47.1. H ir I faktorių sumažėjimas būdingas aHUS

III.1.48. Mėginys

III.1.48.1. CFH, CFI, MCP, C3, CFB, THBD, DGKE, MMACH genų mutacijų paieška.

III.1.49. Rezultatas

III.1.49.1. Vieno ar kelių šių genų (CFH, CD46, CFI, MCP, C3, CFB, THBD, CFHR1, CFHR5, DGKE, MMACH) mutacija rodo aHUS priežastį

III.2. Šlapimo tyrimai

III.2.1. Mėginys

III.2.1.1. Šlapimo tyrimas

III.2.2. Rezultatas

III.2.2.1. Šlapime nustatoma hematurija, proteinurija, cilindrai sudaryti iš eritrocitų

III.2.3. Mėginys

III.2.3.1. Šlapimo pasėlis

III.2.4. Rezultatas

III. 2.4.1. Patogeninių mikroorganizmų neišauginama

III.2.5. Mėginys

III.2.5.1. Metilmaloninės rūgšties nustatymas šlapime

III.2.6. Rezultatas

III.2.6.1. Metilmaloninė acidurija

III.2.7. Mėginys

III.2.7. Metilmaloninės rūgšties nustatymas kraujo plazmoje

III.2.8. Rezultatas

III.2.8. Metilmaloninės rūgšties padidėja kraujo plazmoje, esant įgimtam sutrikusiam kobalamino C metabolizmui

III.3. Išmatų tyrimai

III.3.1. Mėginys

III.3.1.1. Koprograma

III.3.2. Rezultatas

III.3.2.1. Enterokolitui būdingi pakitimai

III.3.3. Mėginys

III.3.3.1. Išmatų pasėlis ant sorbitolio MacConkey agaro

III.3.4. Rezultatas

III.3.4.1. *E.coli* 0157:H7 serotipo galimas išauginimas; bakterijos išmatose būna tik viduriavimo pradžioje, todėl vėliau išsivysčius HUS, pasėliai gali būti ir neigiami

III.3.5. Mėginys

III.3.5.1. *Shiga* toksino nustatymas išmatose (ekspress diagnostika)

III.3.6. Rezultatas

III.3.6.1. teigiamas rezultatas, STEC-HUS atveju

III.4. Instrumentiniai tyrimai

III.4.1. Mėginys

III.4.1.1. Pilvo organų ir inkstų echoskopija

III.4.2. Rezultatas

III.4.2.1. Galima hepatosplenomegalija, paryškėjęs inkstų parenchimos echogeniškumas

III.4.3. Mėginys

III.4.3.1. Inkstų biopsija – atliekama retais atvejais. Indikacijos biopsijai atlikti: ryški proteinurija ir anemija be trombocitopenijos; abejojant diagnoze arba esant užsitęsusiam inkstų nepakankamumui apie 3 mėn [1,3]

III.4.4. Rezultatas

III.4.4.1. Trombozinės mikroangiopatijos vaizdas glomerulose, ligos aktyvaus proceso inkstuose įvertinimas, inkstų lėtinio pažeidimo – sklerozės/fibrozės, atrofijos nustatymas

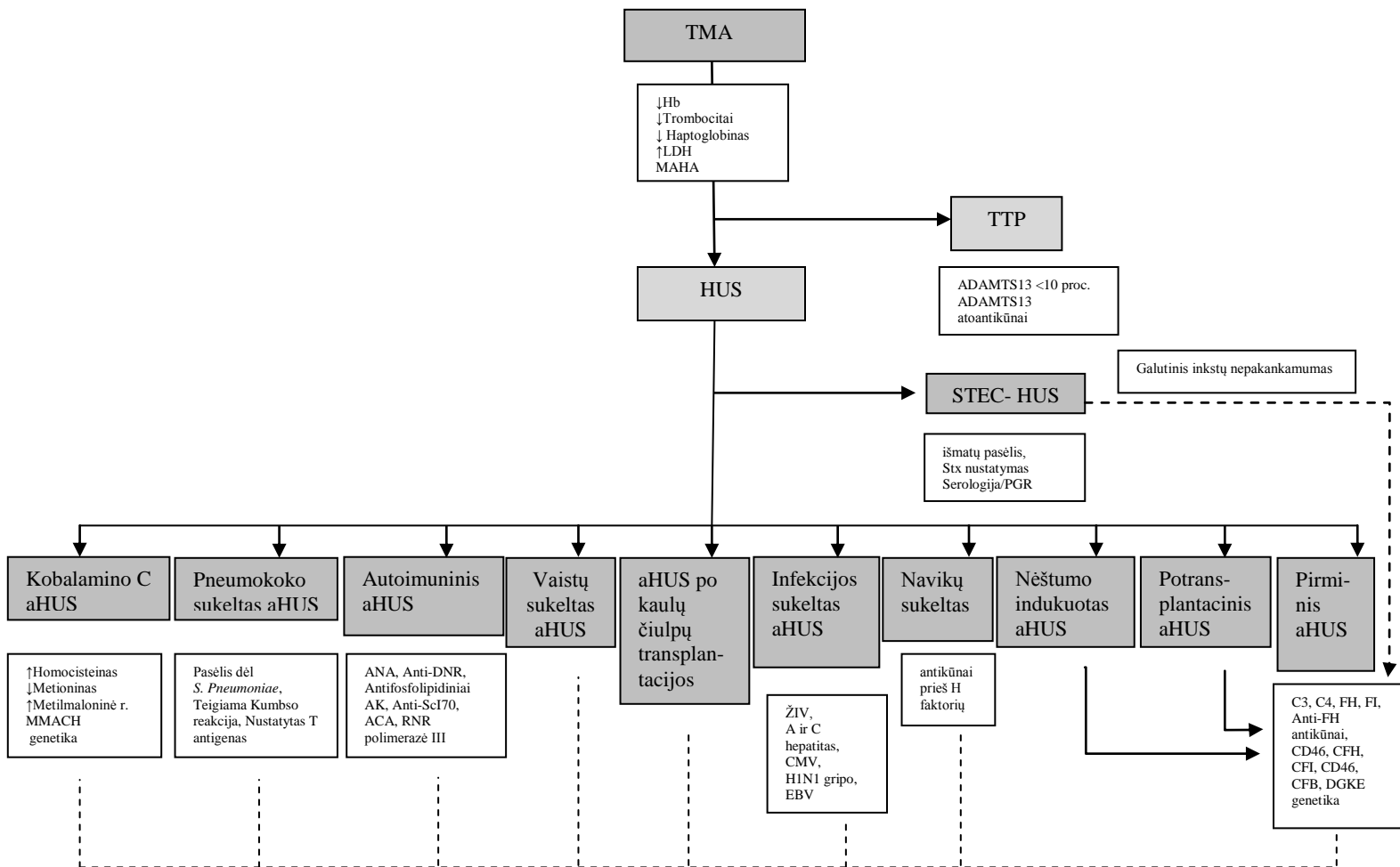
III.4.5. Mėginys

III.4.5.1. Galvos smegenų MRT arba KT – atliekami retai, įtariant kraujavimą galvos smegenyse ar esant komplikuotiems traukuliams

III.4.6. Rezultatas

III.4.6.1. Tyrimų rezultatai priklauso nuo vyraujančios CNS patologijos, galima smegenų edema, įvairaus dydžio hemoraginiai židiniai, PRESS, išemija

Trombozinės mikroangiopatijos diagnostikos principai pateikti 1 schemeje.



1 schema. Trombozinės mikroangiopatijos diagnostikos schema [15]

IV. GYDYMAS

IV.1 Specifinis (medikamentinis) HUS gydymas

IV.1.1. STEC-HUS gydymas

Specifinis STEC-HUS gydymas kasdieninėje praktikoje naudojamas ribotai [1]. STEC-HUS sergantį pacientą turi konsultuoti v.nefrologas, įvertinti skysčių poreikį, inkstų funkciją, numatyti prevencines priemones, leidžiančias sumažinti inkstų nepakankamumo išsivystymą [2,5]. Tokiam ligoniui būtina nutraukti visų nefrotoksinių vaistų vartojimą, vaistų dozės koreguojamos pagal glomerulinės filtracijos greitį (GFG) [17]. Esant STEC-HUS gydymas antibiotikais neskiriamas (1C) [17]

IV.1.1.1. Plazmos pakeitimas – nėra duomenų įrodančių, kad plazmos pakeitimo procedūros metu šalinamas Shiga toksinas [1,2,12]. Todėl procedūrą galima taikyti išimtiniais atvejais, kai vyrauja neurologinė simptomatika. Jei taikoma plazmos pakeitimo procedūra, pakeičiamos plazmos tūris siekia 40-60 ml/kg, o kaip pakaitinis skystis naudojama šviežiai šaldyta plazma [1,2].

IV.1.1.2. Plazmos infuzijos – naudojama sunkiais STEC-HUS atvejais, tačiau nėra patikimų duomenų įrodančių, kad plazmos infuzijos turi teigiamos įtakos ligos išėjimams [2,12].

IV.1.1.3. Eculizumabo skyrimas – indikacija STEC-HUS su vyraujančia neurologinė simptomatika [4,5,6,12,13,18]. Naudojant eculizumabą ligos pradžioje, gaunamas greitas

teigiamas klinikinis efektas (Lygis 2C) [12]. Panaudojus šį vaistą vėliau, ligai jau įsigalėjus, patikimo geresnio teigiamo klinikinio ar laboratorinio efekto negaunama. Tuomet ligos išėitis nesiskiria, kaip ir skiriant tik simptominį gydymą [2,5,12]. Ekulizumabo dozė priklauso nuo vaiko kūno svorio (2 lentelė):

2 lentelė. Rekomenduojamas STEC-HUS gydymas ekulizumabu

Ligonio kūno svoris kg	Ekulizumabo dozė mg
5-<10	300
10-<40	600
>40	900

Antra dozė skiriama praėjus 7 d. po pirmosios dozės paskyrimo [12].

IV.1.1.4. Synsorb-Pk – tai Shiga toksiną surišantis vaistas. Nėra pagrįstų studijų įrodančių, kad jo vartojimas pagerina ligos išėitis [2,5,6,12]. Kol kas nėra rekomenduojama šį vaistą naudoti klinikinėje praktikoje (Lygis 1B).

IV.1.2 Atipinio (aHUS) gydymas

Šiuo metu yra du pagrindiniai metodai naudojami gydyti aHUS, tai yra monokloninis antikūnas ekulizumabas ir pakaitinė plazmos terapija (PPT). Pirmo pasirinkimo vaikų aHUS gydymui rekomenduojamas ekulizumabas per 24-48 valandas nuo diagnozės nustatymo [11]. Nesant galimybės jį skirti – PPT [11].

IV.1.2.1. Ekulizumabas – tai rekombinantinis monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš komplemento C5 komponentą – jis stabdo C5 skilimą į C5a ir C5b ir neleidžia susidaryti C5b-C9 membranas atakuojančiam kompleksui (MAK), kuris pažeidžia endotelio ląsteles. Šis vaistas patvirtintas Maisto ir vaistų kontrolės departamento (FDA) bei Europos sąjungos (2011 m.) aHUS gydymui ekulizumabas rekomenduojamas skirti [11,15,19,20]:

IV.1.2.1.1. vaikams;

IV.1.2.1.2. nesant atsako į pakaitinę plazmos terapiją (PPT);

IV.1.2.1.3. ekulizumabas yra veiksmingas ir tais atvejais, kai komplemento sistemos komponentų genų mutacijų nėra rasta. Prieš pradėdant gydymą ekulizumabu, genetiniai komplemento sistemos komponentų mutacijų tyrimai nėra privalomi;

IV.1.2.1.4. aHUS ligos atkrytis;

IV.1.2.1.5. šeiminė anamnezė ar aHUS atkrytis persodintame inkste.

IV.1.2.1.6 gydymo ekulizumabu schema pateikta 3 lentelėje [11,15].

3 lentelė. Rekomenduojamas aHUS gydymas ekulizumabu

Paciento svoris kilogramais (kg)	Pradinė vaisto dozė	Palaikomoji vaisto dozė
40 kg ir daugiau	900 mg/sav. 4 dozės	5-ą savaitę 1200 mg, vėliau 1200 mg kas 2 savaites
Nuo 30 kg iki 40 kg	600 mg/sav. 2 dozės	3-ią savaitę 900 mg, vėliau 900 mg kas 2 savaites
Nuo 20 kg iki 30 kg	600 mg/sav. 2 dozės	3-ią savaitę 600 mg, vėliau 600 mg kas 2 savaites
Nuo 10 kg iki 20 kg	600 mg/sav. 1 dozė	2-ą savaitę 300 mg, vėliau 300 mg kas 2 savaites
Nuo 5 kg iki 10 kg	300 mg/sav. 1 dozė	2-ą savaitę 300 mg, vėliau 300 mg kas 3 savaites

IV.1.2.1.7. prieš gydymą ekulizumabu, pacientams turi būti skirta [11,19]:

IV.1.2.1.7.1. keturvalentė vakcina prieš Neisseria meningitides (A, C, W, Y) ir B tipą;

IV.1.2.1.7.2. jeigu nėra pakankamai laiko sulaukti imuninio atsako, kartu su vaistu skirti antibiotikoterapiją fenoksimetilpenicilinu ar makrolidais (jei yra alerginė reakcija penicilinui) visą gydymo ekulizumabu laiką ir dar 60 dienų po gydymo.

IV.1.2.1.8. gydant ekulizumabu rekomenduojama nuolatinė komplemento sistemos komponentų aktyvumo stebėseną. Tyrimus rekomenduojama atlikti 7-ą gydymo dieną, prieš 2-ą vaisto dozę, vėliau kas 2 savaites. Rekomenduojami tyrimai pateikti 4 lentelėje [11,15,20,21]:

4 lentelė. Stebėseną gydant ekulizumabu

Tiriamas rodmuo	Rekomenduojamas dydis
Bendrasis komplemento sistemos aktyvumas (CH50)	<10 proc. normalaus dydžio
Alternatyvaus komplemento aktyvacijos būdo aktyvumas (AH50)	<10 proc. normalaus dydžio
Ekulizumabo koncentracija (laisvo ar konjuguoto)	50-100 µg/ml Esant vaisto koncentracijos svyravimui >20proc. ir <50 µg/ml, rekomenduojama didinti vaisto dozę ar trumpinti intervalus tarp dozių.

IV.1.2.1.9. gydymo ekulizumabu trukmė nėra žinoma. Vaikams gydymą rekomenduojama tęsti mažiausiai 6 mėn. (3 mėn. esant izoliuotai *MCP* mutacijai). Gydymą nutraukti, esant šioms dviem sąlygoms [15,19,20]:

IV.1.2.1.10. vaiko amžius >3 metų;

IV.1.2.1.11. normali inkstų funkcija mažiausiai 3 mėnesius.

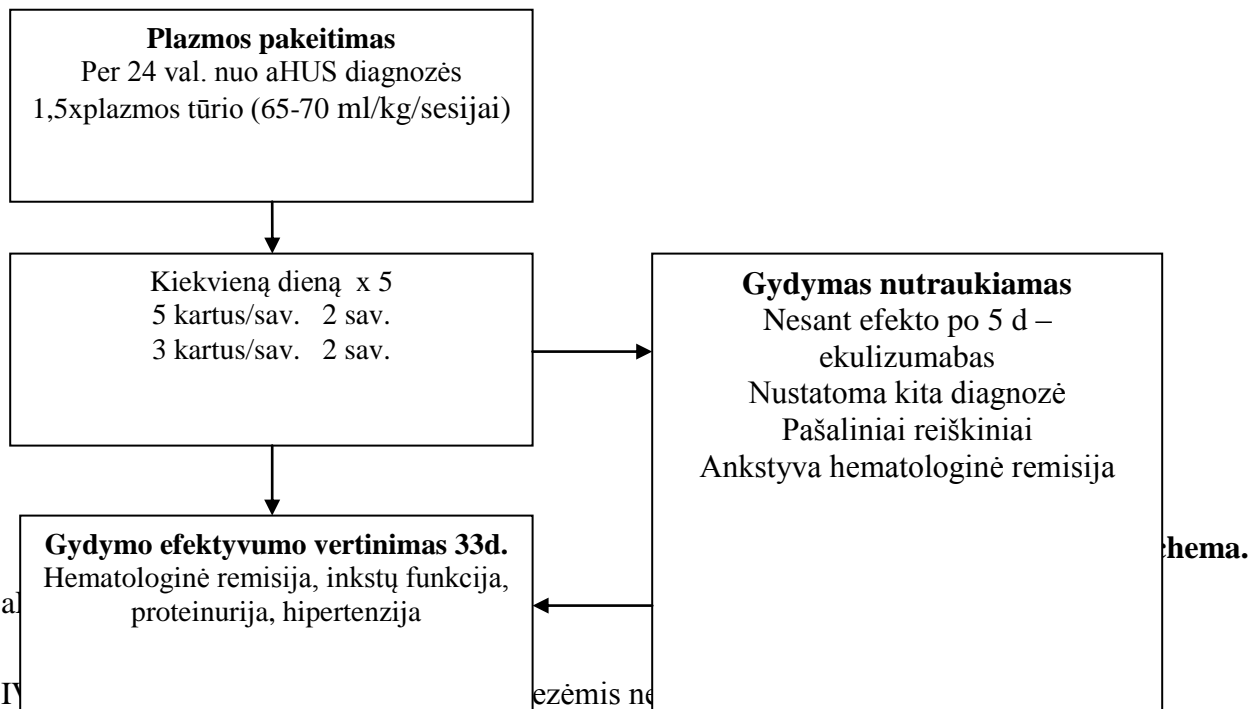
IV.1.2.2. Pakaitinė plazmos terapija (PPT) gali būti skiriama keliomis formomis – plazmos pakeitimu (PP) arba plazmos infuzija (PI). Rekomenduojama PP skirti per pirmas 24 valandas nuo aHUS diagnozės nustatymo (2 schema) [15,22], jei:

IV.1.2.2.1. nustatytas anti-CFH antikūnų sąlygotas aHUS;

IV.1.2.2.2. jei nėra galimybės skirti ekulizumabo;

IV.1.2.2.3. sunkios eigos būklės pacientams, negalint eskliuduoti trombozinės mikroangiopatijos (koma, traukuliai);

IV.1.2.2.4. didelė trombozinės trombocitopeninės purpuros (TTP) tikimybė (gydymą tęsti tol, kol ADAMS 13 faktoriaus aktyvumas bus >10 proc.).



IV.1.2.2.5.1. klinikinis efektas tikėtinas skiriant kitą gydymo metodą (pvz. PI);

IV.1.2.2.5.2. plazmaferezijų atlikimui nėra techninių galimybių;

IV.1.2.2.5.3. skiriamo gydymo nauda mažesnė už tikėtiną klinikinį efektą.

IV.1.2.2.6. PPT efektyvumas vertinamas po 1 mėn. gydymo pagal [22]:

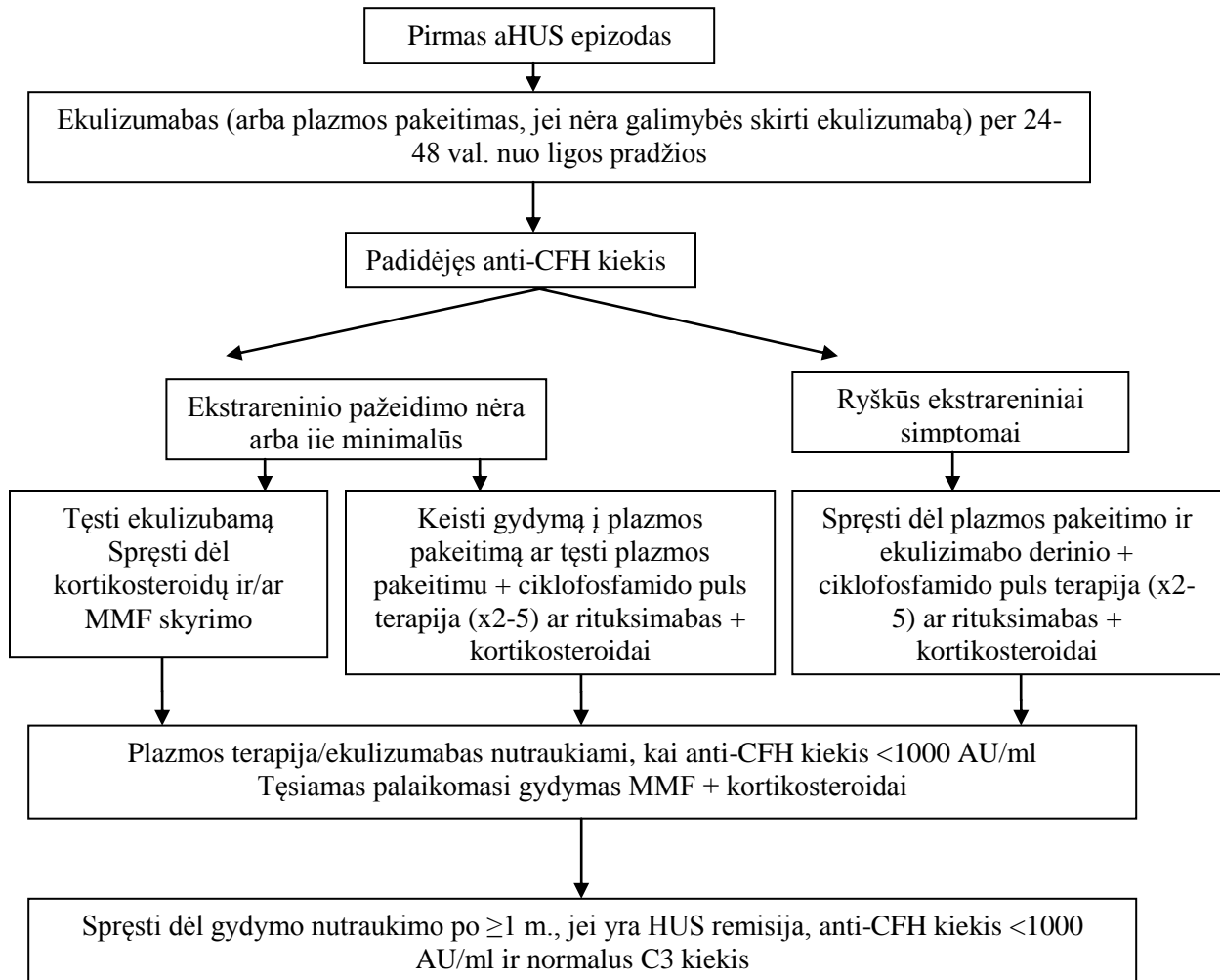
IV.1.2.2.6.1. kraujo tyrimų rodiklius – hematologinė remisija nustatoma tada, kai 2 savaites trombocitų kiekis $>150 \times 10^9/l$ ir nėra hemolizės požymių;

IV.1.2.2.6.2. inkstų funkcija gali būti apibrėžiama kaip inkstų nepakankamumas (reikalinga PIT), inkstų pažeidimas (GFG <80 ml/min/1,73m²) ar normali inkstų funkcija (GFG ≥ 80 ml/min/1,73m²);

IV.1.2.2.6.3. įvertinama proteinurija pagal baltymo/kreatinino santykį rytinėje šlapimo porcijoje;

IV.1.2.2.6.4. arterinį kraujo spaudimą, antihipertenzinių vaistų poreikį.

IV.1.2.3. Su antikūnais prieš komplemento H komponentą (anti-CFH) susijusio aHUS gydymas. Nustačius antikūnus prieš komplemento H komponentą, pradinis gydymas skiriamas PP kartu su imunosupresiniais vaistais (ciklofosfamidą į veną 500 mg/m² kas 3 savaites (viso 5 dozės) arba rituksimabas į veną 375 mg/m² kartą per savaitę (viso 2 dozės)) ir/ar gliukokortikoidais (1 mg/kg/dienai 4 savaites, vėliau kas antrą dieną 4 savaites) [11,15,19,23]. Kai kuriais atvejais gydymui skiriamas ekulizumabas [15,19]. Palaikomasis gydymas mikofenolato mofetiliu (750 mg/m²/dienai) pradedamas baigus pradinį gydymą, dažniausiai po 2-3 mėnesių, kartu laipsniškai mažinant gliukokortikoidus po 0,25 mg/kg kas antra savaitė iki 0,1-0,2 mg/kg. Gydymas tęsiamas 1-2 metus [19,23]. Anti-CFH aHUS gydymo taktika pavaizduota 3 schemeje.



3 schema. Su antikūnais prieš komplemento H komponentą (anti-CFH) susijusio aHUS gydymas

IV.1.2.4. Inksto transplantacija

IV.1.2.4.1. Inksto transplantaciją rekomenduojama atlikti ne anksčiau kaip po 6 mėnesių nuo gydymo lėtinėmis programinėmis dializėmis pradžios [15].

IV.1.2.4.2. Prieš inksto transplantaciją rekomenduojama atlikti genetinius tyrimus dėl komplemento sistemos komponentų mutacijų (CFH, CD46, CFI, C3, CFB, THBD, CFHR1, CFHR5, DGKE) recipientui ir donorui, jei inksto transplantacija planuojama iš gyvo donoro [11,15].

IV.1.2.4.3. Jei gyvo donoro ir recipiento komplemento komponentų mutacijos sutampa, inksto transplantacija iš šio gyvo donoro negalima [11,15,20];

IV.1.2.4.4. Profilaktinio gydymo po inksto transplantacijos pasirinkimas priklauso nuo aHUS atkryčio transplantuotame inkste rizikos (5 lentelė) [11,15,20]:

5 lentelė. Profilaktinis aHUS atkryčio gydymas po inksto transplantacijos

Atkryčio rizika	Gydymo taktika
Didelė rizika (50-100 proc.) <ul style="list-style-type: none"> • CFH, C3/CFB mutacijos; • Ligos atkrytis anksčiau transplantuotame inkste. 	Ekulizumabas (pradėti skirti pirmą transplantacijos dieną)
Vidutinė rizika <ul style="list-style-type: none"> • Mutacijos nenustatytos; • Izoliuota CFI mutacija; • Nustatytų komplemento komponentų mutacijų reikšmė ligos atkryčiui nežinoma; • Nuolatinai žemas anti-CFH kiekis. 	Ekulizumabas arba plazmaferezės
Maža rizika (<10 proc.) <ul style="list-style-type: none"> • Izoliuota MCP mutacija; • DGKE mutacija; • anti-CFH kiekis neigiamas. 	Gydymas nereikalingas

IV.1.2.5.5. Rekomenduojami inksto transplantacijos ypatumai [11]:

IV.1.2.5.5.1. vengti ilgos šaltos išemijos trukmės;

IV.1.2.5.5.2. nenaudoti neplakančios širdies donorų;

IV.1.2.5.5.3. pirmenybė teikiama jaunų kadaverinių donorų inkstams;

IV.1.2.5.5.4. gyvo donoro transplantacija, jei galima;

IV.1.2.5.5.5. imunosupresijai nenaudoti m-TOR inhibitorių, kalcineurino inhibitoriai nekontraindikuotini;

IV.1.2.5.5.6. esant inksto atmetimo reakcijai, nustatyti donorui specifinius antikūnus;

IV.1.2.5.5.7. pirmo pasirinkimo vaistai arterinės hipertenzijos gydymui AKFi ar ARB.

IV.1.2.5.6. Kepenų ar kepenų-inksto transplantacija

IV.1.2.5.6.1. Kepenų ar kombinuota kepenų-inksto transplantacija rekomenduojama pacientams, kuriems nustatytos kepenyse gaminamų komplemento sistemos komponentų mutacijos (CFH, CFB ir C3) [11].

IV.1.2.5.6.2. Kepenų transplantacija rekomenduojama esant aktyviai ir sunkiai kontroliuojamai aHUS ligos eigai gydant ekulizumabu [15].

IV.2 Simptominis gydymas

IV.2.1. Skysčių ir elektrolitų pusiausvyros korekcija

IV.2.1.1. Hipovolemijos atveju būtina kuo skubiau atstatyti skysčių kiekį organizme iki normos.

Skysčiai skiriami per burną ar izotoniniai tirpalai į veną, priklausomai nuo ligitonio būklės [1,2,5].

IV.2.1.2. Hipervolemijos atveju – ribojami skysčiai ir stimuliuojama diurezė, šlapimo susidarymą skatinančiais vaistais (furozemidas 2-5 mg/kg/dozei) [1,2,12].

Yra nustatyta, kad ligitoniams ankstyvas skysčių trūkumo atstatymas sumažina pakaitinės inkstų terapijos (PIT) poreikį, mažina CNS pažeidimo riziką, mirštamumą ir pagerina tolimas ligos išėitis [2,12].

IV.2.1.3. Elektrolitų pusiausvyros sutrikimai dažniausiai išsivysto sutrikus inkstų veiklai. Galima hiperkalemija, hiperfosfatemija. Hiperkalemija koreguojama skiriant dietą su sumažintu kalio kiekiu maiste, šlapimą varančiais vaistais (furozemidas 2-5 mg/kg/dozei) ar kalį surišančiais vaistais (kalcio polistireno sulfonatu 0,5-1,0 g/kg/parai, ištirpinus 150 ml vandenyje). Jei ligitoniui indikuotina PIT, procedūrai atlikti naudojami pakaitiniai tirpalai su sumažinti kalio kiekiu.

Hiperfosfatemijos atveju – skiriama dieta su sumažintu fosforu maiste ar fosforo rišikliai valgio metu, kurie suriša maiste esantį fosforą ir jis nepatenka į sisteminę kraujotaką [1,12].

IV.2.2. Rūgščių šarmų balanso sutrikimai

IV.2.2.1. Išsivysčiusi metabolinei acidozei, balanso atstatymui naudojamas (4,2 ar 8,4 proc.) natrio hidrokarbonato tirpalas per burną ar i/v, priklausomai nuo ligonio būklės [12]. Paros dozė paskaičiuojama pagal formulę: bazių ekscesas (BE) x svoris kilogramais (kg) x koeficientas K. Koeficientas K=0,6, kai naudojama 4,2 proc., K=0,3, kai naudojama 8,4 proc. tirpalas.

IV. 2.3. Antihipertenzinis gydymas

V.2.3.1. Antihipertenzinis gydymas skiriamas, jeigu pagal ligonio amžių AKS viršina 95 procentilę. Kalcio kanalų inhibitoriai yra pirmo pasirinkimo antihipertenziniai vaistai ūminėje ligos stadijoje (Lygis 2C) [12]. Skiriamas nifedipinas 0,2- 0,5mg/kg/d per 2 kartus, maksimali paros dozė 3mg/kg arba amlodipinas 1-5 metų ligoniui 0,1mg/kg x1d., maksimali dozė 0,6mg/kg [1].

IV.2.3.2. AKFi arba ARB ūminėje ligos stadijoje neturi būti naudojami [12].

IV.2.4. Mažakraujystės gydymas

IV.2.4.1. Eritrocitų masės (EM) transfuzija, jei Hb <60 g/l; jeigu Hb <70 g/l ir yra hipoksemijos požymiai (tachipnėja, tachikardija) arba Hb 24 valandų laikotarpiu sumažėjo >20g/l [1,2,5]. Skiriama 10 ml/kg EM per 3-4 h, kad Hb padidėtų 10 g/l. Vengiant hipervolemijos, Hb atstatyti iki normos netikslinga [12].

IV.2.5. Trombocitopenijos gydymas

IV.2.5.1. Trombocitų masės transfuzija skiriama tik esant aktyviam kraujavimui (Lygis 2C) [11] arba esant trombocitų kiekiui < 20 x 10⁹/l ir kai reikalinga chirurginė intervencija [2,5]. Trombocitų masės skyrimas gali būti susijęs su gausesniu mikrotrombų formavimusi [5].

IV.2.6. Prieštraukuliniai vaistai

IV.2.6.1. Užsitęsusiems traukuliams slopinti skiriami prieštraukuliniai vaistai [1,12].

IV.2.7. Pakaitinė inkstų terapija

IV.2.7.1. Apie 40 proc. sergančių STEC-HUS, išsivysčiusi ūminiam inkstų nepakankamumui, taikoma pakaitinė inkstų terapija [4,8]. PIT metodo pasirinkimas hemodializės (HD) ar peritoninės dializės (PD), įtakos ligos STEC-HUS išėjimui neturi. Kadangi dažniausiai STEC-HUS serga maži vaikai, dažniausias PIT pasirinkimo metodas pasaulyje yra peritoninė dializė [1,5,12]. PIT sergantiems aHUS skiriama esant uremijos simptomams, skysčių perkrovai ar elektrolitų balanso sutrikimams ir esant neefektyviam simptominiam gydymui [8].

IV.2.8. Enterinis maitinimas

IV.2.8.1. Ankstyvas, adekvatus ligos sunkumui, enterinis maitinimas mažina HUS sergančių pacientų mirštamumą. Rekomenduojama dietologo konsultacija maitinimo planui sudaryti [2,8].

V. PASVEIKIMO AR LIGOS REMISIJOS KRITERIJAI

V.1. HUS gydymo efektyvumas ir ligos išėjimas vertinamos po 1 mėnesio gydymo pagal [22]:

V.1.1. kraujo tyrimų rodiklius – hematologinė remisija nustatoma tada, kai 2 savaites trombocitų kiekis >150x10⁹/l ir nėra hemolizės požymių;

V.1.2. inkstų funkcija gali būti apibrėžiama kaip inkstų nepakankamumas (reikalinga PIT), inkstų pažeidimas (iki 1 m. vaikams GFG <60 ml/min/1,73m², vyresniems <90 ml/min/1,73m²GFG <90 ml/min/1,73m²) ar normali inkstų funkcija (iki 1 m. vaikams GFG ≥60 ml/min/1,73m², vyresniems ≥90 ml/min/1,73m²). Vaikų GFG apskaičiuojamas pagal Schwartzo formulę: aGFG (ml/min/1,73 m²) = 49 x ūgis (cm) /Serumo_{kreatininas} μmol/l;

V.1.3. įvertinama proteinurija pagal baltymo/kreatinino santykį rytinėje šlapimo porcijoje;

V.1.4. arterinį kraujo spaudimą, antihipertenzinių vaistų poreikį.

VI. LIGOS EIGOS VERTINIMAS, STEBĖSENA IR GYDYMO TAKTIKA

V.1. Po persirgto STEC-HUS pacientus rekomenduojama stebėti 5 metus, konsultuojant vaikų nefrologui 1 kartą metuose [17].

aHUS gydant ekulizumabu pacientas namuose 3 kartus per savaitę matuoja arterinį kraujo spaudimą ir ambulatoriškai atlieka šlapimo tyrimus. Nutraukus gydymą pacientas vaikų

nefrologo konsultacijai atvyksta po 1, 2, 3, 6, 9 ir 12 mėnesių, vėliau 1 kartą metuose [7,12,20]. Kiekvienos konsultacijos metu atliekama:

VI.1.1. inkstų funkcijos tyrimai (šlapalas, kreatininas, GFG);

VI.1.2. šlapimo tyrimai: vertinama proteinurija (baltymo/kreatinino santykis);

VI.1.3. matuojamas arterinis kraujo spaudimas (turi būti ne didesnis nei 50 procentilė pagal vaiko amžių ir ūgį);

VI.1.4. bendrasis kraujo tyrimas (Hb, trombocitai, šistocitai);

VI.1.5. biocheminis kraujo tyrimas (LDH, haptoglobinas) įtariant hemolizę.

VI.2. Po ūminio HUS ligos periodo, išsivysčius hipertenzijai ar patologinei proteinurijai, rekomenduojama skirti AKFi (Lygis 2C) [12].

VI.3. Jeigu pacientas dėl aHUS gydomas dializėmis nuo 3 iki 6 mėnesių, rekomenduojama atlikti inkstų biopsiją trombozinės mikroangiopatijos (TMA) aktyvumui inkstuose įvertinti. Jei TMA pažeidžia inkstuose aktyvi, rekomenduojama gydymui skirti ekulizumą [11].

VI.4. aHUS atkrytis įtariamas tuomet, kai [20]:

VI.4.1 kreatinino kiekis kraujo serume padidėja >15 proc. lyginant su baziniu;

VI.4.2. proteinurija padidėja >25 proc.;

VI.4.3. trombocitų kiekis kraujyje sumažėja $<150 \times 10^9/l$;

VI.4.5. nustatomi hemolizinės anemijos požymiai mažiausiai 2 kriterijais iš pateiktų – Hb mažesnis už normalų pagal amžių, padidėjęs LDH kiekis, sumažėjęs haptoglobinas, randami šistocitai.

VI.5. Nustačius ligos atkrytį, rekomenduojama per 24-48 valandas pradėti gydymą ekulizumabu [20].

VIII. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Agbas A, Göknar N, Akinci N, Yildirim Z, Tasdemir M, Benzer M et al. Outbreak of Shiga toxin-producing *E. coli*-associated hemolytic uremic syndrome in Istanbul in 2015: outcome and experience with eculizumab. *Pediatric Nephrology*, 2018;33:2371-81.
2. Canpolat N. Hemolytic Uremic Syndrome. *Turk Pediatr Ars* 2015;50:73-82.
3. Deep S, Goldstein L. *Critical Care Nephrology and Renal Replacement Therapy in Children*. Ali U, Dixon P, Bradley. *Hemolytic Uremic Syndrome*. Springer International Publishing AG. 2018:129-44.
4. Niaudet P, Boyer OG, Mattoo TK. Overview of hemolytic uremic syndrome in children. *UpToDate*. Oct 2018.
5. Ekinci Z, Candan C, Alpay H, Canpolat N, Akyüz SG, Gündüz Z et al. Hemolytic Uremic Syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr*. 2013;55(3):246-52.
6. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi F, Loirat Ch. Hemolytic Uremic Syndrome. *Lancet*. 2017;vol.390:681-96.
7. Ferraris JR, Ferraris V, Acquier AB, Sorroche PB, Saez MS, Ginasa A et al. Activation of the alternative pathway of complement during the acute phase of typical haemolytic uremic syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*. 2015;181:118-25.
8. Niaudet P, Boyer OG, Mattoo TK, Kim M. Complement mediated hemolytic uremic syndrome. *UpToDate*. Oct, 2018.
9. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):976.
10. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr*. 2007;151(2):140.
11. Loirat Ch, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology* 2016;33:15-39.

12. Loos S, Oh J, Kemper MJ. Eculizumabin STEC_HUS: need for a proper randomized controlled trial. *Pediatric Nephrology* 2018;33:1277-1281.
13. Niaudet P, Boyer OG, KaplanShL, Mattoo TK. Clinical manifestatations and diagnosis of Shigatoxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. *UpToDate*. Oct 2018.
14. Fidan K, Göknaş N, Gülhan B, Melek E, Yıldırım ZY, Baskın E et al. Extra-Renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology* 2018;33(8):1395.
15. Goodship T.H.J, Cook H.T, Fakhouri F, Fervenza C, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) Controversies Conference. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney International* 2017;91:539-551.
16. Meinel C, SpartaG, Dahse HM, Hörhold F, König R, Westermann M et al. *Streptococcus pneumoniae* From Patients With Hemolytic Uremic Syndrome Binds Human Plasminogen via the Surface Protein PspC and Uses Plasmin to Damage Human Endothelial Cells. *J Infect Dis.* 2018;217(3):358.
17. Niaudet P , Boyer OG, Mattoo TK. Treatment and prognosis of Shigatoxin- producing *Escherichia coli* (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. *UpToDate*. Oct 2018.
18. Walsh PER, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *ArchDisChild* 2018;103:285-91.
19. Fakhouri F, Loirat Ch. Anticomplement treatment in atypical and typical hemolytic uremic syndrome. *Seminars in Hematology* 2018;55:150-158.
20. Wijnsma K.L, Duineveld C, Wetzels J.F.M, van de Kar N.C.A.J. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology*. Published online: 06 November 2018.
21. Ardissino G, Tel F, Sgarbanti M, Cresseri D, Giussani A, Griffini S et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Pediatric Nephrology* 2018;33:457-461.
22. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht Ch. Et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2009;24:687-696.
23. Khandelwal P, Gupta A, Sinha A, Saini S, Hari P, Durey M.A.D et al. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2015;30:451-457.
24. Niaudet P, Boyer OG, Kaplan ShL, Mattoo TK. Overview of hemolytic uremic syndrome in children. *UpToDate*. Dec, 2018.
25. Beck BB, Spronsen FJ, Diepstra A, Berger RMF, Kömho M. Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. *Pediatric Nephrology* 2017;32:733-741.