

Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

Н.Л. Козловская^{1,2}, В.А. Добронравов³, Л.А. Боброва⁴, К.А. Демьянова^{1,2}, О.М. Драпкина⁵, А.В. Карунная³, Т.В. Кирсанова⁶, Е.И. Прокопенко⁷

- ¹ ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ, центр помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, 129327, Москва, ул. Ленская, д. 15, Российская Федерация
- ² ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, кафедра внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация
- ³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Российская Федерация
- ⁴ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация
- ⁵ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Российская Федерация
- ⁶ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, отделение репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, Российская Федерация
- ⁷ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, 129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1, Российская Федерация

Для цитирования: Козловская Н.Л., Добронравов В.А., Боброва Л.А. и соавт. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Нефрология и диализ. 2023. 25(4):465-492. doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-465-492

Clinical guidelines for the management of adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome

N.L. Kozlovskaya^{1,2}, V.A. Dobronravov³, L.A. Bobrova⁴, K.A. Demyanova^{1,2}, O.M. Drapkina⁵, A.V. Karunnaya³, T.V. Kirsanova⁶, E.I. Prokopenko⁷

- ¹ A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, nephrology center for pregnant women with kidney disease, Moscow, A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, 15, Lenskaya str., Moscow, 129327, Russian Federation
- ² V.S. Moiseev Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology, RUDN University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation
- ³ Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Адрес для переписки: Н.Л. Козловская
e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Corresponding author: N.L. Kozlovskaya
e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

- ⁴ *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Institute of Clinical Medicine, 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation*
- ⁵ *National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Russian Ministry of Health, 10, Petroverigsky per., build. 3, Moscow, 101990, Russian Federation*
- ⁶ *National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, 4, Oparina street, Moscow, 117997, Russian Federation*
- ⁷ *M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, 61/2, Shchepkina str., build. 1, Moscow, 129110, Russian Federation*

For citation: Kozlovskaya N.L., Dobronravov V.A., Bobrova L.A. et al. Clinical guidelines for the management of adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis*. 2023. 25(4):465-492. doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-465-492

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, система комплемента, тромботическая микроангиопатия, молекулярно-генетическое исследование, хроническая болезнь почек, экулизумаб

Резюме

Введение. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – системное заболевание из группы тромботических микроангиопатий с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента наследственной или приобретённой природы, приводящая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла.

Цель – предоставить актуальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи взрослым пациентам с аГУС.

Основные сведения. Экспертами Национальной ассоциации нефрологов разработаны актуальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи взрослым пациентам с аГУС. В рекомендациях подробно рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии и клинических проявлений заболевания. Особое внимание уделено диагностике, дифференциальной диагностике и лечению аГУС, основанным на принципах доказательной медицины.

Abstract

Introduction. Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is a systemic disease from the group of thrombotic microangiopathies with a progressive course and unfavorable prognosis, which is based on the uncontrolled activation of the alternative complement pathway of hereditary or acquired nature, leading to generalized thrombosis in the microvasculature.

The goal is to provide current clinical guidelines for the care of adult patients with aHUS.

Basic information. Experts from the National Association of Nephrologists have developed current clinical guidelines for the provision of medical care to adult patients with aHUS. The recommendations discuss in detail the issues of etiology, pathogenesis, epidemiology and clinical manifestations of the disease. Particular attention is paid to the diagnosis, differential diagnosis and treatment of aHUS, based on the principles of evidence-based medicine.

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome, complement system, thrombotic microangiopathy, molecular genetic study, chronic kidney disease, eculizumab

Оглавление

Список сокращений	468
Термины и определения	468
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	469
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	469
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	469
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	470
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	470
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	470
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	471
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	472
2.1 Жалобы и анамнез	472
2.2 Физикальное обследование	472
2.3 Лабораторные диагностические исследования	472
2.4 Инструментальные диагностические исследования	474
2.5 Иные диагностические исследования	474
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	475
3.1 Плазмаферез	475
3.2 Патогенетическая комплемент-блокирующая терапия	476
3.3 Сопутствующая терапия	477
3.4 Хирургическое лечение	477
3.5 Мониторинг эффективности и безопасности лечения	479
3.6 Профилактика нежелательных явлений терапии	480
3.7 Лечение аГУС, ассоциированного с беременностью	480
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	480
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	481
6. Организация оказания медицинской помощи	481
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	482
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	483
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	484
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	485
Список литературы	488

Список сокращений

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром
 АПК – альтернативный путь активации комплемента
 АТШ – антитромбин Ш
 АФС – антифосфолипидный синдром
 Б-ГУС – ГУС-ассоциированный с беременностью
 ГУС – гемолитико-уремический синдром
 ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия
 МАК (C5b-9) – мембраноатакующий комплекс
 ОПП – острое повреждение почек
 ПО – плазмообмен

СЗП – свежемороженая плазма
 СКВ – системная красная волчанка
 ТВ – тромбиновое время
 ТМА – тромботическая микроангиопатия
 ТГП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

УУР – уровень убедительности рекомендаций

УДД – уровень достоверности доказательств)
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЦНС – центральная нервная система
 CFH – фактор H комплемента
 СКD-EPI – формула для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКD-Epidemiology Collaboration 2009)
 STEC-ГУС – типичный гемолитико-уремический синдром

Термины и определения

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – системное заболевание из группы тромботических микроангиопатий с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента наследственной или приобретенной природы, приводящая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла.

Комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия – тромботическая микроангиопатия, вызванная гиперактивацией альтернативного пути комплемента вследствие нарушения регуляции, обусловленной мутациями генов белков-регуляторов или аутоантителами к фактору комплемента Н – основному регуляторному протеину альтернативного пути комплемента. Синоним: аГУС.

Комплемент-блокирующая терапия – терапия, направленная на подавление активности системы комплемента и способствующая тем самым прекращению процессов микроциркуляторного тромбообразования.

Микроангиопатический гемолиз – внутрисосудистый неиммунный (Кумбс-негативный) механический гемолиз в результате повреждения эритроцитов при циркуляции в суженных за счет окклюзии тромбами сосудах микроциркуляторного русла.

Тромботическая микроангиопатия – клинкоморфологический синдром, характеризующий особый тип поражения сосудов микроциркуляторного русла, в основе которого лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – системная форма тромботической микроангиопатии, обусловленная сверхкрупными мультимерами фактора фон Виллебранда вследствие приобретенного (аутоантитела) или наследственного (мутации гена) дефицита ADAMTS13.

Экулизумаб – препарат группы комплемент-ингибирующих антител, представляющий собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса Ig G к C5 компоненту комплемента. Препарат блокирует расщепление C5 на C5a и C5b, препятствуя тем самым образованию мембраноатакующего комплекса и подавляя провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, что предотвращает повреждение эндотелия и прекращает процессы микроциркуляторного тромбообразования.

ADAMTS13 – металлопротеаза, расщепляющая сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда, диагностический маркер тромботической тромбоцитопенической пурпуры.

STEC-ГУС – инфекционно-опосредованный гемолитико-уремический синдром, развивающийся вследствие инфицирования шига-токсин продуцирующими бактериями: энтерогеморрагической или энтероагрегативной E.coli или Shigella dysenteriae I типа. Синоним: типичный гемолитико-уремический синдром.

CFH (фактор H комплемента) – основной регуляторный фактор альтернативного пути комплемента, контролирующий его активность.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это системное заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА) с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента (АПК) наследственной или приобретенной природы, приводящая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла [1, 2].

ТМА – гетерогенная группа синдромов/заболеваний, имеющих сходный клинико-морфологический фенотип [1-3]. Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией (механический гемолиз), лихорадкой и ишемическим поражением различных органов, главным образом, почек и центральной нервной системы (ЦНС). Гистологическая картина острой ТМА представлена отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала и образованием тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин, и нередко вызывающих полную окклюзию просвета сосуда.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

аГУС обусловлен генетическими нарушениями или, реже, аутоиммунными реакциями, приводящими к патологии системы комплемента, что послужило основанием для появления термина «комплемент-опосредованная ТМА», который сегодня является синонимом термина «аГУС». В большинстве случаев аГУС ассоциирован с генетически обусловленными дефектами регуляции АПК, результатом чего является его хроническая неконтролируемая активация [1, 4]. Кроме того, почти у 20% пациентов, преимущественно детей, выявляют аутоантитела к фактору Н комплемента (CFH) – основному регуляторному протеину АПК, наличие которых приводит к тем же последствиям, что и его мутации. «Антительный» аГУС склонен к частому рецидивированию [1, 5, 6]. У пациентов с аГУС могут быть идентифицированы следующие дефекты, приводящие к избыточной активации АПК [5-8]:

- Мутации генов регуляторных белков комплемента, нарушающие их функции (loss-of-function): CFH (фактор Н), CFI (фактор I), MCP (мембранный кофакторный протеин), THBD (тромбомодулин). Среди всех мутаций, ассоции-

рованных с развитием аГУС, мутации гена CFH обнаруживают наиболее часто (около 30% случаев).

- Мутации генов фактора В (CFB) и C3 компонента комплемента, обеспечивающие значительное нарастание их активности (gain-of-function).
- Антитела к CFH и ассоциированная с ними делеция в генах CFH-связанных белков – CFHR1, CFHR3 или CFHR4 [7, 9].

Несмотря на совершенствование методов генетического исследования, идентифицировать мутации удается лишь у 50-70% пациентов с аГУС [6]. При этом отсутствие семейной истории не исключает возможности генетической природы заболевания, поскольку пенетрантность генов составляет лишь 50%.

Имеющиеся у пациентов с аГУС мутации приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации комплемента вследствие дефицита или, чаще, функциональных нарушений белков-регуляторов. В норме регуляторы активности АПК и факторы, усиливающие его активность (CFB и C3), находятся в строго сбалансированном состоянии. Генетический дефект регуляторных протеинов – CFH, CFI, MCP и THBD – вызывает снижение их функциональной активности. Напротив, мутации в генах CFB и C3 усиливают их активность. Дисрегуляция комплемента ведет к непрекращающемуся расщеплению компонента C5 на мощный провоспалительный анафилаксин C5a и C5b, который инициирует образование мембраноатакующего комплекса C5b-9, обладающего протромботическим и цитолитическим действием. Таким образом, у пациентов с аГУС неконтролируемую активацию комплемента вызывают либо сниженная функция факторов, регулирующих действие АПК, либо усиление активности факторов, активирующих его. В обоих случаях развивается дисбаланс между факторами контроля и активации в сторону преобладания последних [7, 10]. Результатом избыточной активации АПК на поверхности эндотелиальных клеток является нарастающее образование мембрано-атакующего комплекса, вызывающее их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией атромботического фенотипа в протромботический и провоспалительный и последующим образованием тромбов [1, 2, 10]. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с мутациями CFH может вносить также активация комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности. Преимущественное поражение почек при аГУС, по-видимому, связано с особой чувствительностью фенестрированного гломерулярного эндотелия к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента [1, 11, 12].

Развитие аГУС полностью соответствует теории двойного удара. Генетические аномалии компле-

мента следует считать не причиной, а фактором, предрасполагающим к развитию ТМА. Установлено, что мутации генов комплемента или аутоантитела к СФН, которые раньше рассматривали как основную причину аГУС, лишь предрасполагают к развитию ТМА – «первый удар». Для реализации этой предрасположенности требуются дополнительные факторы – «второй удар» – которые могут повлиять на развитие или прогрессирование аГУС [3, 13]. Такими факторами, вызывающими дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц и потому названными комплемент-активирующими состояниями, служат инфекции, в первую очередь, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (30% случаев), беременность (7-17%), трансплантация солидных органов и костного мозга (у 5%), аутоиммунные заболевания, хирургические операции и пр. Однако почти у половины пациентов с аГУС триггерные факторы идентифицировать не удается [2, 14].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

аГУС – ультраредкое (орфанное) заболевание, которое встречается в любом возрасте, однако чаще поражает детей и молодых взрослых. По данным разных авторов, в мире заболеваемость составляет 0,23-1,9 новых случаев на 1 млн населения в популяции в целом, распространенность – примерно 4,9 на 1 млн с колебаниями от 2,2 до 9,4 на 1 млн среди детей и подростков [15,16]. Заболеваемость и распространенность в нашей стране неизвестны. аГУС одинаково часто развивается у мужчин и женщин. При манифестации в более старшем возрасте болезнь несколько чаще поражает женщин.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- N08.2 – Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях
- D59.3 – Гемолитико-уремический синдром
- M31.1 – Тромботическая микроангиопатия
- N17.0 – Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом
- N17.1 – Острая почечная недостаточность с острым кортикальным некрозом

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Исторически ТМА классифицировали на первичные и вторичные, причем первоначально первичные ТМА включали в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемоли-

тико-уремический синдром (ГУС) [17]. Причиной последнего является инфекция шига-токсин продуцирующей *Escherichia coli* (STEC), из-за чего сегодня он получил название STEC-ГУС. ТТП обусловлена приобретенным или генетическим дефицитом активности металлопротеазы ADAMTS-13 (менее 10%), расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда, которые в условиях недостаточной активности фермента индуцируют образование тромбов в сосудах микроциркуляторного русла [18, 19]. STEC-ГУС – наиболее частая форма ГУС, на долю которой приходится почти 90% в его структуре. Около 10% принадлежит ГУС, не связанному со STEC-инфекцией, который и был назван аГУС. В 80-х годах XX века была установлена связь аГУС с наследственными или приобретенными аномалиями АПК, которые были обнаружены в 50-60% случаев, что послужило основанием отнести к аГУС только комплемент-опосредованный ГУС. ТМА, ассоциированные с беременностью, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, лекарственными средствами, злокачественной артериальной гипертензией, трансплантацией солидных органов и костного мозга составили группу вторичных ТМА [17]. В настоящее время предпринимаются попытки обновления этой классификации. В частности, решением конференции KDIGO было предложено заменить термин «аГУС» термином «первичный аГУС», обозначая им случаи с четко установленными генетическими дефектами АПК или антителами к СФН, а вторичные ТМА именовать в зависимости от вызвавшей их причины, например, «лекарственный аГУС» или «ассоциированный с беременностью аГУС» [20, 21]. Другим предложением является разделение аГУС на комплемент-опосредованный ГУС (собственно аГУС или первичный аГУС) и вторичный ГУС, под которым понимаются ситуации, обозначаемые ранее как вторичные ТМА [22, 23]. В подобных случаях предполагается возможность вторичной активации комплемента как результат повреждения эндотелия, вызванного различными факторами и механизмами у пациента, не имеющего генетических аномалий системы комплемента [23]. Предлагается также новая классификация ТМА, согласно которой ТМА следует разделять на наследственные, приобретенные, ассоциированные с инфекцией и вторичные. В соответствии с этой классификацией аГУС, обусловленный антителами к СФН, относится к группе первичных приобретенных ТМА, а аГУС, ассоциированный с генетическими дефектами АПК, входит в группу первичных наследственных ТМА [24, 25]. Таким образом, сегодня не существует общепринятых классификаций ТМА и аГУС. В связи с этим в настоящих рекомендациях используется классификация, в соответствии с которой аГУС (комплемент-опосредованная ТМА) относится к первичным ТМА, все остальные перечисленные выше ТМА рассматриваются как вторичные. аГУС также подразделяется на семейную

и спорадическую формы. В структуре аГУС на долю семейного (диагностируемого по крайней мере у двух членов семьи) приходится, по разным данным, всего 10-20%, тогда как спорадический аГУС, при котором отсутствует семейный анамнез, встречается у 80-90% пациентов с этой патологией. Следует помнить, что отсутствие заболевания у родственников не исключает его наследственный характер [1, 15].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина аГУС отличается значительным полиморфизмом. Основными проявлениями болезни являются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) и острое повреждение почек (ОПП), составляющие классическую триаду ТМА [1, 2, 14]. Почти у половины пациентов с аГУС заболевание развивается после воздействия триггеров, наиболее частыми из которых служат инфекции: в первую очередь, дыхательных путей (у 18% пациентов) и желудочно-кишечного тракта (23-30% случаев). Нередко аГУС развивается или рецидивирует после перенесенных вирусных инфекций – гриппа H1N1, ветряной оспы. Важным фактором, способствующим развитию или рецидиву аГУС, является беременность, которая предшествует заболеванию у 7-17% пациентов, и трансплантация органов – у 5% пациентов [1, 15].

В большинстве случаев аГУС начинается внезапно. Нередко болезнь манифестирует неспецифическими симптомами – слабостью, утомляемостью, общим недомоганием, гриппоподобным синдромом. У взрослых пациентов в 20% случаев отмечается стертое начало с медленным прогрессированием. При этом может длительно, до нескольких месяцев, персистировать анемия легкой степени при незначительной тромбоцитопении или ее отсутствии и сохранной функции почек. Возможно также развитие «неполной» ТМА без тромбоцитопении или, реже, без МАГА. В ряде случаев описано развитие только почечных признаков ТМА в отсутствие гематологических нарушений [26].

У большинства пациентов клиническая картина представлена тромбоцитопенией, неммунной МАГА и ОПП [1, 2, 15]:

- Тромбоцитопения (менее 150000/мм³ или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного) развивается вследствие потребления тромбоцитов в процессах микроциркуляторного тромбообразования.
- МАГА (гемоглобин менее 100 г/л) – результат механического гемолиза вследствие повреждения мембран эритроцитов при контакте с тромбами в суженных сосудах малого калибра. Наличие гемолиза подтверждает низкий уровень гаптоглобина и высокий – лактатдегидрогеназы

(ЛДГ) в крови, а микроангиопатическую природу гемолиза – отрицательная реакция Кумбса и наличие шизоцитов (шистоцитов) в мазке периферической крови

- Поражение почек в большинстве случаев манифестирует ОПП с наличием олиго/анурии или без нее. У пациентов с сохраненным диурезом отмечается протенурия разной выраженности. При постепенном развитии заболевания может развиться нефротический синдром. Возможна гематурия. ОПП не всегда бывает первым проявлением болезни: около 17% пациентов демонстрируют лишь умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек. В редких случаях аГУС может дебютировать изолированной протенурией и умеренным повышением креатинина крови, которое не нарастает. Большинство взрослых пациентов с аГУС и ОПП в момент госпитализации нуждаются в проведении гемодиализа. Терминальная почечная недостаточность при аГУС развивается независимо от характера манифестации болезни, нередко в исходе первого эпизода ТМА [1, 2, 15].
- У большинства пациентов с аГУС развивается артериальная гипертония вследствие перегрузки объемом в случае олиго/анурии и/или гиперреинемии вследствие ишемии ткани почек, обусловленной ТМА.
- аГУС представляет собой системную ТМА, при которой поражаются не только почки, но и другие жизненно важные органы – головной мозг, сердце, легкие, пищеварительный тракт, орган зрения, кожа и др. [4, 27-30]. Экстраренальные проявления имеют не менее чем 20-30% пациентов, причем две трети из них – более одного органного поражения, кроме почек.
- Большинство пациентов с аГУС имеет массивные периферические отеки вплоть до анасарки и полостные отеки, основной причиной которых является воздействие анафилотоксинов C3a и C5a, образующихся в ходе активации АПК и усиливающих сосудистую проницаемость через освобождение гистамина [31].
- Почти у половины пациентов с аГУС имеется поражение ЦНС разной степени выраженности (сонливость, раздражительность, судороги, нарушения зрения, гемипарез или гемиплегия, ступор, кома). В ряде случаев возможно развитие отека головного мозга, обусловленного повышенной сосудистой проницаемостью [32].
- У 40% пациентов с аГУС развивается ТМА миокарда, проявляющаяся дилатационной кардиомиопатией с симптомами острой сердечной недостаточности, острым инфарктом миокарда, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, которые могут привести к внезапной смерти [29,30].
- Легочная ТМА может стать причиной развития геморрагического альвеолита или острого ре-

спираторного дистресс-синдрома. Нарастающая из-за этих причин дыхательная недостаточность может потребовать вентиляционной поддержки. У пациентов с аГУС возможно развитие двусторонних инфильтратов в легких, затрудняющих верификацию диагноза и требующих дифференцировки с васкулитами и инфекционной патологией [27].

- Поражение ЖКТ отмечают примерно у 30% пациентов с аГУС. Наиболее часто наблюдается поражение кишечника (диарея, тошнота, рвота), хотя возможно развитие абдоминального болевого синдрома. Возможно развитие острого панкреатита с характерными клиническими признаками вплоть до панкреонекроза. Описано острое развитие сахарного диабета. Ишемические некрозы печени наблюдаются редко [27, 28, 33].
- У взрослых пациентов в редких случаях развивается поражение кожи в виде обширных очагов некроза, или дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног [27].
- Примерно у 5% пациентов, чаще всего при акушерском аГУС, развивается полиорганная недостаточность вследствие генерализации ТМА и вовлечения сосудов микроциркуляторного русла жизненно важных органов [1, 34].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

До настоящего времени специфические диагностические маркеры аГУС отсутствуют. Диагноз аГУС – это диагноз исключения. Он устанавливается после исключения других, как первичных, так и вторичных, форм ТМА. В связи с этим чрезвычайно важна дифференциальная диагностика между основными формами первичной ТМА – ТТТ, STEC-ГУС и аГУС. У взрослых пациентов необходимо также исключить значительное число заболеваний и состояний, при которых возможно развитие вторичных ТМА, в первую очередь, связанных с беременностью и родами, системными заболеваниями (системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), склеродермия), злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, сепсисом, злокачественной артериальной гипертензией, лекарственной терапией, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом). Таким образом, диагностику аГУС можно представить как двухуровневый процесс, причем диагностические исследования обеих уровней должны осуществляться не последовательно, а одновременно. Первый уровень предназначен для верификации синдрома ТМА, второй – для верификации нозологического диагноза [1, 2, 14, 15, 35, 36].

Алгоритмы действий при подозрении на ТМА и диагностики аГУС представлены в разделе «Приложение Б», п.1 (ТМА) и п.2 (аГУС).

2.1 Жалобы и анамнез

- Мы рекомендуем при осмотре пациентов с подозрением на аГУС обратить внимание на следующие жалобы: периферические отеки, уменьшение объема отделяемой мочи, изменение цвета мочи; одышка; геморрагические высыпания на коже; слабость, вялость, быстрая утомляемость, отсутствие аппетита, головокружение; головные боли, нарушение зрения разной выраженности (вплоть до полной слепоты); тошнота, рвота, боли в животе, частый жидкий стул [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) С (уровень достоверности доказательств (УДА) – 5)

Комментарий: *жалобы пациентов с аГУС неспецифичны. В дебюте заболевание может протекать со стертыми клиническими проявлениями [2].*

2.2 Физикальное обследование

- Мы рекомендуем при осмотре пациентов с подозрением на аГУС оценить наличие: повышенной температуры тела; изменения кожных покровов (бледность, желтуха, геморрагии); периферических отеков; влажных хрипов при аускультации легких; расширения границ сердца; повышенного артериального давления; тахикардии или нарушения ритма сердца [1, 2].

УУР С (УДА – 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

В связи с отсутствием специфических лабораторных маркеров диагноз аГУС может быть установлен только после тщательного обследования пациента, которое позволит исключить любые другие первичные и вторичные ТМА [3, 15, 24, 35, 37-50].

- Мы рекомендуем всем пациентам с подозрением на ТМА выполнять развернутый общий (клинический) анализ крови с определением количества тромбоцитов и процента шизоцитов, биохимический общетерапевтический анализ крови с определением креатинина, активности ЛДГ и исследованием уровня билирубина свободного (неконъюгированного), непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) и прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) [1, 13-15, 35, 37-39].

УУР С (УДА – 5)

Комментарий: *В случае МАГА без тромбоцитопении о потреблении тромбоцитов можно судить по снижению их числа >25% от базального уровня (если известен). У пациентов с анемией о наличии МАГА свидетельствует повышенный уровень ЛДГ и/или шизоцитоза (шизоциты >1%) [1, 13-15, 35, 37-39].*

- Мы рекомендуем у пациентов с подозрением на ТМА в случае нормальной активности ЛДГ

в крови проводить исследование уровня гаптоглобина крови как более чувствительного маркера гемолиза, чем ЛДГ [37].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: при подозрении на ТМА необходимо определение всех указанных маркеров гемолиза (ЛДГ, шизоциты, гаптоглобин), поскольку в отсутствие изменений одного из них и невыполненных исследованиях двух других диагноз ТМА установить невозможно (ложноотрицательный результат!) [37]. При подозрении на ТМА необходимо также выполнять реакцию Кумбса для исключения иммунной природы гемолиза. У пациентов с МАГА и тромбоцитопенией ОПП или иные признаки поражения почек и/или симптомы поражения других органов служат основанием для диагностики ТМА.

- Мы рекомендуем пациентам с симптомокомплексом ТМА устанавливать диагноз аГУС, только исключив диагнозы СТЕС-ГУС и ТТП, а также вторичных ТМА [1, 15].

УУР В (УДД – 3)

- Мы рекомендуем всем пациентам с подозрением на аГУС и признаками поражения ЖКТ, особенно имеющим диарею, исключать СТЕС-ГУС; выполнять лабораторные исследования следует в первые сутки госпитализации до начала антибактериальной терапии [2, 39, 51].

УУР В (УДД – 1)

Комментарии: поскольку около 30% пациентов с аГУС в дебюте болезни имеют симптомы поражения ЖКТ, необходим скрининг на СТЕС-ГУС. Последний основан на идентификации возбудителя (посев кала) или определении шига-токсина методом ПЦР в стуле или ректальной мазке, в сыворотке крови – шига-токсина или антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа *E. Coli* (в России – O157:H7) [2, 35, 39, 51].

- Мы рекомендуем всем пациентам с подозрением на аГУС определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме для исключения ТТП [2, 37, 39, 52, 53].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: определение активности ADAMTS-13 позволяет четко дифференцировать ТТП и аГУС. Активность ADAMTS-13 составляет 50-150% в зависимости от метода определения. Её дефицит со снижением <10% служит диагностическим маркером ТТП. При активности фермента <10% определяют анти-ADAMTS-13-ингибирующие антитела. Их наличие – маркер идиопатической (аутоиммунной) ТТП, отсутствие – наследственной. При любых других ТМА, включая и аГУС, активность ADAMTS-13 всегда больше 10% [2, 35, 37, 39, 52, 53]. При исключении вторичных ТМА ADAMTS-13 >10% позволяет диагностировать аГУС. Активность ADAMTS-13 следует определять до начала плазматерапии.

- Мы рекомендуем в случае недоступности определения активности ADAMTS-13 в плазме крови или невозможности быстрого его выполнения

у пациентов с ТМА и тяжестью состояния, обуславливающего угрозу жизни или высокий риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина крови >150 мкмоль/л (1,7 мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов >30000/1 мкл практически исключают диагноз ТТП [54-57].

УУР В (УДД – 3)

- Мы рекомендуем всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС проводить обследование, направленное на исключение наиболее часто встречающихся в клинической практике вторичных ТМА (таблица 1) [38-50].

УУР С (УДД – 5)

Таблица 1

Наиболее частые вторичные ТМА и подходы к их исключению [38-50]

Заболевания и состояния	Подходы к исключению
Беременность и ее осложнения: HELLP-синдром, преэклампсия	Срок гестации, тест на беременность в малом сроке, ферменты печени
Системная красная волчанка, склеродермия, антифосфолипидный синдром	антиядерный фактор на HEp-2 клетках, панель антиядерных антител, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт анти-β2-ГП1-антитела
ВИЧ-инфекция	Положительные результаты иммуноблоттинга на ВИЧ-инфекцию
Злокачественная артериальная гипертония	Анамнез артериальной гипертонии, характерные изменения глазного дна при офтальмоскопии, электрокардиографии, эхокардиографии
Злокачественные новообразования	Онкомаркеры, онкопоиск с использованием различных визуализирующих методов
ТМА, ассоциированная с лекарствами	Анамнез лекарственной терапии: антибиотики, противоопухолевые средства (препараты платины, ингибиторы VEGF), ингибиторы кальциневрина, препараты интерферона, антиагреганты тиклопидинового ряда, оральные контрацептивы и пр.
Трансплантация костного мозга и солидных органов	Соответствующий анамнез

- Мы рекомендуем выполнять комплекс исследований для диагностики ДВС-синдрома всем пациентам с подозрением на аГУС, особенно в случаях развития полиорганной недостаточности, для исключения ДВС-синдрома [2, 39, 41, 58, 59].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: в отличие от аГУС, при ДВС-синдроме микротромбообразование обусловлено активацией плазменного звена коагуляции с последующей вторичной активацией фибринолиза, а не поражением эндотелия,

приводящим к активации и потреблению тромбоцитов [58]. Для диагностики ДВС-синдрома показано определение в крови активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового и тромбинового времени, исследование уровня фибриногена, определение активности антитромбина III (АТ III) и концентрации Д-димера или растворимых фибринмономерных комплексов. В большинстве случаев аГУС показатели коагулограммы не изменены [2, 39, 41, 58, 59]. Однако аГУС может осложниться ДВС-синдромом, что найдет отражение в удлинении временных параметров свертывания крови, снижении концентрации фибриногена и АТIII, увеличении содержания Д-димера. Сочетание аГУС с ДВС-синдромом возможно из-за тесного взаимодействия систем гемостаза и комплемента, способных взаимно активировать одна другую [60].

- Мы рекомендуем скрининг на выявление дефектов системы комплемента, определяемых на основании исследования уровней С3 и С4 компонентов комплемента в сыворотке крови, всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС [1, 38, 39, 41, 42].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: важным дополнительным методом в диагностике аГУС является определение содержания в крови компонентов комплемента и факторов, регулирующих активность АПК [1, 38, 39, 41, 42]. В рутинной клинической практике сегодня доступно лишь определение в крови С3 и С4 компонентов комплемента. Снижение содержания С3 при нормальном уровне С4, указывающее на активацию АПК, отмечается не более чем у 50% пациентов с аГУС и может служить дополнительным аргументом в пользу диагноза [61-65]. Нормальный показатель С3 не исключает диагноза аГУС.

- Мы рекомендуем определение содержания антител к СФН (анти-СФН-антитела) всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС для исключения или подтверждения аутоиммунного (антительного) варианта аГУС, забирая кровь для их определения до начала плазмотерапии [1, 39, 42].

УУР А (УДД – 2)

Комментарии: аутоантитела к СФН обнаруживаются у 5-20% пациентов с аГУС, в том числе и у взрослых [5, 7, 61, 66, 67]. Действие анти-СФН-антител, связанных с дефицитом СФН-связанных белков 1 и 3 (СФHR1 и СФHR3), возникающим вследствие мутаций соответствующих генов, приводит к избыточной активации АПК. У 90% пациентов с анти-СФН-антителами полностью отсутствуют СФHR1 и СФHR3 из-за гомозиготной делеции в генах этих белков. Своевременное выявление анти-СФН-антител имеет важное значение для выбора тактики лечения.

- Мы рекомендуем устанавливать диагноз ОПП у пациентов с предполагаемым аГУС на основании общепринятых критериев ОПП [68].

УУР С (УДД – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Специфическая инструментальная диагностика для аГУС не предусмотрена.

- Мы рекомендуем пациентам с экстраренальными проявлениями аГУС дополнительное обследование с использованием визуализирующих методов исследования по показаниям, определяемым наличием клинико-лабораторных признаков поражения того или иного органа [2].

УУР С (УДД – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- Мы рекомендуем пациентам с аГУС для подтверждения диагноза ТМА в сомнительных и неясных случаях выполнять биопсию почки под контролем ультразвукового исследования с патогистологическим исследованием биопсийного материала [26, 45, 49, 69, 70].

УУР С (УДД – 4)

Комментарии: биопсия почки не является обязательной для диагностики аГУС, поскольку из-за тромбоцитопении сопряжена с высоким риском кровотечений [35, 69]. Кроме того, нефробиопсия может стать стимулом дополнительной активации АПК, что может способствовать генерализации ТМА с развитием экстраренального поражения. Решение о проведении биопсии почки и его сроках у каждого конкретного пациента строго индивидуально. Биопсия почки не показана пациентам с семейной формой аГУС и рецидивами острой ТМА, поскольку в этих случаях диагноз очевиден [69]. Однако она может помочь в верификации диагноза в следующих случаях [26, 45, 49, 69, 70]:

- Необходимость определения причины ОПП при сомнении в диагнозе аГУС;
- Отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА;
- Массивная протеинурия у пациентов с МАГА и тромбоцитопенией;
- Подозрение на вторичные формы ТМА;
- Предполагаемая хроническая ТМА.

- Мы рекомендуем выполнять молекулярно-генетическое исследование мутаций факторов Н, I, В, С3, тромбомодулина, МСР пациентам с клинически установленным диагнозом аГУС (после исключения SТЕС-ГУС и ТТП) и купирования первого острого эпизода ТМА, при семейных формах аГУС, при рецидивах заболевания, пациентам с акушерским аГУС, пациентам, которым планируется трансплантация почки, а также пациентам с аГУС, развившимся de novo после трансплантации [42, 59, 69].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: генетическое исследование системы комплемента не является необходимым для постановки диагноза аГУС, не играет роли в решении вопроса о так-

Таблица 2

Прогноз при аГУС в зависимости от вида мутаций в генах комплемента

Ген	Риск смерти или ТПН в момент острого эпизода или через год от дебюта	Риск рецидива	Риск смерти или ТПН через 3-5 лет от начала болезни	Риск рецидива после трансплантации почки
CFH	50-70%	50%	75%	75-90%
CFI	50%	10-30%	50-60%	45-80%
MCP	0-6%	70-90%	6-38%	<20%
C3	60%	50%	75%	40-70%
CFB	50%	3/3 без ТПН	75%	100%
THBD	50%	30%	54%	1 пациент
Анти-CFH-АТ	30-40%	40-60%	35-60%	Выше у пациентов с высоким уровнем

Примечание: ТПН – терминальная почечная недостаточность.

тике лечения в момент острого эпизода и имеет лишь прогностическое значение, поскольку после трансплантации почки риск рецидива заболевания, определяющего прогноз, зависит от вида мутаций (таблица 2) [61, 62, 71, 72]. Поэтому в план обследования пациента с аГУС, планирующего трансплантацию почки, необходимо включать генетическое исследование. В этом случае, кроме определения тактики ведения пациента после операции, оно может помочь в выборе донора, особенно при обсуждаемой родственной трансплантации [35].

Панель генов комплемента, ассоциированных с аГУС, включает в себя гены факторов H (CFH), I (CFI), В (CFB), С3, мембранного кофакторного протеина (MCP), тромбомодулина (THBD), белков, связанных с CFH (CFHR1-R5), а также гены диацилглицеролкиназы эpsilon (DGKE) и ADAMTS13 [35, 41, 42, 59, 62, 63, 69]. Следует помнить, что отсутствие генетических дефектов не исключает диагноза аГУС, особенно при спорадической форме заболевания.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Целями терапии аГУС, помимо обеспечения лучшей выживаемости пациентов, являются ингибция неконтролируемой активации комплемента, прекращение микроциркуляторного тромбообразования, купирование клинико-лабораторных проявлений ТМА, сохранение и улучшение функции пораженных органов (в том числе, предотвращение развития терминальной почечной недостаточности, избавление от потребности в диализных методах лечения, недопущение поражения других внутренних органов, кроме почек), улучшение качества

жизни пациентов. Алгоритм ведения пациента с аГУС представлен в «Приложении Б», п. 3.

3.1 Плазмотерапия

- Мы рекомендуем проведение плазмотерапии в виде плазмообмена (ПО) в качестве терапии первой линии всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС или рецидивом заболевания, если диагноз был установлен ранее, в ожидании результатов обследования на STEC-ГУС и определения ADAMTS13 для снижения выраженности жизнеугрожающих проявлений болезни [39, 41, 42, 59, 69, 73-76].

УУР В (УДД – 1)

- Пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС мы рекомендуем плазмотерапию в виде трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) только при недоступности ПО или невозможности немедленного его начала [39, 41, 42, 59, 69, 73, 74, 77, 78].

УУР С (УДД – 3)

Комментарии: у пациентов с подозрением на аГУС эмпирическую плазмотерапию следует начинать в течение 4-8 часов от момента констатации ТМА и проводить до подтверждения диагноза. Предпочтительным является режима ПО [39, 41, 42, 69, 73, 74, 77], который позволяет уменьшить риск перегрузки объемом, что особенно важно у пациентов с олигурией, поражением ЦНС и сердца [69]. Применение плазмотерапии привело к снижению смертности в момент острого эпизода ТМА при аГУС на 50-60%, однако не предотвращает рецидивы заболевания и прогрессирование ХБП с достижением терминальной почечной недостаточности [61, 79]. Принимая во внимание появление препарата для патогенетической терапии аГУС – экулизумаба – Американское общество афереза изменило категорию терапевтического плазмообмена для аГУС с II (терапия второй линии) на III (роль ПО точно не установлена) [42, 80]. Однако отсутствие полной доступности комплемент-блокирующей терапии для пациентов с аГУС в нашей стране дает основания сохранять ПО как терапию первой линии.

- Пациентам с первым эпизодом аГУС или его рецидивом, не получающим экулизумаб, мы рекомендуем проводить терапию ПО с объемом эксфузии и замещения СЗП, равном 1,5 объемам циркулирующей плазмы (60-75 мл плазмы/кг) для снижения выраженности клинических проявлений болезни [39, 41, 42, 59, 69, 73, 74].

УУР С (УДД – 5)

- Мы рекомендуем проводить трансфузии СЗП из расчета 25-30 мл/кг/сут в случае невозможности незамедлительного проведения ПО для снижения выраженности клинических проявлений болезни [39, 41, 42, 59, 69, 73, 74].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: критериями эффективности плазмотерапии служат нормализация числа тромбоцитов

и нормализация АДГ. Продолжительность лечения СЗП не определена, однако показанием к прекращению плазмотерапии является нормальное количество тромбоцитов и уровень АДГ в течение 2-х дней подряд [80], а также снижение креатинина крови не менее чем на 25% от исходного уровня после 5 сеансов ПО [81, 83].

- Мы рекомендуем прекратить лечение СЗП и начать патогенетическую комплемент-блокирующую терапию экулизумабом пациентам с подтвержденным аГУС и отсутствием ответа на плазмотерапию после 5 процедур полного ПО или пациентам, демонстрирующим плазмозависимость, для достижения ремиссии и улучшения прогноза [39, 41, 42, 59, 69, 81, 84].

УУР В (УДД – 2)

- Мы рекомендуем проводить терапию СЗП в комбинации с глюкокортикоидами или иммунодепрессантами пациентам с аутоиммунным аГУС, диагностируемым на основании обнаружения анти-CFH-антител [42, 59, 69, 85, 86].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: лечение аутоиммунного аГУС требует сочетания плазмотерапии с глюкокортикоидами (ГКС) изолированно или в сочетании с цитостатиками [35, 42, 59, 66, 82, 86]. Добавление к плазмотерапии ГКС циклофосфамида или ритуксимаба может уменьшить риск смерти или достижения ХБП 4 стадии в течение первого года с 59% до 24%. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия ГКС, азатиоприном или микофенолатом мофетила в дальнейшем уменьшала однолетний риск рецидива этой формы аГУС с 21% до 8% [86].

3.2 Патогенетическая комплемент-блокирующая терапия

- Мы рекомендуем назначение экулизумаба пациентам с подтвержденным аГУС для снижения выраженности клинических проявлений болезни, риска смерти и улучшения почечных исходов [20, 39, 41, 42, 69, 78, 84, 87-91].

УУР А (УДД – 2)

Комментарии: в основе терапевтического эффекта экулизумаба лежит прекращение микроциркуляторного тромбообразования вследствие блокады неконтролируемой активации АПК. При длительном применении экулизумаб предотвращает рецидивы острой комплемент-опосредованной ТМА [92].

- Мы рекомендуем производить вакцинацию против *Neisseria meningitidis* вакциной для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, конъюгированной всех пациентов с аГУС за 2 недели до первого введения экулизумаба [2, 69, 93].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: при блокаде C5 компонента комплемента препаратом экулизумаб нарушается иммунный ответ на некоторые инкапсулированные бактерии,

в первую очередь на один из видов *Neisseria* – менингококк. В связи с этим для профилактики менингококковой инфекции во время лечения экулизумабом, пациентов с аГУС необходимо иммунизировать до начала терапии [2, 69, 93].

- Мы рекомендуем пациентам с аГУС, имеющим показания к срочному началу лечения экулизумабом, которое исключает возможность предстоящей вакцинации против менингококка, проводить антибиотикопрофилактику препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер: ципрофлоксацином, пенициллином или амоксициллином, цефалоспорины III поколения с целью предотвращения менингококковой инфекции [2, 69, 93].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: лечение антибиотиками необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2-х недель в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии экулизумаба. Необходимость профилактического назначения антибиотиков обусловлена отсутствием вакцины против серотипа *B.N. meningitidis*, в связи с чем проведение вакцинации полностью не исключает развития менингита [69].

- Пациентам с аГУС мы рекомендуем назначать экулизумаб в стандартных дозировках, не зависящих от массы тела в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для достижения эффекта лечения [20, 39, 41, 42, 69, 88, 89, 94].

УУР А (УДД – 2)

Комментарии: режим дозирования препарата представлен в таблице 3.

Таблица 3

Режим дозирования экулизумаба у пациентов с аГУС

	Индукционный период	Поддерживающая терапия
Пациенты старше 18 лет	По 900 мг 1 раз в неделю в течение 4-х недель	1200 мг через неделю после завершения курса индукции (5-я неделя терапии). Далее по 1200 мг каждые 2 недели

- Мы не рекомендуем после достижения ремиссии комплемент-опосредованной ТМА отмену экулизумаба пациентам с выявленными при генетическом исследовании мутациями генов факторов комплемента CFH, CFI, CFB, C3 [42, 69, 92, 93].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: по достижении ремиссии аГУС возможна отмена экулизумаба, хотя примерно у 30% пациентов после прекращения терапии развивается рецидив ТМА, чаще всего у пациентов, имеющих мутации, ассоциированные с развитием аГУС. Поэтому для обоснованного решения об отмене препарата показано генетическое исследование системы комплемента [42, 69, 86, 92, 93, 94-96].

- Мы рекомендуем тщательное наблюдение пациентов в случаях отмены экулизумаба с монито-

рированием общего (клинического) анализа мочи, общего (клинического) анализа крови, исследованием уровня креатинина и определением активности лактатдегидрогеназы в крови в течение не менее 12 недель с целью своевременной диагностики возможного рецидива аГУС и возобновления комплемент-блокирующей терапии [69, 92, 95, 96].

УУР С (УДД – 5)

- Мы рекомендуем проводить лечение экулизумабом не менее 3 месяцев после достижения ремиссии пациентам с аГУС с ОПП, требующем проведения гемодиализа, чтобы было возможно оценить почечный ответ на комплемент-блокирующую терапию [69].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: критериями клинической эффективности экулизумаба является, помимо прекращения микроангиопатического гемолиза и нормализации числа тромбоцитов, также улучшение функции почек. Как правило, гематологический ответ значительно опережает ответ почечный, и пациент может оставаться диализ-зависимым достаточно длительное время после купирования МАГА и тромбоцитопении. В случаях замедленного почечного ответа принять решение о продолжении либо отмене терапии может помочь биопсия почки.

3.3 Сопутствующая терапия

- Мы не рекомендуем выполнение трансфузии тромбоконцентрата пациентам с аГУС, не имеющим выраженной тромбоцитопении (число тромбоцитов более 20000/мкл) и геморрагических осложнений (кровотечения) в связи с риском усугубления тромбоцитопении и генерализации микротромбообразования [2, 36, 37, 42, 69, 74].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: трансфузии тромбоцитов могут усилить проявления ТМА у пациентов с аГУС, провоцируя дальнейшее потребление тромбоцитов и, следовательно, потенцируя тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла. Трансфузия тромбоцитов показана лишь при развитии кровотечения или при использовании инвазивных вмешательств с высоким риском кровоточивости [2, 36, 37, 42, 69, 74].

- Мы рекомендуем пациентам с аГУС с целью коррекции тяжелой МАГА (гемоглобин менее 75 г/л) проводить трансфузию эритроцитарной массы [2, 69].

УУР С (УДД – 5)

- Мы рекомендуем назначение антигипертензивных препаратов, предусмотренных рекомендациями по лечению гипертонии при ХБП, пациентам с аГУС, имеющим артериальную гипертонию [97].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: см. рекомендации по лечению артериальной гипертонии при ХБП.

- Мы рекомендуем проводить лечение ОПП пациентам с аГУС в соответствии с рекомендациями по лечению ОПП [68].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: см. рекомендации по ОПП.

- Мы рекомендуем выявлять возможные триггеры заболевания у всех пациентов с аГУС для проведения лечения, направленного на их устранение [39, 42, 59, 69, 71, 74].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: даже у пациентов, имеющих генетический дефект системы комплемента, для инициации ТМА требуется воздействие триггера, играющего роль «второго удара». Наиболее частыми триггерами являются инфекции, активное воспаление, рентгеноконтрастные препараты, беременность, хирургические операции и даже стресс. Любой идентифицированный триггер требует быстрого устранения.

3.4 Хирургическое лечение

К хирургическому лечению аГУС относится трансплантация (пересадка) почки пациентам, достигшим терминальной почечной недостаточности (ХБП 5 стадии).

- Мы рекомендуем выполнять пересадку почки пациентам с аГУС, достигшим терминальной почечной недостаточности (ХБП 5 стадии) и не имеющим экстрауремических клинических проявлений ТМА [69].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: пациентам, достигшим терминальной почечной недостаточности, пересадка почки выполняется, если период от начала диализа составляет не менее 6 месяцев [98]. К ограничениям выполнения пересадки почки пациентам с аГУС относятся как общие противопоказания (злокачественные новообразования, активные инфекции, тяжелые хронические экстрауремические заболевания и др.), так и специфические для аГУС: продолжающаяся активация комплемента с внепочечными проявлениями и отсутствие возможности профилактического введения экулизумаба пациентам группы высокого и среднего риска.

- Мы рекомендуем выполнить оценку риска рецидива заболевания (таблица 4) после операции, включающую, помимо стандартного обследования, генетическое исследование с целью идентификации мутаций, ассоциированных с аГУС (молекулярно-генетическое исследование мутаций: факторов H, I, B, C3, тромбомодулин, MCP) и определение в динамике содержания антител к CFH – при антительном аГУС перед включением в «Лист ожидания» трансплантации почки пациента с аГУС [66, 72].

УУР С (УДД – 4)

Комментарии: степень риска рецидива (высокий, средний или низкий) после пересадки почки у пациентов с аГУС должна определяться как на основании результата генетического тестирования, так и с учетом кли-

нического течения заболевания, частоты рецидивов ТМА и семейного анамнеза (таблица 4). Хотя в целом риск определяется преимущественно типом мутаций, частично он зависит и от других перитрансплантационных факторов: тяжелого ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата, высоких концентраций в крови реципиента ингибиторов кальциневрина, острого отторжения трансплантата, особенно гуморальное, вирусных инфекций [20, 83].

Таблица 4

Оценка риска рецидива aГУС после трансплантации почки	
Риск развития рецидива	Фактор риска
Высокий	Мутации CFH, CFB, C3, CFH/CFHR1-5, рецидивы aГУС в анамнезе, семейная форма aГУС
Средний	Изолированные мутации CFI, мутации с неизученными эффектами, неидентифицированные мутации, персистирующие низкие титры анти-CFH-антител
Низкий	Изолированные мутации MCP, нулевые титры анти-CFH-антител в течение длительного времени

- Мы рекомендуем выполнять пересадку почки на фоне профилактического применения экулизумаба пациентам с установленным диагнозом aГУС, имеющим средний и высокий риск рецидива в посттрансплантационном периоде, чтобы предотвратить рецидив заболевания [99].

УУР В (УДД – 2)

Комментарии: профилактическое применение экулизумаба в группах риска рецидива aГУС более эффективно, чем лечение развившегося рецидива [99]. Предполагают, что длительность применения экулизумаба после пересадки почки может определяться и на основании риска рецидива [20, 83, 98] (таблица 5).

Таблица 5

Длительность лечения экулизумабом после трансплантации почки в зависимости от риска рецидива aГУС	
Риск развития рецидива	Длительность терапии экулизумабом
Высокий	Введение экулизумаба показано в течение всего срока функционирования трансплантата
Средний	Через 12 месяцев после пересадки почки может быть предпринята контролируемая попытка отмены в отсутствие даже субклинических рецидивов
Низкий	После пересадки почки пациентам можно не проводить специальной профилактики экулизумабом

Начало лечения экулизумабом до трансплантации по сравнению со стартом терапии после операции ассоциировано с улучшением функции ренального трансплантата и снижением риска потребности в гемодиализе [100]. Режим терапии при трансплантации почки представлен в таблице 6 [98].

Таблица 6

Схема профилактического применения экулизумаба при трансплантации почки пациентам с aГУС

День 0	День 1	День 8	День 22
900 мг	900 мг	900 мг	1200 мг

У отдельных пациентов с высоким риском рецидива и/или осложненным течением послеоперационного периода может быть использована более интенсивная схема введения экулизумаба (таблица 7). В случае необходимости проведения по жизненным показаниям плазматерапии на фоне таргетной терапии экулизумабом следует вводить дополнительные дозы препарата в соответствии с инструкцией по его применению [98].

Таблица 7

Интенсифицированная схема профилактического применения экулизумаба при трансплантации почки пациентам с aГУС

День 0	День 1	День 8	День 15	День 22	День 36
900 мг	900 мг	900 мг	900 мг	900 мг	1200 мг

- Мы рекомендуем пациентам с aГУС, в порядке подготовки к пересадке почки и профилактическому применению экулизумаба, если они не были вакцинированы ранее, вакцинацию против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа b для минимизации риска инфекционных осложнений [101].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: всех пациентов, получающих экулизумаб, следует прививать против менингококковой инфекции, а кандидатов на трансплантацию почки – еще и против пневмококковой и гемофильной инфекции, желательно до начала терапии. Вакцинацию целесообразно провести до включения в «Лист ожидания». У пациентов с aГУС следует также применять общие рекомендации по профилактике инфекций у реципиентов солидных органов [102, 103]. Кроме того, практические рекомендации по первичной и вторичной профилактике инфекций у взрослых и детей с aГУС опубликованы в виде документа «Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом» [104]. После трансплантации вакцинация любыми живыми вакцинами абсолютно противопоказана.

- Мы не рекомендуем при пересадке почки пациентам с aГУС использовать органы от доноров «с расширенными критериями», выполнять операцию при высоком проценте преобладающих анти-HLA антител у потенциального реципиента или ABO-несовместимости донора и реципиента в целях профилактики рецидива aГУС в пересаженной почке [69, 81].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: рекомендация обусловлена высоким риском рецидива aГУС при тяжелом ишемически-реперфузионном повреждении почечного трансплантата и на фоне антитело-опосредованного отторжения.

- Мы не рекомендуем выполнение родственной пересадки почки пациентам с аГУС без генетического исследования системы комплемента как у реципиента, так и у потенциального донора, в целях профилактики посттрансплантационного рецидива заболевания [65, 69, 72, 81].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: в большинстве случаев родственная пересадка почки пациентам с аГУС противопоказана из-за практически неизбежного рецидива ТМА в трансплантате. Однако она возможна, если у кандидата на трансплантацию при генетическом исследовании выявляются мутации, ассоциированные с развитием аГУС, а у потенциального донора – нет. Если мутаций, ответственных за развитие аГУС, не обнаружено ни у донора, ни у реципиента, или обнаружены варианты генов с неясным клиническим значением, родственная трансплантация не показана.

- Мы рекомендуем выбирать индукционную и поддерживающую иммунодепрессивную терапию в соответствии с известными факторами риска отторжения трансплантата для реципиентов почечного трансплантата, страдающих аГУС, избегая при этом высоких концентраций ингибиторов кальциневрина в крови, с целью не допустить развития лекарственно-индуцированной ТМА трансплантата [69, 81, 98].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: у пациентов с аГУС желательна индукционная терапия антилимфоцитарными антителами для существенного снижения риска отторжения трансплантата. Применение циклоспорина и такролимуса может быть триггером развития ТМА трансплантата, но в настоящее время эти препараты остаются основой иммуносупрессии, тем более что использование схем иммуносупрессии без них не приводит к значимому снижению риска рецидива аГУС после трансплантации [105]. У реципиентов с диагнозом аГУС следует избегать чрезмерно высоких концентраций ингибиторов кальциневрина в крови: концентрация такролимуса не должна превышать 12 нг/мл, циклоспорина – 200 нг/мл (С0). Хотя ингибиторы mTOR не следует включать в схему посттрансплантационной иммуносупрессии пациентам с аГУС, поскольку они могут, за счет антипролиферативного и прокоагулянтного эффектов, нарушать восстановление поврежденного эндотелия [106, 107], их применение все же возможно у отдельных пациентов при наличии показаний и при детальной оценке соотношения польза/риск.

- Мы рекомендуем тщательный мониторинг клинико-лабораторных показателей, способствующих выявлению ТМА, и выполнение биопсии трансплантата при его дисфункции даже в отсутствие признаков МАГА пациентам с аГУС после пересадки почки для своевременной диагностики ТМА трансплантата [69, 81, 98].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: мониторинг лабораторных показателей ТМА после пересадки почки следует проводить

1 раз в неделю в течение первого месяца, 1 раз в 2 недели в течение последующих 2-4 месяцев и далее 1 раз в месяц. Более частый мониторинг необходим при интеркуррентных инфекциях, развитии дисфункции почечного трансплантата и после отмены экулизумаба. В случае изолированного повышения уровня креатинина сыворотки либо неполного симптомокомплекса ТМА обязательна морфологическая верификация причины дисфункции трансплантата, поскольку не исключается развитие ТМА, локализованной только в трансплантате [108, 109].

- Мы рекомендуем в качестве терапии первой линии применять экулизумаб в случае рецидива аГУС после пересадки почки [69, 81, 98].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: при возникновении после пересадки почки рецидива аГУС или развития аГУС de novo экулизумаб оказался высокоэффективным, особенно при раннем начале терапии [110, 111]. Однократное введение экулизумаба для лечения рецидива аГУС после трансплантации не поддерживается. Продолжительность применения комплемент-блокирующей терапии у пациентов, перенесших рецидив аГУС после ТП, точно не установлена, но такие пациенты имеют высокий риск повторного рецидива в случае отмены экулизумаба.

3.5 Мониторинг эффективности и безопасности лечения

В большинстве случаев при аГУС предусматривается пожизненное применение комплемент-блокирующей терапии. Подобный режим лечения абсолютно необходим пациентам с идентифицированными мутациями генов факторов комплемента CFH, CFI, CFB и C3, поскольку они сопряжены с высоким риском рецидива аГУС [42, 69, 92, 93].

- Мы не рекомендуем лабораторное мониторирование степени блокады комплемента для оценки эффективности экулизумаба в ходе комплемент-блокирующей терапии пациента с аГУС [88].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: единственным доступным маркером для оценки степени блокады является общая гемолитическая активность комплемента CH50 [112]. Как правило, она остается низкой в течение 12-14 дней, чем и обусловлен двухнедельный интервал в период поддерживающей терапии. Блокада комплемента достигнута, если значения CH50 составляют <10%. Подавляющее большинство пациентов достигает этого уровня сразу же после первой инфузии экулизумаба, поэтому в ходе лечения нет необходимости мониторировать CH50, если у пациента во время периода индукции наблюдается положительная динамика показателей ТМА [69].

- Мы рекомендуем определить общую гемолитическую способность комплемента (CH50) при отсутствии положительной динамики гематологических показателей пациента в период индукционной терапии для оценки эффективности

блокады комплемента и для уточнения причины неэффективности экулизумаба [69].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: показатель $CH50$ более 10% свидетельствует об отсутствии полной блокады комплемента, являющемся причиной неэффективной терапии. Недостаточная блокада комплемента связана с несколькими редкими причинами, к которым относятся индивидуальная недостаточность дозы экулизумаба, его экскреция с мочой при массивной протеинурии и нефротическом синдроме. Отсутствие блокады комплемента при адекватной дозе препарата может быть обусловлено генетическим вариантом $C5$, что обеспечивает резистентность к экулизумабу [113]. Кроме того, возможно появление в ходе терапии антител к экулизумабу, также приводящих к его неэффективности.

3.6 Профилактика нежелательных явлений терапии

- Мы рекомендуем проводить ревакцинацию пациента против менингита вакциной для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, конъюгированной через 2 года после первой вакцинации при длительной комплемент-блокирующей терапии для профилактики менингококковой инфекции [69].

УУР С (УДД – 5)

3.7 Лечение аГУС, ассоциированного с беременностью

ГУС-ассоциированный с беременностью (Б-ГУС) – это аГУС, развившийся в период от момента подтверждения факта беременности до 12 недель после родоразрешения или прерывания беременности [47, 114]. Более чем у 50% пациенток аГУС развивается при повторных беременностях. В подавляющем большинстве случаев заболевание возникает в III триместре и раннем послеродовом периоде. Б-ГУС характеризуется агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом: материнская смертность достигает 42% [47, 115]. Частота выявления генетических дефектов в системе комплемента при акушерском аГУС сопоставима с таковой в общей популяции пациентов с аГУС, что дает основания рассматривать это заболевание не как вторичную форму аГУС, а как истинную комплемент-опосредованную ТМА, для которой беременность явилась триггером [116, 117]. Важную роль в манифестации Б-ГУС играют осложнения беременности и родов – преэклампсия, кровотечения, оперативное родоразрешение, – представляющие собой дополнительные комплемент-активирующие состояния, рассматриваемые как триггеры острой ТМА [118-120]. Таким образом, лечение акушерского аГУС, безусловно, должно соответствовать тем же принципам, что и лечение аГУС.

- Мы рекомендуем раннее (в течение 24 часов) начало плазмотерапии всем пациенткам с подозре-

нием на Б-ГУС после прерывания беременности/родоразрешения [47, 80, 114, 115, 118, 121].

УУР В (УДД – 2)

Комментарии: в связи с особо тяжелым, нередко катастрофическим течением акушерского аГУС, необходимо незамедлительно начинать плазмотерапию, как только будет констатирована ТМА.

- Мы рекомендуем начинать комплемент-блокирующую терапию препаратом экулизумаб пациенткам с Б-ГУС при неэффективности плазмотерапии, проводимой в течение не менее 3 дней, для достижения ремиссии [114, 115, 118, 122].

УУР В (УДД – 2)

Комментарии: протокол лечения акушерского аГУС аналогичен протоколу лечения пациентов с аГУС в отношении доз препарата, интервалов между введениями и продолжительности терапии. В случае Б-ГУС последняя должна определяться индивидуально.

- Мы рекомендуем назначать терапию антибиотиками широкого спектра действия даже при одном только клиническом подозрении на появление инфекционных осложнений пациенткам с Б-ГУС, имеющим высокий риск развития системной инфекции [123, 124].

УУР А (УДД – 2)

Комментарии: развитие ТМА следует рассматривать как фактор риска системной инфекции, так как ишемическое повреждение органов предрасполагает к инфицированию. Важным фактором риска инфекции является операция кесарева сечения, поскольку в подавляющем большинстве случаев преэклампсия, предшествующая развитию аГУС, служит показанием к оперативному родоразрешению. Таким образом, назначение антибиотиков пациенткам с аГУС является средством профилактики сепсиса [123, 124].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Методы реабилитации пациентов, перенесших аГУС, не разработаны. У части пациентов, несмотря на купирование гематологических проявлений заболевания, функция почек может не восстановиться или восстановиться не полностью, в результате чего они могут остаться диализ-зависимыми, или в исходе ОПП у них сформируется ХБП. В этих случаях следует применять методы реабилитации, предусмотренные рекомендациями по ХБП.

- У пациентов с аГУС и имеющих ХБП мы рекомендуем проводить медицинскую реабилитацию по показаниям и в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для улучшения исходов болезни [97].

УУР С (УДД – 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методы первичной профилактики аГУС не разработаны. У пациентов с установленным диагнозом и получающим патогенетическую терапию следует реализовать ряд мер, направленных на предотвращение нежелательных явлений терапии, которые изложены в разделе 3.6. Принимая во внимание роль внешних факторов (в первую очередь, инфекции, а также стресс, травмы, внутривенное введение рентгеноконтрастных препаратов, осложнения беременности) в развитии острого эпизода ТМА у предрасположенных лиц, возможна профилактика рецидивов аГУС.

- Мы рекомендуем обучать пациентов, перенесших острый эпизод комплемент-опосредованной ТМА, как и каких ситуаций следует избегать, чтобы не допускать развития повторных эпизодов заболевания [39].

УУР С (УДД – 5)

- Мы рекомендуем осуществлять динамическое наблюдение всех пациентов, перенесших аГУС, независимо от того, получают ли они или нет комплемент-блокирующую терапию экулизумабом [2, 69].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: в течение первых 4-6 месяцев пациентам необходимо обследовать каждые 2-4 недели. В последующем пациента следует наблюдать ежеквартально в течение первых 3 лет, в последствии – 1 раз в 6 мес.

- Мы рекомендуем динамическое наблюдение всех пациентов, перенесших аГУС, с целью контроля АД, сывороточных уровней креатинина и альбумина, скорости клубочковой фильтрации, протеинурии и осадка мочи, клинического анализа крови пациенту [2, 69].

УУР С (УДД – 5)

- Мы рекомендуем всем пациенткам, перенесшим аГУС и планирующим беременность, в плане прегравидарной подготовки предоставить информацию о возможных рисках рецидива и неблагоприятном исходе беременности, сформировать индивидуальный план ведения беременности с момента зачатия до родоразрешения, включая ранний послеродовой период [114, 115, 116].

УУР С (УДД – 5)

Комментарии: беременным женщинам, ранее перенесшим аГУС, необходим тщательный контроль артериального давления, в первом и втором триместрах гестации следует ежемесячно, а в третьем триместре – раз в 2 недели выполнять клинический анализ крови с обязательным определением числа тромбоцитов, общий анализ мочи, исследование уровня креатинина в крови, определение активности АСТ, АЛТ, АДГ. Ежемесячно следует выполнять микробиологическое исследование мочи на бактериальные патогены. С 12 недели гестации показана

профилактика преэклампсии аспирин-содержащими препаратами, при протеинурии ≥ 1 г/сут – назначение низкомолекулярных гепаринов. В случае инфекции мочевыводящих путей необходимо своевременное начало адекватной антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью возбудителя. Все указанные терапевтические меры направлены на недопущение акушерских осложнений, совокупность которых может привести к развитию акушерского аГУС.

6. Организация оказания медицинской помощи

**Форма – экстренная, неотложная;
условия – стационар**

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) развитие тяжелых органо- и жизнеугрожающих проявлений заболевания – ОПП с потребностью в проведении заместительной почечной терапии (гемодиализ), острой сердечной и дыхательной недостаточности, тяжелого поражения желудочно-кишечного, ЦНС, органа зрения, гемолитической анемии, геморрагического синдрома с целью первичной диагностики, плазмотерапии и комплемент-блокирующей терапии;
- 2) необходимость экстренного начала комплемент-блокирующей терапии у пациентов с рецидивом острой ТМА.

Форма – плановая;

условия – стационар, дневной стационар

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) инициация комплемент-блокирующей терапии при нежизнеугрожающих вариантах течения заболевания;
- 2) необходимость уточнения причины неэффективности комплемент-блокирующей терапии при нежизнеугрожающем течении заболевания;
- 3) необходимость выполнения биопсии почки;
- 4) проведение планового повторного введения экулизумаба в отсутствие жизнеугрожающих проявлений заболевания.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях;
- 2) при необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения;
- 3) грубое нарушение госпитального режима;
- 4) по письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угро-

жест жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Наличие мутаций в генах того или иного фактора комплемента непосредственно влияет на характер течения аГУС, общий и почечный прогноз, а также определяет прогноз у пациентов с трансплантированной почкой (см. таблицу 2). Таким образом, у пациентов с аГУС прогноз варьирует в зависимости от генотипа. Так, пациенты с мутациями CFH имеют худший прогноз, а пациенты с мутациями MCP – лучший. Смертность во время первого эпизода болезни с мутациями CFH составляет 4%. Тер-

минальной почечной недостаточности в исходе острого эпизода среди выживших достигают 48%. Не зафиксировано случаев смерти в момент острого эпизода болезни ни у одного пациента с мутациями MCP независимо от возраста. Терминальная почечная недостаточность развилась у 25% пациентов с этими мутациями [1, 35, 42, 69]. При естественном течении аГУС заболевание отличается неблагоприятным прогнозом независимо от того, в каких регуляторных белках и компонентах комплемента идентифицированы мутации, а также в случаях, когда выявить их не удалось. Применение комплемент-блокирующей терапии кардинально изменило прогноз пациентов с аГУС. Раннее – в течение первых 7 дней от дебюта заболевания – начало лечения экулизумабом позволяет не только купировать гематологические проявления аГУС, но и восстановить функцию почек, избавив пациентов от потребности в диализной терапии [35, 39, 42, 69, 81, 93].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование: работа не имела финансовой поддержки.

Funding: the work had no financial support.

Вклад авторов:

Н.Л.К. – концепция публикации, сбор данных, написание исходного варианта текста, окончательное редактирование текста рукописи, В.А.Д. – сбор данных, написание исходного варианта текста; Л.А.Б. – сбор данных, написание исходного варианта текста, К.А.Д. – сбор данных, написание исходного варианта текста, О.М.Д. – сбор данных, написание исходного варианта текста, А.В.К. – сбор данных, написание исходного варианта текста, Т.В.К. – сбор данных, написание исходного варианта текста, Е.И.П. – сбор данных, написание исходного варианта текста.

Author's contribution:

N.L.K. – publication concept, collection of data, writing the original version of the text, writing the manuscript and supervision, V.A.D. – collection of data, writing the original version of the text, L.A.B. – collection of data, writing the original version of the text, K.A.D. – collection of data, writing the original version of the text, O.M.D. – collection of data, writing the original version of the text, A.V.K. – collection of data, writing the original version of the text, T.V.K. – collection of data, writing the original version of the text, E.I.P. – collection of data, writing the original version of the text.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Информация об авторах:

Боброва Лариса Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Драпкина Оксана Михайловна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ, Главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава РФ, Заслуженный врач РФ

Демьянова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева РУДН, врач-нефролог центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы, ksedem@gmail.com

Добронравов Владимир Александрович (председатель рабочей группы) – д-р мед. наук, проф., зам. директора научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Правления Ассоциации нефрологов

Карунная Анна Викторовна (секретарь рабочей группы) – врач-нефролог отделения хронического гемодиализа клиники научно-исследовательского института нефрологии, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Ассоциации нефрологов

Кирсанова Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова МЗ РФ

Козловская Наталья Львовна – д-р мед. наук, профессор, руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева РУДН

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, председатель Ассоциации нефрологов ЦФО России

Author's information:

Natalia L. Kozlovskaya, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Vladimir A. Dobronravov, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>

Larisa A. Bobrova, e-mail: mrlee2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6265-4091>

Ksenia A. Demyanova, e-mail: ksedem@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8927-5841>

Oksana M. Drapkina, e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0323-2635>

Anna V. Karunnaya, e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0758-8137>

Tatiana V. Kirsanova, e-mail: a_tatya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6125-590X>

Elena I. Prokopenko, e-mail: renalnephron@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

Конфликт интересов: ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами рабочей группы. Для изучения были отобраны все статьи, опубликованные до 2021 г. Эксперты выполнили обзор этих данных и отдельных статей с максимальным уровнем доказательности.

Для оценки качества и силы рекомендации использовали уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций (табл. 1-3).

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-нефролог
2. Врач-гематолог
3. Врач-терапевт
4. Врач-терапевт участковый
5. Врач общей практики (семейный врач)
6. Врач-акушер-гинеколог

Таблица 1 | Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2 | Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3 | Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

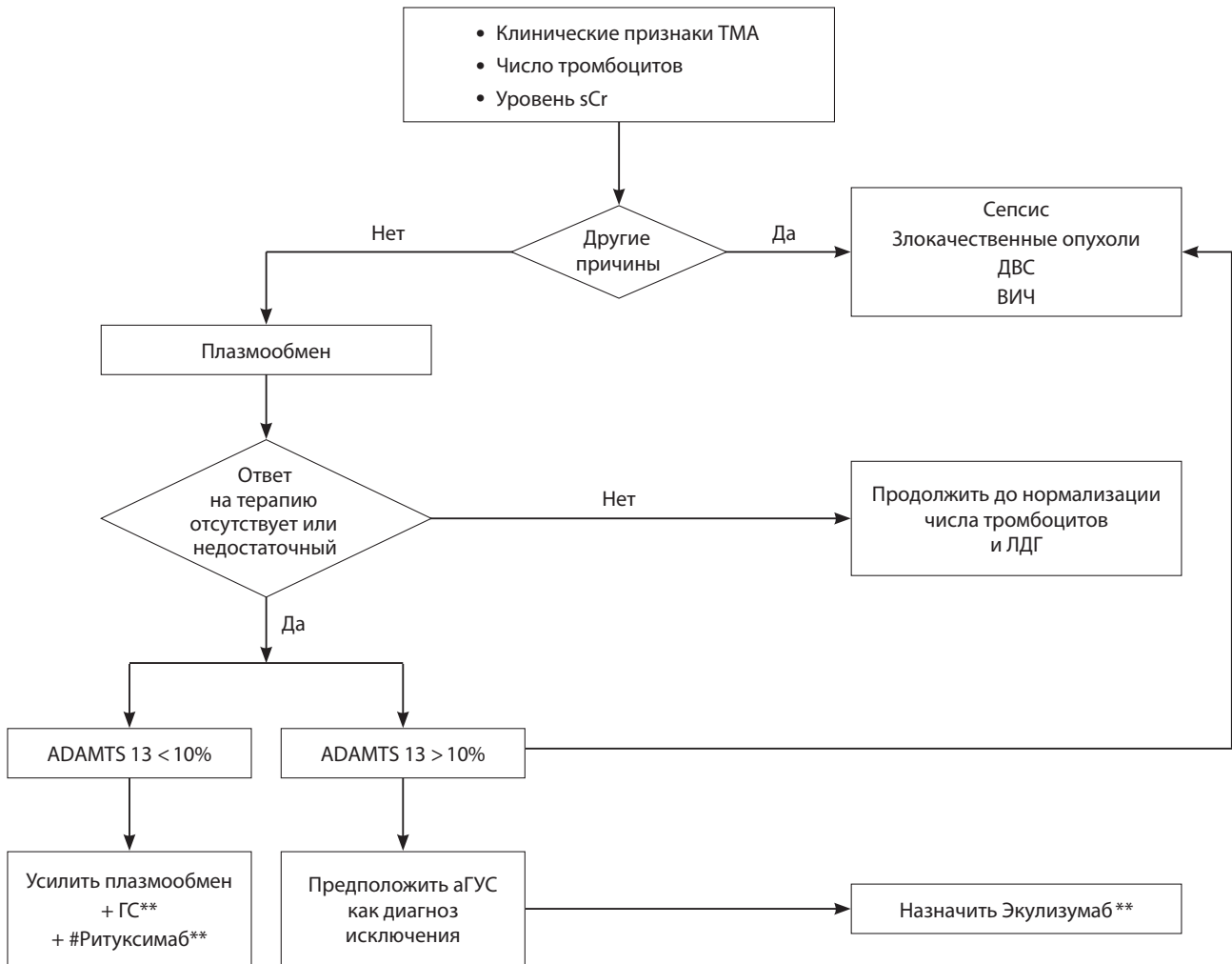
УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

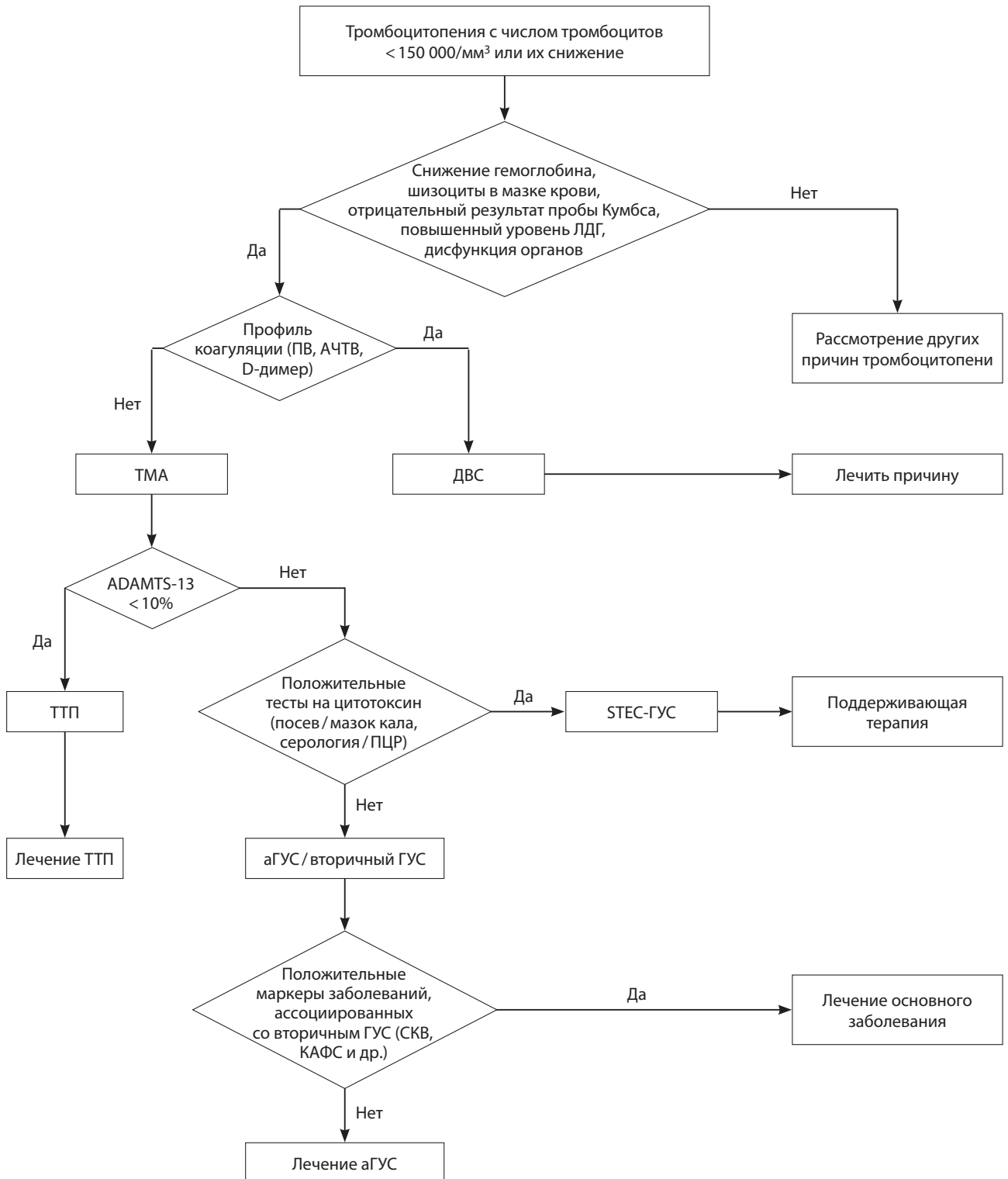
Приложение Б. Алгоритмы действий врача

1. Алгоритм действий при подозрении на ТМА

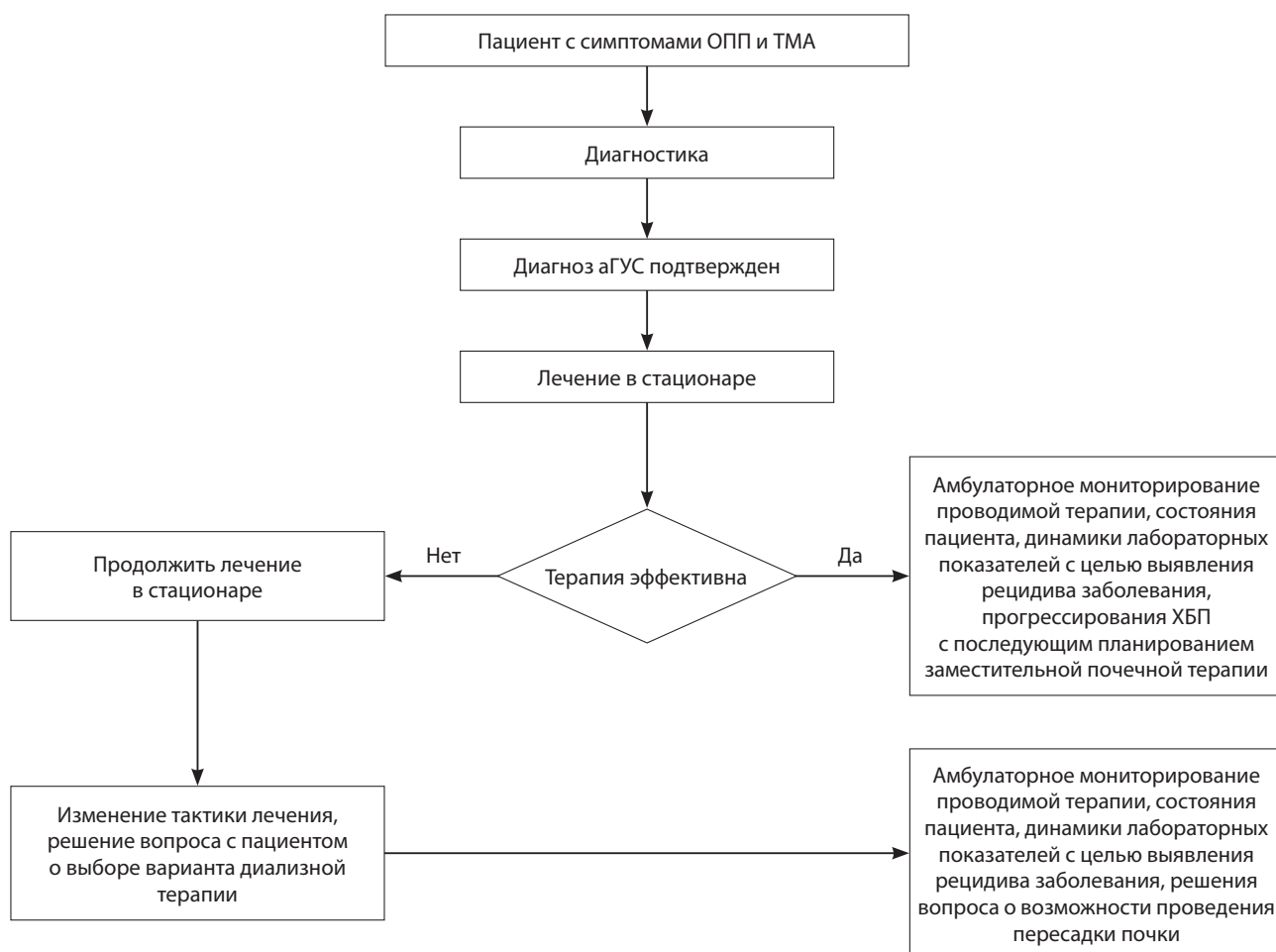


Примечание: sCr – уровень креатинина в крови; ГС – глюкокортикоиды.

2. Алгоритм диагностики аГУС у взрослых пациентов



3. Алгоритм ведения пациента с атипичным гемолитико-уремическим синдромом



Список литературы

1. *Noris M., Remuzzi G.* Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 361(17):1676-1687. doi: 10.1056/NEJMra0902814.
2. *Campistol J.M., Arias M., Ariceta G. et al.* An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia.* 2013; 33(1):27-45. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005.
3. *Gavrilaki E., Anagnostopoulos A., Mastellos D.C.* Complement in thrombotic microangiopathies: unveiling Ariadne's thread into labyrinth of complement therapeutics. *Front Immunol.* 2019; 10:337. doi: 10.3389/fimmu.2019.00337.
4. *Greenbaum L.A.* Atypical hemolytic uremic syndrome. *Adv Pediatr.* 2014; 61(1):335-356. doi: 10.1016/j.yapd.2014.04.001.
5. *Dragon-Durey M.A., Sethi S.K., Bagga A. et al.* Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(12):2180-2187. doi: 10.1681/ASN.2010030315.
6. *Fremeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A. et al.* Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(4):554-562. doi: 10.2215/CJN.04760512.
7. *Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M.* Pathogenesis of atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 2019; 26(2):99-110. doi: 10.5551/jat.RV17026.
8. *Rodriguez de Cordoba S., Hidalgo M.S., Pinto S., Tortajada A.* Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40:422-430. doi: 10.1055/s-0034-1375296.
9. *Jozsi M., Licht C., Strobel S. et al.* Factor F autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood.* 2008; 111(3):1512-1514. doi: 10.1182/blood-2007-09-109876.
10. *Noris M., Mescia F., Remuzzi G.* STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8(11):622-633. doi: 10.1038/nrneph.2012.195.
11. *Meri S.* Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med.* 2013; 24(6):496-502. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.009.
12. *Riedl M., Fakhouri F., Le Quintrec M. et al.* Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40(4):444-464. doi: 10.1055/s-0034-1376153.
13. *Fakhouri F., Zuber J., Fremeaux-Bacchi V., Loirat C.* Hemolytic uremic syndrome. *Lancet.* 2017; 390(10095):681-696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
14. *Cataland S.R., Wu H.M.* Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Rev.* 2014; 28(2):67-74. doi: 10.1016/j.blre.2014.01.003.
15. *Loirat C., Fremeaux-Bacchi V.* Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:60. doi: 10.1186/1750-1172-6-60.
16. *Yan K., Desai K., Gullapalli L. et al.* Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic literature review. *Clinical Epidemiology* 2020; 12:295-305. doi: 10.2147/CLEP.S245642.
17. *Besbas N., Karpman D., Landau D. et al.* A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, and related disorders. European Paediatric Research Group for HUS. *Kidney International.* 2006; 70(3):423-431. doi: 10.1038/sj.ki.5001581.
18. *Tsai H.M., Lian E.C.* Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998; 339(22):1585-1594. doi: 10.1056/NEJM199811263392203.
19. *Moake J.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2009; 22(4):567-76. doi: 10.1016/j.beha.2009.07.004.
20. *Goodship T.H., Cook H.T., Fakhouri F. et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusion from a "Kidney Disease: improving Global Outcomes" (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2017; 91(3):539-551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005.
21. *Kato H., Nangaku M., Okada H., Kagami S.* Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. *Clinical and Experimental Nephrology.* 2017; 22(1):979-980. doi: 10.1007/s10157-017-1524-4.
22. *Le Clech A., Simon-Tillaux N., Provot F. et al.* Atypical and secondary hemolytic uremic syndrome have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int.* 2019; 95(6):1443-1452. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.023.
23. *Praga M., Rodriguez de Cordoba S.* Secondary atypical hemolytic uremic syndrome in the era of complement blockade. *Kidney Int.* 2019; 95(6):1298-1300. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.043.
24. *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.
25. *Aigner C., Schmidt A., Gaggli M., Sunder-Plassmann G.* An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clinical Kidney Journal.* 2019; 12(3):333-337. doi: 10.1093/ckj/sfz040.
26. *Sallée M., Ismail K., Fakhouri F. et al.* Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. *BMC Nephrol.* 2013; 14:3. doi: 10.1186/1471-2369-14-3.
27. *Hofer J., Rosales A., Fisher C., Giner T.* Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr.* 2014; 2:97. doi: 10.3389/fped.2014.00097.
28. *Swisher K.K., Doan J.T., Vesely S.K. et al.* Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica.* 2007; 92(7):936-43. doi: 10.3324/haematol.10963.
29. *Noris M., Remuzzi G.* Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10(3):174-80. doi: 10.1038/nrneph.2013.280.
30. *Sallée M., Daniel L., Piercechi M. et al.* Myocardial infarction is a complication of factor H associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(6):2028-32. doi: 10.1093/ndt/gfq160.

31. *Jokiranta S.* HUS and atypical HUS. *Blood.* 2017; 129(21):2847-2856. doi: 10.1182/blood-2016-11-709865.
32. *Gulleroglu K, Fidan K, Hançer V.S. et al.* Neurologic involvement in atypical hemolytic uremic syndrome and successful treatment with eculizumab. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(5):827-30. doi: 10.1007/s00467-013-2416-9.
33. *Кучиева А.М., Козловская Н.А., Демьянова К.А., Добросмыслов И.А.* Рецидивирующий атипичный гемолитико-уремический синдром, манифестировавший поражением поджелудочной железы. *Нефрология и диализ.* 2013; 15(3):236-239
- Kuchieva A.M., Kozlovskaya N.L., Demyanova K.A., Dobrosmyslov I.A.* Recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome, presenting with pancreatic damage. *Nephrologia and Dializ.* 2013;15(3):236-239
34. *Коротчаева Ю.В., Козловская Н.А., Бондаренко Т.В., Веселов Г.А.* Особенности течения и лечения «акушерского» гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология.* 2015; 19(2):76-81
- Korotchaeva Y.V., Kozlovskaya N.L., Bondarenko T.V., Veselov G.A.* Clinical course and treatment of obstetrics hemolytic-uremic syndrome. *Nephrologia.* 2015;19(2):76-81
35. *Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G. et al.* An international consensus approach to the management of the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):15-39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
36. *Scully M., Goodship T.* How I Treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *Br J Haematol.* 2014;164(6):759-766. doi: 10.1111/bjh.12718
37. *Azoulay E., Knoebl P., Garnacho-Montero J. et al.* Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Chest.* 2017;152(2):424-434. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.055
38. *Shen Y.M.* Clinical evaluation of thrombotic microangiopathy: identification of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome. *Thrombosis Journal.* 2016;14(suppl 1):19. doi: 10.1186/s12959-016-0114-0
39. *Cheong H.I., Jo S.K., Yoon S.S. et al.* Clinical practice guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2016;31(10):1516-1528. doi: 10.3346/jkms.2016.31.10.1516
40. *Taylor C.M., Machin S., Wigmore S.J., Goodship T.H.J.* Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *BJH.* 2009;148(1):37-47. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x
41. *Kato H., Nangaku M., Hataya H. et al.* Clinical guides for atypical haemolytic uraemic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(4):536-543. doi: 10/1007/s10157-016-1276-6
42. *Go R.S., Winters J.L., Leng N. et al.* Thrombotic microangiopathy care pathway: a consensus statement for the Mayo Clinic complement alternative pathway - thrombotic microangiopathy (CAP-TMA) disease-oriented group. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1189-1211. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.015
43. *Al-Nouri Z.L., Reese J.A., Terrell D.R. et al.* Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood.* 2015;125(4):616-618. doi: 10.1182/blood-2014-11-611335
44. *Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J. et al.* VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1129-1136. doi: 10.1056/NEJMoa0707330
45. *Asif A., Nayer A., Haas C.S.* Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *J Nephrol.* 2017;30(3):347-362. doi: 10.1007/s40620-016-0357-7
46. *El-Husseini A., Hannan S., Awad A. et al.* Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(1):127-130. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.031.
47. *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(5):859-867. doi: 10.1681/ASN.2009070706
48. *Zhang B., Xing C., Yu X. et al.* Renal thrombotic microangiopathies induced by severe hypertension. *Hypertens Res.* 2008;31(3):479-483. doi: 10.1291/hypres.31.479
49. *Timmermans S.A.M.E.G., Abdul-Hamid M.A., Vanderlocht J. et al.* Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int.* 2017;91(6):1420-1425. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.009
50. *Abbas F., El Kossi M., Kim J.J. et al.* Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: current insights in de novo and recurrent disease. *World J Transplant.* 2018;8(5):122-141. doi: 10.5500/wjt.v8.i5.122
51. *Menne J., Nitschke M., Stingele R. et al.* Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ.* 2012;19;345:e4565. doi: 10.1136/bmj.e4565
52. *Cataland S.R., Wu H.M.* Atypical haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med.* 2013;24(6):486-491. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.007
53. *Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al.* Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *BJH.* 2012;158(3):323-335. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
54. *Cataland S.R., Yang S., Wu H.M.* The use of ADAMTS13 activity, platelet count, and serum creatinine to differentiate acquired thrombotic thrombocytopenic purpura from other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;157(4):501-503. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09032.x
55. *Coppo P., Schwarzinger M., Buffet M. et al.* Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010;5(4):e10208. doi: 10.1371/journal.pone.0010208.
56. *Hassan S., Westwood J.P., Ellis D. et al.* The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br J Haematol.* 2015;171(5):830-5. doi: 10.1111/bjh.13654
57. *Phillips E.H., Westwood J.P., Brocklebank V. et al.* The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):175-85. doi: 10.1111/jth.13189
58. *Wada H., Matsumoto T., Suzuki K. et al.* Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and

- thrombotic microangiopathy. *Thromb J*. 2018;16:14. doi: 10.1186/s12959-018-0168-2
59. Lee H, Kang E., Kang H.G. *et al*. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med*. 2020;35(1):25-40. doi: 10.3904/kjim.2019.388
 60. Lupu F., Keshari R.S., Lambris J.D., Coggeshall K.M. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis. *Thromb Res*. 2014;133(suppl 1):S28-S31. doi: 10.1016/j.thromres.2014.03.014
 61. Noris M., Caprioli J., Bresin E. *et al*. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-1859. doi: 10.2215/CJN.02210310
 62. Fremeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A. *et al*. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554-62. doi: 10.2215/CJN.04760512
 63. Kavanagh D., Goodship T.H., Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):508-530. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.003
 64. Cataland S.R., Holers V.M., Geyer S. *et al*. Biomarkers of the alternative pathway and terminal complement activity at presentation confirms the clinical diagnosis of aHUS and differentiates aHUS from TTP. *Blood*. 2014;123(24):3733-3738. doi: 10.1182/blood-2013-12-547067
 65. Noris M., Galbusera M., Gastoldi S. *et al*. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood*. 2014;124(11):1715-1726. doi: 10.1182/blood-2014-02-558296
 66. Schaefer F., Ardisino G., Ariceta G. *et al*. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int*. 2018;94(2):408-418. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.029
 67. Jiang H., Fan M.N., Yang M. *et al*. Association among Complement Factor H Autoantibodies, Deletions of CFHR, and the Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(12):1209. doi: 10.3390/ijerph13121209
 68. Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P. *et al*. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1
 69. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G. *et al*. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia*. 2015;35(5):421-447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005
 70. De Serres S.A., Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):1048-1050. doi: 10.1093/ndt/gfn687
 71. Zuber J., Le Quintrec M., Sberro-Soussan R. *et al*. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(1):23-35. doi: 10.1038/nrneph.2010.155
 72. Caprioli J., Noris M., Brioschi S. *et al*. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108(4):1267-1279. doi: 10.1182/blood-2005-10-007252
 73. Clark W.F. Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin Dial*. 2012;25(2):214-219. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.01035.x
 74. Fox L.C., Cobney S.J., Kausman J.Y. *et al*. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(6):507-517. doi: 10.1111/nep.13234
 75. Michael M., Elliott E.J., Craig J.C. *et al*. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(2):259-72. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.038
 76. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher*. 2002;6(4):320-8. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x
 77. Coppo P., Bussell A., Charrier S. *et al*. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):27-38. doi: 10.1097/00005792-200301000-00003
 78. Loirat C., Grnir A., Sellier-Leclerc A.L., Kwon T. Plasma-therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(6):673-681. doi: 10.1055/s-0030-1262890
 79. Clark W.F., Huang S.S., Walsh M.W. *et al*. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int*. 2016;90(5):974-984. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.009
 80. Schwartz J., Padmanabhan A., Aquilino N. *et al*. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149-162. doi: 10.1002/jca.21470
 81. Claes K.J., Massart A., Collard L. *et al*. Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clin Belg*. 2018;73(1):80-89. doi: 10.1080/17843286.2017.1345185
 82. Cohen J.A., Brecher M.E., Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 1998;13(1):16-19. doi: 10.1002/(sici)1098-1101(1998)13:1<16::aid-jca3>3.0.co;2-c
 83. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T. *et al*; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):643-657. doi: 10.1038/nrneph.2012.214
 84. Krishnappa V., Gupta M., Elrifai M. *et al*. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-Analysis of Case Reports Confirms the Prevalence of Genetic Mutations and the Shift of Treatment Regimens. *Ther Apher Dial*. 2018;22(2):178-188. doi: 10.1111/1744-9987.12641
 85. Kise T., Fukuyama S., Uehara M. Successful Treatment of Anti-Factor H Antibody-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Indian J Nephrol*. 2020;30(1):35-38. doi: 10.4103/ijn.IJN_336_18
 86. Sana G., Dragon-Durey M.A., Charbit M. *et al*. Long-term remission of atypical HUS with anti-factor H antibodies after cyclophosphamide pulses. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(1):75-83. doi: 10.1007/s00467-013-2558-9
 87. Cofield R., Kukreja A., Bedard K. *et al*. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial dam-

age, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood*. 2015;125(21):3253-62. doi: 10.1182/blood-2014-09-600411

88. Legendre C.M., Licht C., Muus P.L. et al. Terminal complement inhibitor Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169-2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981

89. Licht C., Greenbaum L.A., Muus P. et al. Efficacy and safety of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061-1073. doi: 10.1038/ki.2014.423

90. Pugh D., O'Sullivan E.D., Duthie F.A. et al. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD012862. doi: 10.1002/14651858.CD012862.pub2

91. Bernuy-Guevara C., Chebade H., Muller Y.D. et al. The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. *Biomedicines*. 2020;8(9):355. doi: 10.3390/biomedicines8090355

92. Menne J., Delmas Y., Fakhouri F. et al. Eculizumab prevents thrombotic microangiopathy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome in a long-term observational study. *Clin Kidney J*. 2018;12(2):196-205. doi: 10.1093/cjk/sfy035

93. Menne J., Delmas Y., Fakhouri F. et al. Outcome in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with Eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):125-137. doi: 10.1186/s12882-019-1314-1

94. Walle J.V., Delmas Y., Ardissino G. et al. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol*. 2017;30(1):127-134. doi: 10.1007/s40620-016-0288-3

95. Ardissino G., Possenti I., Tel F. et al. Discontinuation of Eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):172-173. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.010

96. Olson S.R., Lu E., Sulpiuzio E. et al. When to stop Eculizumab in complement-mediated microangiopathies. *Am J Nephrol*. 2018;48(2):96-107. doi: 10.1159/000492033

97. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf

Chronic Kidney Disease (CKD). Clinical Guidelines. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf

98. Каабак М.М., Молчанова Е.А., Нестеренко И.В. и др. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов. Трансплантация почки у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом: клинические и организационно-методические аспекты ведения пациентов. *Нефрология*. 2018;3:8-14. doi: 10.18565/nephrology.2018.3.8-14

Kaabak M.M., Molchanova E.A., Nesterenko I.V. et al. Executive Summary of the Interdisciplinary Expert Council. Kidney Transplantation in the Patients with Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Clinical and Organizational aspects of Management. *Nephrologia*. 2018;3:8-14. doi: 10.18565/nephrology.2018.3.8-14

99. Gonzalez Suarez M.L., Thongprayoon C., Mao M.A. et al. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic

Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(7):pii:E919. doi: 10.3390/jcm8070919

100. Siedlecki A.M., Isbel N., Vande Walle J. et al.; Global aHUS Registry. Eculizumab use for kidney transplantation patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Rep*. 2018;4(3):434-446. doi: 10.1016/j.ekir.2018.11.010

101. Keating G.M. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs*. 2013;73(18):2053-66. doi: 10.1007/s40265-013-0147-7

102. Avery R.K., Ljungman P. Prophylactic measures in the solid-organ recipient before transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001;33(1):15-21. doi: 10.1086/320899

103. Danzinger-Isakov L., Kumar D. AST Infectious Diseases Community of Practice Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):258-262. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02917.x

104. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):51-54.

Executive Summary of the Interdisciplinary Expert Council on the Prevention of Severe Infections in the Patients with Genetic Disturbances of the Complement System Regulation, Receiving Treatment with Eculizumab. *Epidemiologia and Vakcinoprofilactica*. 2017;16(1):51-54.

105. Bresin E., Daina E., Noris M. et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):88-99. doi: 10.2215/CJN.00050505

106. Keller K., Daniel C., Schöcklmann H. et al. Everolimus inhibits glomerular endothelial cell proliferation and VEGF, but not long-term recovery in experimental thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2724-2735. doi: 10.1093/ndt/gfl340

107. Nava F., Cappelli G., Mori G. et al. Everolimus, cyclosporine, and thrombotic microangiopathy: clinical role and preventive tools in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(7):2263-2268. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.062

108. Schwimmer J., Nadasdy T.A., Spitalnik P.F. et al. De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: a comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):471-479. doi: 10.1053/ajkd.2003.50058

109. Rolla D., Fontana I., Ravetti J.L. et al. De novo post-transplant thrombotic microangiopathy localized only to the graft in autosomal dominant polycystic kidney disease with thrombophilia. *J Renal Inj Prev*. 2015;4(4):135-138. doi: 10.12861/jrip.2015.28

110. Zuber J., Le Quintrec M., Krid S. et al.; French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(12):3337-3354. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x

111. Matar D., Naqvi F., Racusen L.C. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplanta-

- tion. Transplantation. 2014;98(11):1205-1212. doi: 10.1097/TP.0000000000000200
112. *Cugno M., Gualtierotti R., Possenti I. et al.* Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1440-1448. doi: 10.1111/jth.12615
113. *Nishimura J., Yamamoto M., Hayashi S. et al.* Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med.* 2014;370(7):632-639. doi: 10.1056/NEJMoa1311084
114. *Brnel A., Kavanagh D., Norris M. et al.* Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1237-1247. doi: 10.2215/CJN.00280117
115. *Gupta M., Burwick R.M.* Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. A systematic review. *Obstetrics&Gynecology.* 2020;135(1):46-58. doi: 10.1097/AOG.0000000000003554
116. *Grand'Maison S., Lapinsky S.* Insights into pregnancy associated and atypical hemolytic uremic syndrome [published correction appears in *Obstet Med.* 2018;11(4):198]. *Obstet Med.* 2018;11(3):137-140. doi: 10.1177/1753495X18780099
117. *Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др.* Генетические аспекты акушерского гемолитико-уремического синдрома. *Клиническая нефрология.* 2017;1:12-17
- Korotchaeva Y.V., Kozlovskaya N.L., Demyanova K.A. et al.* Genetic Aspects of Obstetrics Hemolytic-Uremic Syndrome. *Klinicheskaya Nephrologia.* 2017;16(1):51-54.
118. *Huerta A., Arjona E., Portoles J. et al.* A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93(2):450-459. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022
119. *Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Шифман Е.М., Кудлай Д.А.* Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: виновата беременность или ее осложнения? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(4):81-91. doi: 10.20953/1726-1678-2020-4-81-91
- Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V., Shifman E.M., Kudlay D.A.* Obstetrics Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Pregnancy or its Complications to Blame? *Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(4):81-91. doi: 10.20953/1726-1678-2020-4-81-91
120. *Курсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А.* Имитаторы тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью. *Акушерство и гинекология.* 2016;12:5-14. doi: 10.18565/aig.2016.12.5-14
- Kyrsanova T.A., Vinogradova M.A., Fedorova T.A.* Imitators of Severe Preeclampsia and HELLP-syndrome: Different Types of Pregnancy-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;12:5-14. doi: 10.18565/aig.2016.12.5-14
121. *Padmanabhan A., Connelly-Smith .L., Aqui N. et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705
122. *Stefanovic V.* The Extended Use of Eculizumab in pregnancy and complement activation-associated diseases affecting maternal, fetal and neonatal kidneys - the future is now? *J Clin Med.* 2019;8(3):407. doi: 10.3390/jcm8030407
123. *Burlinson C.E.G., Sirounis D., Wally K.R., Chau A.* Sepsis in pregnancy and the puerperium. *Int J Obstet Anesth.* 2018;36:96-107. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.04.010
124. *Nabhan A.F., Allam N.E., Hamed Abdel-Aziz Salama M.* Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(6):CD011876. doi: 10.1002/14651858.CD011876.pub2

Дата получения статьи: 23.10.23

Дата принятия к печати: 23.10.23

Submitted: 23.10.23

Accepted: 23.10.23