

Х.М. Эмирова<sup>1, 2</sup>, Т.Ю. Абасеева<sup>1, 2</sup>, А.А. Баранов<sup>3, 4</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>3, 5</sup>, Е.А. Вишнева<sup>3, 5</sup>, Г.А. Генералова<sup>2, 6</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>7</sup>, Т.А. Калюжная<sup>3, 5</sup>, С.И. Куцев<sup>7</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>3, 5, 8</sup>, Т.П. Макарова<sup>9</sup>, Т.В. Маргиева<sup>4</sup>, С.А. Мстиславская<sup>1, 2</sup>, А.Л. Музуров<sup>2, 6</sup>, Т.Е. Панкратенко<sup>2</sup>, М.М. Шилова<sup>5</sup>, М.В. Федосеенко<sup>3, 5</sup>

- <sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация
- <sup>2</sup> Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ «Детская городская клиническая больница св. Владимира ДЗМ», Москва, Российская Федерация
- <sup>3</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- <sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- <sup>5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- <sup>6</sup> Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ, Москва, Российская Федерация
- <sup>7</sup> Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- <sup>8</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
- <sup>9</sup> Казанский Государственный Медицинский Университет, Казань, Российская Федерация

# Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

**Автор, ответственный за переписку:**

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

**Адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** lsnamazova@yandex.ru

Экспертами Союза педиатров России разработаны актуальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). аГУС — ультраредкое (орфанное) заболевание прогрессирующего течения, характеризующееся рецидивированием на протяжении всей жизни и представляющее собой потенциально жизнеугрожающее состояние. В статье подробно рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, классификации заболевания. Особое внимание уделено диагностике, дифференциальной диагностике и терапии аГУС, основанным на принципах доказательности.

**Ключевые слова:** гемолитико-уремический синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, хроническая болезнь почек, дети

**Для цитирования:** Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Генералова Г.А., Захарова Е.Ю., Калюжная Т.А., Куцев С.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова Т.П., Маргиева Т.В., Мстиславская С.А., Музуров А.Л., Панкратенко Т.Е., Шилова М.М., Федосеенко М.В. Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):127–152. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одной из ведущих причин развития острого повреждения почек (ОПП) у детей [1]. ГУС характеризуется триадой признаков с развитием Кумбс-негативной микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА), тромбоцитопении и ОПП. Указанные признаки являются составляющими клинико-морфологического синдрома — тромботической микроангиопатии (ТМА), проявляющейся окклюзионным поражением сосудов микроциркуляторного русла, возникшим вследствие повреждения эндотелия. При эндотелиальной дисфункции происходит активация тромбоцитов с образованием тромбов, что приводит к механическому

повреждению эритроцитов и к тромбированию просвета сосудов с последующей ишемией органа, в первую очередь почек [1–3]. В основе ТМА лежат повреждение и дисфункция эндотелия, вызванные различными причинами, что и обуславливает разнообразие ее форм [1, 4].

Классификация ГУС сложна, поскольку клиническая картина заболевания может проявляться в широком диапазоне клинических сценариев.

Большинство случаев (до 90%) ГУС возникают в результате инфицирования бактериями, продуцирующими шига-токсин (Stx): энтерогеморрагической *Escherichia coli* (STEC) или *Shigella dysenteriae* 1-го типа [5]. Данная форма ТМА называется типичным ГУС/STEC-ГУС. STEC-ГУС является одним из наиболее

распространенных заболеваний, требующих экстренной заместительной почечной терапии (ЗПТ) у детей [2, 6]. Летальность при типичном ГУС во всем мире в период острой фазы достигает 2–5% [7].

Остальные 10% случаев ГУС традиционно были сгруппированы как атипичный ГУС (аГУС). Однако по мере того как наше понимание патогенеза ГУС улучшилось за последние 20 лет, стало ясно, что аГУС — это не одно, а множество различных заболеваний со схожими клиническими признаками. В большинстве случаев аГУС — ультраредкое (орфанное) заболевание прогрессирующего течения вследствие системной ТМА, обусловленной хронической неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента [1, 5, 8]. аГУС характеризуется рецидивирующим течением на протяжении всей жизни и представляет собой потенциально жизнеугрожающее состояние. Установлено, что при дебюте аГУС в детском возрасте терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) — ХБП 5 — развивается реже, но смертность у детей выше, чем у взрослых [1, 5].

В данной статье будет идти речь о тактике ведения педиатрических пациентов с аГУС.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ГУС представляет собой серьезную терапевтическую проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин ОПП с потенциальной трансформацией в ХБП 5 в различные сроки от начала заболевания. Несмотря на то что наиболее распространена STEC-ассоциированная форма ГУС с типичным диарейным синдромом, требуется тщательное подтверждение инфекционной этиологии для того, чтобы своевременно исключить аГУС и ГУС, связанный с пневмококковой инфекцией.

Атипичный ГУС — ультраредкое хроническое системное заболевание генетической природы с прогрессирующим

течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит хроническая неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к комплемент-опосредованной ТМА [1, 5, 8, 9].

Система комплемента представляет собой сложную сеть из более чем 40 белков, которая составляет основную часть врожденной иммунной системы и способствует контролю адаптивного иммунного ответа. Комплемент активируется тремя разными путями; общей точкой, на которой сходятся все три пути, является расщепление C3 компонента комплемента. Нарушения, лежащие в основе развития аГУС, касаются альтернативного пути активации.

В отличие от первых двух путей, активация которых начинается после связывания с иммунными комплексами или микроорганизмами, альтернативный путь находится в состоянии постоянной активации, исходный уровень которой низок (так называемый механизм холодового хода), что обеспечивается спонтанным гидролизом C3 компонента комплемента. Образующийся при этом фрагмент C3b может связываться как с патогенами, так и с собственными клетками организма. На чужеродной (например, бактериальной) поверхности C3b связывается с фактором В (CFB), в результате чего образуется C3-конвертаза (комплекс C3bBb). Последняя многократно усиливает расщепление C3 за счет формирования так называемой петли амплификации. При присоединении к C3-конвертазе дополнительных фрагментов C3b образуется C5-конвертаза (C3bBb(C3b)) — энзиматический комплекс, расщепляющий C5 компонент комплемента. При расщеплении C5 образуется фрагмент C5b, запускающий сборку мембраноатакующего комплекса C5b-9 (МАК), который вызывает лизис бактериальных клеток.

Поверхность клеток хозяина в норме защищена от локальной амплификации и депозиции C3b. Эту защиту обеспечивает жесткий контроль со стороны ряда

**Khadizha M. Emirova<sup>1, 2</sup>, Tatiana Yu. Abaseeva<sup>1, 2</sup>, Alexander A. Baranov<sup>3, 4</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>3, 5</sup>, Elena A. Vishneva<sup>3, 5</sup>, Galina A. Generalova<sup>2, 6</sup>, Ekaterina Yu. Zakharova<sup>7</sup>, Tatiana A. Kaluzhnaya<sup>3, 5</sup>, Sergey I. Kutsev<sup>7</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>3, 5, 8</sup>, Tamara P. Makarova<sup>9</sup>, Tea V. Margieva<sup>4</sup>, Sofya A. Mstislavskaya<sup>1, 2</sup>, Aleksandr L. Muzurov<sup>2, 6</sup>, Tatiana E. Pankratenko<sup>2</sup>, Marina M. Shilova<sup>5</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>3, 5</sup>**

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Center of Gravitational Blood Surgery and Hemodialysis of Saint Vladimir Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>9</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

## Modern Approaches to the Management of Children with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

*Experts of the Union of Pediatricians of Russia have developed modern guidelines on management of children with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). aHUS is ultra-rare (orphan) disease with progressive and relapsing course during the life with potentially life-threatening state. This article covers issues of disease etiology, pathogenesis, and classification. Specific attention is paid to the diagnosis, differential diagnosis, and therapy of aHUS according to the evidence-based approaches.*

**Keywords:** hemolytic uremic syndrome, atypical hemolytic uremic syndrome, chronic kidney disease, children

**For citation:** Emirova Khadizha M., Abaseeva Tatiana Yu., Baranov Alexander A., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Generalova Galina A., Zakharova Ekaterina Yu., Kaluzhnaya Tatiana A., Kutsev Sergey I., Namazova-Baranova Leyla S., Makarova Tamara P., Margieva Tea V., Mstislavskaya Sofya A., Muzurov Aleksandr L., Pankratenko Tatiana E., Shilova Marina M., Fedoseenko Marina V. Modern Approaches to the Management of Children with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):127–152. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400>

регуляторных факторов комплемента, представленных как плазменными, так и мембраносвязанными белками, фиксированными на поверхности эндотелиальных клеток. Основными плазменными протеинами, регулирующими альтернативный путь активации комплемента, служат факторы H (CFH) и I (CFI), мембраносвязанными — мембранный кофакторный протеин (MCP) и тромбомодулин (THBD).

CFH — основной регуляторный фактор альтернативного пути активации комплемента. Он блокирует образование C3-конвертазы и напрямую ускоряет ее распад. Кроме того, фактор H является кофактором CFI в инактивации C3b, которая приводит к образованию неактивного фрагмента iC3b, не способного связываться с фактором B для образования C3-конвертазы. Молекула CFH имеет две области связывания C3b. Первая локализуется в N-концевой части, где связывание C3b регулирует амплификацию альтернативного пути комплемента в плазме. Вторая область связывания находится в C-концевой части молекулы, в экзонах 19 и 20, связывание с которыми нарушает способность C3b фиксироваться на поверхности эндотелия, что приводит к локальной инактивации альтернативного пути. Таким образом, CFH принадлежит ключевая роль в защите эндотелиальных клеток от активации комплемента. Кроме того, установлено важное значение CFH в регуляции функции тромбоцитов за счет блокирования активации комплемента на их поверхности, что, в свою очередь, приводит к уменьшению функциональной активности и способствует снижению риска тромбообразования.

CFI — сериновая протеаза, которая расщепляет C3b, приводя к формированию неактивного iC3b в присутствии растворимых и/или мембраносвязанных кофакторов.

MCP — интегральный трансмембранный белок, который экспрессируется на поверхности клеток, где связывает C3b и является дополнительным кофактором для CFI.

THBD — эндотелиальный гликопротеин с антикоагулянтными, противовоспалительными и цитопротективными свойствами, который служит также регуляторным белком системы комплемента, выполняя функции мембраносвязанного кофактора CFI. Связывает C3b, ускоряя его инактивацию CFI в присутствии CFH.

Таким образом, регуляция альтернативного пути комплемента осуществляется четырьмя белками — CFH, CFI, MCP и THBD, взаимодействие которых приводит к преобразованию C3b в неактивную молекулу iC3b, блокируя тем самым ключевой механизм активации — образование все больших количеств C3-конвертазы с последующей безудержной продукцией МАК.

Предполагается, что имеющиеся у пациентов с аГУС мутации в генах, кодирующих регуляторные белки, приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента вследствие дефицита или, чаще, функциональных нарушений этих протеинов. В результате на поверхности клеток эндотелия усиливается образование МАК, вызывающее их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией атромботического фенотипа в протромботический и последующим образованием тромбов. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с мутациями *CFH* может вносить также активация комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности [1, 5, 8, 10–12].

Наряду с наиболее часто встречающимися мутациями генов белков-регуляторов, приводящими к нару-

шению их функции по контролю активности альтернативного пути комплемента (loss-of-function), описаны также мутации генов, кодирующих CFB и C3 компонента комплемента, обеспечивающие значительное нарастание активности (gain-of-function) за счет стабилизации C3-конвертазы и ее резистентности за счет стабилизации соответственно, что вызывает избыточную активацию системы комплемента. Преимущественное поражение почек при аГУС, по-видимому, обусловлено особенной чувствительностью фенестрированного гломерулярного эндотелия к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента [1, 5, 9–11].

Молекулярная диагностика аГУС сложна и включает в себя в настоящее время не менее 9 различных генов (*CFH*, *CD46/MCP*, *CFI*, *C3*, *CFB*, *THBD*, *CFHR1-5* и *DGKE*), поиск гаплотипов с высоким риском (*CFH-CFHR3* и *MCPggaac*) и определение количества копий вариации, гибридные гены и другие сложные геномные перестройки в геномной области *CFH/CFHRs* [10, 13].

аГУС ассоциируется с мутациями *CFH* у 20–30% пациентов, *MCP* — у  $\approx$  8–10% и *CFI* — у  $\approx$  6%. Мутации гена фактора B (*CFB*) встречаются в 104% случаев, в то время как мутации гена C3 фракции комплемента идентифицируются у 6–10% пациентов. Редкими являются мутации гена тромбомодулина (*THBD*) — 3–5%. Около 12% пациентов с аГУС имеют мутации двух и более генов системы комплемента. Ген *CFH* существует в кластере (кластер регуляторов активации комплемента) вместе с пятью высокоомологичными генами, кодирующими белки, связанные с фактором H (*CFHR1–5*) [12]. В настоящее время известно, что мутации, делеции и геномные перестройки распространены в этой области. Частота встречаемости генов, кодирующих белки *CFHR1–5*, составляет 3–10%. Более чем у 10% пациентов с аГУС, преимущественно у детей, выявляют аутоантитела к CFH — основному регуляторному протеину альтернативного пути комплемента, наличие которых приводит к тем же последствиям, что и мутации его гена. «Антительный» аГУС склонен к частому рецидивированию. В 30–48% случаев аГУС в настоящее время не находит должного объяснения с позиций молекулярной генетики [14–17]. Однако данная группа пациентов демонстрирует аналогичную тяжесть заболевания с рецидивирующим характером течения, как и при аГУС с генетически подтвержденной природой заболевания.

Мутации в генах *CFH*, *CFI*, *THBD* и *C3* преобладают у пациентов младше 1 года, в возрасте 1 года и старше, помимо вышеописанных мутаций, выявляются мутации *MCP*. У детей с манифестацией в возрастном интервале между 7 и 11 годами чаще определяются антитела к CFH [16].

Семейный и спорадический аГУС носят семейный характер (сibsы, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание) у  $\approx$  25% пациентов. Спорадические случаи аГУС имеют лучший прогноз, чем семейные формы. Неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Лишь половина носителей мутации в семье в течение жизни имеют манифестацию заболевания [14, 18].

В ряде случаев при молекулярно-генетическом тестировании выявляются мутации генов, не связанных с комплементом (*DGKE* — диацилглицеринкиназа  $\epsilon$ , *INF2* — инвертированный формин-2, *PLG* — плазминоген), и мутации в генах, приводящие к дефектному метаболизму кобаламина C (*MUT*, *MMAA*, *MMAV*, *MMAHC*, *MMADHC*, *MCEE*) [13].

В настоящее время установлено, что генетические anomalies комплемента, которые раньше рассматривали как основную причину развития аГУС, являются лишь фактором, предрасполагающим к возникновению ТМА. Для реализации этой предрасположенности требуются дополнительные факторы, которые могут оказать влияние на развитие или прогрессирование аГУС. Такими факторами, инициирующими дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц и потому называемыми комплемент-активирующими состояниями, служат инфекции дыхательных путей (18% случаев), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (24%), беременность (7%), трансплантация органов (5%) и пр. [2, 16, 17, 19]. Однако почти у 1/3 пациентов с аГУС триггерные факторы идентифицировать не удается [20].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Атипичный ГУС составляет 5–10% от всех случаев ГУС у детей и в основном является следствием нарушения регуляции системы комплемента. В настоящее время известно о более 1000 пациентов с аГУС, у которых выявлены мутации генов, кодирующих белки комплемента [21].

По данным различных исследований, заболеваемость аГУС в Европе составляет 0,23–1,9 случаев на 1 млн в год, в Австралии — 0,44 случая на 1 млн в год. Среди лиц < 20 лет — 0,26–0,75 на 1 млн в год, а у взрослых — 0,42–1,9 случаев на 1 млн в год [1, 9, 21, 22].

Распространенность аГУС колеблется от 2 до 10 на 1 млн человек. У лиц в возрасте < 20 лет — от 2,21 до 9,4 на 1 млн человек. Среди пациентов до 4 лет распространенность заболевания составила 3 на 1 млн детского населения, у детей с 5 до 15 лет — 0,3 на 1 млн детского населения. Среди взрослых в Европе — 5,75 на 1 млн населения, а Австралии / Новой Зеландии — 2,4 на 1 млн населения. Самая большая референсная популяция пациентов с аГУС зарегистрирована в Европе — 16 427 365, при этом распространенность заболевания составила 4,96 на 1 млн от общей численности населения [1, 9, 21, 23].

В Российской Федерации точных статистических данных нет. Заболеваемость составляет около 0,8 на 1 млн детского населения в год. Ежегодно диагностируется около 26 новых случаев аГУС. Распространенность заболевания составляет 1 случай на 143 000 детского населения.

В 60% случаев дебют аГУС развивается в детском возрасте. Среди детей одинаково болеют мальчики и девочки. Кроме того, в возрасте до 6 мес и с 6 мес до 2 лет в равном количестве — 28 и 28% случаев соответственно. В возрасте 2–15 лет аГУС диагностируется у 44% детей. Инфекция является самым частым комплемент-активирующим состоянием в реализации заболевания. Вакцинация отводится 2-е место среди причин, провоцирующих развитие аГУС (только у детей, имеющих генетический дефект) [21–23].

У взрослых среди болеющих преобладают лица женского пола, так как беременность является частым триггерным событием. Среди пациентов 20–40 лет аГУС диагностируется у 48%, 50–60 лет — у ≈ 8% и > 60 лет — у ≈ 1% [1, 12, 15].

### КЛАССИФИКАЦИЯ

До настоящего времени вопросы классификации ГУС остаются предметом дискуссий. Предлагаемые различные классификации либо не сфокусированы

на основной патофизиологии заболевания, либо слишком сложны.

Следует отметить, что ряд авторов рекомендуют называть все формы ТМА, кроме тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), как ГУС, при этом выделяя STEC-ГУС, пневмококк-ассоциированный ГУС, инфекционно обусловленный ГУС (грипп А, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, парвовирус В19, вирус ветряной оспы, вирус Коксаки, вирусы гепатитов А, В и С, *Salmonella typhi*, *Bartonella*, лептоспироз, риккетсиоз, малярия, лихорадка Денге), атипичный ГУС, вторичный ГУС и ГУС, обусловленный дефектным метаболизмом кобаламина [24]. Другие исследователи предлагают выделять наследственную и приобретенную ТМА, которые могут иметь перекресты. Так, для развития наследственной ТМА могут потребоваться триггеры, а приобретенная ТМА может иметь генетическую основу. Также рекомендуется классифицировать ТМА в зависимости от ответа на терапию [25].

Принимая во внимание, что патоморфологической основой любой формы ГУС является ТМА, в 2020 г. была предложена этиологическая ее классификация [10].

#### 1. Первичные формы ТМА

##### ТТП:

- врожденная;
- приобретенная.

##### ГУС:

- приобретенные формы — инфекционно обусловленные (STEC-ГУС, *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella* и т.д.), анти-СФН-антитела (аГУС);
- наследственные формы — мутации генов комплемента (аГУС).

#### 2. Вторичные формы ТМА, ассоциированные с:

- аутоиммунными заболеваниями;
- инфекциями;
- беременностью;
- трансплантацией солидных органов;
- трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток;
- метилмалоновой ацидезией;
- злокачественными новообразованиями;
- злокачественной гипертензией;
- лекарствами (циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус, гемцитабин, митомицин, бевацизумаб, сунитиниб, бортезомиб, карфилзомиб, адалимумаб, клопидогрел, симвастатин, эстрогены, прогестагены, прогестагены и эстрогены в комбинации и др.).

Традиционно аГУС также подразделяют на семейный и спорадический. В структуре аГУС на долю семейного (диагностируемого по крайней мере у 2 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. В основном аГУС наследуется по аутосомно-доминантному типу с 50% пенетрантностью, значительно реже — по аутосомно-рецессивному/полигенному типу [13]. Следует помнить, что отсутствие заболевания у родственников не исключает его наследственного характера, поскольку здоровые члены семьи пациента с аГУС могут оказаться носителями патогенных мутаций.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для развития аГУС необходимо взаимодействие генетических anomalies в системе комплемента с факторами внешней среды, которые играют роль триггеров, провоцирующих дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц.



Клиническая картина аГУС характеризуется значительным полиморфизмом симптомов. Однако основными проявлениями болезни являются тромбоцитопения, МАГА и ОПП, составляющие классическую триаду ТМА. Не исключается (в 20% случаев) стертое начало аГУС с медленным прогрессированием. При этом на протяжении нескольких недель или даже месяцев отмечаются слабо выраженная анемия, транзиторная тромбоцитопения и сохранная функция почек. Возможно также развитие «неполной» ТМА с отсутствием тромбоцитопении (13–40%) или, реже, МАГА (6%) [24]. В ряде случаев описано развитие только почечных признаков ТМА в отсутствие гематологических нарушений.

В большинстве случаев поражение почек манифестирует ОПП с наличием олиго-/анурии или без нее. При сохраненном диурезе отмечается протеинурия, иногда массивная, вплоть до развития нефротического синдрома, особенно при постепенном развитии заболевания. Возможно появление гематурии. Следует отметить, что при аГУС ОПП может не быть первым проявлением болезни. Примерно 17% пациентов демонстрируют лишь умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек. Заболевание может также дебютировать изолированной протеинурией с признаками начальной ХБП. Половина детей и большинство взрослых пациентов с аГУС нуждаются в проведении ЗПТ в момент госпитализации. ХБП 5 у многих пациентов развивается независимо от характера манифестации болезни [18, 20, 22, 23, 25].

Артериальная гипертензия (АГ) развивается у большинства пациентов вследствие перегрузки объемом при наличии олиго-/анурии и/или гиперренинемии из-за ишемии ткани почек, обусловленной ТМА.

Генерализованный характер ТМА при аГУС обуславливает развитие экстраренальных признаков болезни, связанных с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, легких, ЖКТ, органа зрения. Внепочечные проявления заболевания наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти две трети имеют больше одного экстраренального признака [1, 8, 18, 22]. В некоторых случаях сложно отличить первичное поражение органов вследствие ТМА и вторичные осложнения (АГ / перегрузка жидкостью / электролитные расстройства).

У большинства пациентов имеется выраженный отечный синдром, основными проявлениями которого служат массивные периферические отеки вплоть до анасарки и выпот в полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит). Причиной отеков является резко повышенная сосудистая проницаемость, индуцированная С3а и С5а компонентами комплемента через освобождение больших количеств гистамина.

Почти у половины пациентов диагностируется поражение ЦНС разной степени выраженности (сонливость, раздражительность, судороги, нарушения зрения, гемипарез или гемиплегия, ступор, кома). В ряде случаев возможно развитие отека головного мозга, обусловленное повышенной сосудистой проницаемостью [1, 8, 10].

У 40% пациентов развивается ТМА миокарда, основным проявлением которой может быть дилатационная кардиомиопатия с признаками постепенно нарастающей или острой сердечной недостаточности. Небольшое число (около 3%) пациентов с интрамиокардиальной ТМА демонстрирует развитие острого инфаркта миокарда, который может стать причиной внезапной смерти [26, 27].

Легочная ТМА может стать причиной развития геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Нарастающая вследствие этих причин дыхательная недостаточность в ряде случаев требует применения искусственной вентиляции легких. Достаточно часто у пациентов с аГУС развиваются двусторонние инфильтраты в легких, что затрудняет верификацию диагноза и требует дифференциальной диагностики с васкулитами и инфекционной патологией [8, 22, 26, 27].

Поражение ЖКТ встречается приблизительно у 30% пациентов с аГУС. Наиболее часто наблюдается поражение кишечника, проявляющееся диареей, тошнотой и рвотой, хотя возможно развитие абдоминального болевого синдрома. Нередко отмечается развитие острого панкреатита с характерными клиническими признаками вплоть до панкреонекроза. Описано острое развитие сахарного диабета. Реже наблюдаются ишемические некрозы печени [8, 22, 27].

Также в ряде случаев диагностируется поражение органа зрения в виде пурчероподобной ретинопатии, проявляющейся преимущественно билатеральным повреждением органа зрения с отеком диска зрительного нерва, интратретинальными кровоизлияниями, мягкими ватообразными экссудатами, макулярным отеком. В настоящее время наиболее принятой теорией является микроэмболизация сосудистой сети сетчатки, приводящая к прекапиллярной окклюзии артериол и микрососудистому инфаркту слоя нервных волокон [28].

Редким проявлением аГУС является поражение кожи с развитием обширных некротических очагов [29]. Встречается также дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног [30].

Примерно у 6% пациентов отмечается полиорганная недостаточность, связанная с диффузной ТМА с поражением ЦНС, ишемией миокарда, легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью, панкреатитом, печеночным цитолитическим синдромом, желудочно-кишечным кровотечением [8, 27]. Экстраренальные проявления ТМА возникают как в острой фазе, так и после нее (спустя годы) в результате хронического нарушения функции комплемента и при сочетании с факторами повреждения клеток эндотелия (лекарства, гипертензия, облучение и др.). При этом надо помнить, что тяжелые экстраренальные проявления могут возникнуть при отсутствии явного рецидива заболевания и отклонений гематологических показателей, так как аГУС — хроническое заболевание, течение которого продолжается, даже если состояние пациента кажется стабильным.

### ДИАГНОСТИКА

В связи с тем, что все ТМА независимо от их патогенеза имеют сходные клинико-лабораторные проявления и общую гистологическую картину, чрезвычайно важной представляется дифференциальная диагностика между основными формами первичной ТМА — STEC-ГУС, аГУС и ТТП.

У детей в круг дифференциально-диагностического поиска, кроме STEC-ГУС, аГУС и ТТП, следует включать метилмалоновую ацидемию (дефектный метаболизм кобаламина) и ГУС, ассоциированный с пневмококком, продуцирующим нейраминидазу. Таким образом, при диагностике ГУС первоначально необходимо установить наличие ТМА, в последующем — провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными ТМА.

### Критерии диагностики типичного гемолитико-уремического синдрома (СТЕС-ГУС)

При развитии симптомов ТМА на фоне симптомов со стороны ЖКТ (диарея и/или тошнота/рвота и/или боли в животе и/или гастроэнтерит) необходимо исключить СТЕС-ГУС. Он устанавливается на основании характерной клинической картины с диарейным продромом и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие ТМА. Диагностика ТМА основана на наличии МАГА и тромбоцитопении в сочетании с признаками поражения почек и/или экстраренальными проявлениями [1, 4, 9, 11–13].

Наличие МАГА устанавливаются на основании выявления у пациентов Кумбс-негативной анемии, шизоцитов — фрагментированных эритроцитов в мазке периферической крови (диагностически значимое их содержание для ТМА — > 1%), повышения лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижения гаптоглобина. Гипербилирубинемия (за счет повышения непрямой фракции), свободный гемоглобин, ретикулоцитоз также являются неспецифическими индикаторами гемолиза эритроцитов.

Тромбоцитопению диагностируют при количестве тромбоцитов < 150000/мм<sup>3</sup>. Если число тромбоцитов превышает это значение, то об их потреблении можно судить по снижению количества тромбоцитов > 25% от базального уровня (если он известен). В мазках периферической крови можно обнаружить гигантские тромбоциты, при трепанобиопсии костного мозга — нормальное количество мегакариоцитов.

У пациентов с МАГА и тромбоцитопенией наличие ОПП, изолированного или в сочетании с симптомами поражения ЖКТ, ЦНС, легких, сердца, служит основанием для диагностики ТМА.

Течение СТЕС-ГУС с поражением других органов и систем, помимо почек, во многом определяет прогноз и исход. Экстраренальные проявления болезни могут быть связаны с электролитными расстройствами, метаболическими нарушениями, гипергидратацией, интоксикацией, системной воспалительной реакцией, а в ряде случаев — с развитием ТМА.

В случае констатации ТМА диагноз СТЕС-ГУС можно верифицировать, только исключив аГУС и ТТП. Скрининг на СТЕС-ГУС показан при наличии симптомов со стороны ЖКТ. Известно, что у 5–10% пациентов может не быть предшествующей диареи в анамнезе, что подчеркивает важность микробиологического исследования всех пациентов с ТМА независимо от истории заболевания. Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации пациента в стационар до начала антибактериальной терапии. Диагноз СТЕС-ГУС может быть отвергнут на основании исключения наличия Stx в крови и стуле. Для исключения СТЕС-ГУС показаны:

- посев кала для выявления культуры СТЕС (на среду MacConkey для *E. coli* O157:H7);
- индикация и выделение из клинического материала (кал / ректальный мазок) штаммов энтерогеморрагических *E. coli* методом ПЦР;
- определение Stx в сыворотке крови;
- определение в сыворотке крови антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа *E. coli*.

ПЦР-анализ первичных фекальных культур является наиболее чувствительным и специфическим исследованием для скрининга организмов, продуцирующих токсины. Отрицательный результат скрининга при подозрении на СТЕС-ГУС достоверен, если анализ собран до начала

антибактериальной терапии. В случаях проведения антибактериальной терапии частота выделения из стула ДНК ЕНЕС методом ПЦР существенно выше только в первые 6 дней диареи. Таким образом, определение шига-токсина в кале / ректальном мазке методом ПЦР в более поздние сроки представляется нецелесообразным.

Перспективным является внедрение в рутинную практику выявления и идентификации генов вирулентности ЕНЕС (*rfbO*<sub>157</sub> — липополисахарид O157, *eae* — фактор адгезии интимин, *Stx1*, 2 — шига-токсин типа 1, 2) с помощью мультиплексной ПЦР.

Присутствие сывороточных антител IgM против специфического липополисахарида *E. coli* служит важным доказательством недавно перенесенной инфекции СТЕС (метод ELISA, анализа пассивной гемагглютинации) [24].

СТЕС-ГУС всегда развивается остро. Волнообразное, рецидивирующее течение нехарактерно для данной формы ТМА. После первоначального падения гемоглобина и тромбоцитов постепенно их уровень нарастает, хотя признаки почечного повреждения могут сохраняться еще длительное время.

### Критерии, позволяющие заподозрить/установить диагноз СТЕС-ГУС:

- отсутствие семейного анамнеза;
- возраст дебюта ГУС — 6 мес – 5 лет;
- развитие ГУС на фоне кишечной инфекции (признаки поражения ЖКТ, диарея, гемоколит);
- развитие ГУС во время вспышки инфекции СТЕС;
- МАГА — снижение гемоглобина, шизоцитоз > 1%, ретикулоцитоз, проба Кумбса отрицательная, повышение ЛДГ, снижение концентрации гаптоглобина;
- потребление тромбоцитов — тромбоциты < 150000/мм<sup>2</sup> или число тромбоцитов уменьшено > 25%, не выходя за границы нормы;
- органная дисфункция — поражение почек, сердечно-сосудистой системы, легких, ЖКТ, органа зрения и др.;
- положительный результат посева кала или наличие *Escherichia coli* / *Shigella dysenteriae* 1-го типа в культуре фекалий методом ПЦР
- активность ADAMTS13 > 10%;
- нет изменений содержания ацилкарнитинатов по данным тандемной масс-спектрометрии;
- безрецидивное течение (!).

### Критерии диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома

До настоящего времени специфические диагностические маркеры аГУС отсутствуют. Диагноз «аГУС» — это диагноз исключения. Он устанавливается на основании совокупности данных: анамнеза, наличия/отсутствия триггерного события, характерной триады ТМА и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие формы ТМА. Течение аГУС часто характеризуется сочетанием ОПП с экстраренальными проявлениями. Клиническая настороженность в отношении аГУС необходима при наличии симптомокомплекса гастроэнтероколита у детей в возрасте < 6 мес, указаний на ранее необъяснимую анемию, стертое начало или относительно постепенное начало со снижением почечной функции в течение нескольких дней, волнообразное течение с повторными падениями уровня гемоглобина и тромбоцитов, подозрения на ранее перенесенный ГУС, семейные случаи ГУС в различное время.

В случае развития ТМА диагноз аГУС можно верифицировать, только исключив другие формы первичных

и вторичных ТМА: STEC-ГУС, ТТП, пневмококк-ассоциированный ГУС и ГУС, обусловленный дефектным метаболизмом кобаламина, в т.ч. на фоне метилмалоновой ацидемии.

Диагноз STEC-ГУС может быть отвергнут на основании исключения наличия Stx в крови и стуле, диагностики вирусной этиологии диареи.

Для исключения ТТП всем пациентам с ТМА необходимо определение активности металлопротеазы ADAMTS13. Исследование активности ADAMTS13 следует выполнять до начала плазмотерапии. Активность ADAMTS13 в норме составляет 80–110%. Снижение ее до < 10% свидетельствует в пользу ТТП, что требует в последующем в крови анти-ADAMTS13-антител для верификации генетической или аутоиммунной формы заболевания для выбора тактики лечения. У пациентов с аГУС активность ADAMTS13 может быть снижена, однако ее показатель всегда превышает 10%. Снижение активности ADAMTS13, помимо аГУС, может наблюдаться при системных заболеваниях (катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС), системная красная волчанка (СКВ)), сепсисе, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме). В случаях невозможности немедленного исследования активности ADAMTS13 у пациента с ТМА и крайней тяжестью состояния, обуславливающей угрозу жизни или высокий риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, следует использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина сыворотки > 150–200 мкмоль/л (1,7–2,3 мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов > 30000/1 мкл практически исключают диагноз ТТП. Поскольку выраженность тромбоцитопении прямо коррелирует с показателем активности ADAMTS13, в последнее время появились сведения о том, что при стабильной умеренной тромбоцитопении (не ниже 70000/1 мкл) активность металлопротеазы можно не определять [13, 24].

У детей с клинико-лабораторными признаками ТМА также следует проводить дифференциальную диагностику между аГУС, ГУС, ассоциированным с *Streptococcus pneumoniae*, и ГУС, ассоциированным с дефектным метаболизмом кобаламина, в т.ч. с метилмалоновой ацидурией.

ГУС, ассоциированный с *Streptococcus pneumoniae* (рпГУС), наиболее часто встречается у детей младше 2 лет и составляет около 5% всех случаев ГУС в педиатрической практике. На фоне инвазивной пневмококковой инфекции ГУС развивается в 0,4–0,6% случаев. Несмотря на то что вакцинация от пневмококковой инфекции изменила «микробный пейзаж», рпГУС не стал еще более редким. В 72% случаев рпГУС развивается на фоне пневмонии и/или эмпиемы плевры, в 23% — менингита и в 5% — пневмококкового сепсиса [31]. Ранее считалось, что основную роль в патогенезе рпГУС играет антиген Томсена — Фриденрейха (TF-антиген), локализованный на поверхности эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток и клеток клубочков и покрытый сиаловыми кислотами. Предполагалось, что нейраминидаза А пневмококка разрушает N-ацетил-нейраминовую кислоту поверхности клеток, обнажая TF-антиген, который атакует циркулирующие IgM, обуславливая гемолиз, повреждение эндотелиальных клеток и агрегацию тромбоцитов [8]. Однако в настоящее время доказано, что рпГУС может быть связан с потреблением компонента на ранней стадии заболевания через альтернативный путь его активации. При десалировании фактор CFH не может связываться с С3-конвертазой

на поверхности клетки, что приводит к активному образованию МАК [32]. Пневмококки эффективно связывают PLG человека через поверхностные белки бактерий Tuf и PspC. При активации плазмина на бактериальной поверхности активная протеаза повреждает эндотелиальные клетки, вызывает ретракцию эндотелия и обнажение матрикса, нарушая местный гомеостаз и способствуя развитию тромбогенного состояния.

Таким образом, связь между десалированием мембраны и нерегулируемой активацией комплемента возможна без взаимодействия TF-антигена и анти-TF-антител [31, 32]. Отсутствие агглютинации эритроцитов при 37 °С также свидетельствует против роли анти-TF-антител. Кроме того, установлено, что связывание антител к TF значительно выше при температуре ниже 4 °С и незначительно — при 37 °С, что еще раз подтверждает несостоятельность ранее представленной патогенетической модели заболевания в естественных условиях [32]. Развивается рпГУС на 3–13-й день течения инвазивной пневмококковой инфекции. Диагностическими особенностями рпГУС являются развитие ОПП, тромбоцитопении и МАГА с положительной прямой пробой Кумбса (60–90%) при отсутствии лабораторных показателей ДВС-синдрома [1, 8, 13, 24, 33]. Для пациентов с рпГУС характерными являются длительная олигурия, развитие ОПП у всех пациентов с потребностью в ЗПТ в 40–80% случаев, а также наличие экстраренальных проявлений (молниеносная пурпура, панкреатит, холецистит, тромбозы, кардиопатия, глухота) [1, 22].

ГУС, ассоциированный с дефектным метаболизмом кобаламина (сбС-ГУС) — моногенное аутосомно-рецессивное заболевание. Известно 37 случаев сбС-ГУС с манифестацией в возрасте до 1 года в 17 наблюдениях. Данная форма — редкий случай ТМА в детском возрасте, причиной которой является генетическое орфанное заболевание — метилмалоновая ацидемия. Дебют заболевания в 5% случаев у детей ≤ 1 года, в 25% — старше 1 года. Выделяют 2 формы заболевания: с ранним (< 1 года) и поздним началом (1 год) [24, 34]. Особенности течения сбС-ГУС с ранним началом у детей являются трудности вскармливания (рвота, срыгивания, отказ от еды), развитие гипотрофии, поражение ЦНС (мышечная гипотония, летаргия, задержка развития, судороги, микроцефалия/гидроцефалия), нарушение зрения (пигментная ретинопатия / нистагм), тяжелая АГ. Без лечения летальный исход практически запрограммирован у 100% детей. При поздней манифестации сбС-ГУС характерно развитие легочной гипертензии (40%), поражение ЦНС (когнитивные нарушения, атаксия, судороги, миелопатия) и тяжелая АГ [1, 35].

Диагностика сбС-ГУС основывается на выявлении МАГА, макроцитоза, ретикулоцитоза < 3%, тромбоцитопении с/без лейкопении и нейтропении, протеинурии с/без нефротического синдрома, гематурии, ОПП, прогрессирующей ХБП, тяжелого метаболического ацидоза с положительным анионным интервалом, гипергомоцистемии, повышения уровня метилмалоновой кислоты в крови/моче (газовая хроматография), повышения уровня метилмалонилкарнитина и пропионилкарнитина (тандемная масс-спектрометрия) в крови, патологических мутаций в генах *MUT*, *MMAA*, *MMAV*, *MMACHS*, *MMADHC*, *MCEE* [1, 36].

Исключение STEC-ГУС, ТТП, рпГУС и сбС-ГУС у пациента с не вызывающей сомнений ТМА позволяет диагностировать аГУС. Кроме того, необходимо помнить, что в 20% случаев диагностируются неполные формы аГУС в виде диады симптомов вместо триады: сочетание

МАГА с ОПП или тромбоцитопении с ОПП. Также и экстра-ренальные проявления аГУС могут отмечаться без лабораторных признаков ТМА у пациентов с уже установленным диагнозом [37].

#### Критерии, позволяющие заподозрить аГУС:

- возраст < 6 мес / > 5 лет;
- у младенца < 6 мес негативный тест на присутствие метилмалоновой кислоты в моче, нормальный уровень метилмалонилкарнитина и пропионилкарнитина в крови по данным тандемной масс-спектрометрии;
- дебют ТМА без диарейного продрома, пневмококковой инфекции;
- относительно постепенное начало на фоне гастроэнтероколита (возможен гемоколит) со снижением почечной функции в течение нескольких дней;
- возможна положительная семейная история;
- симптомы сильной усталости, задержка развития;
- эпизоды неврологических нарушений (очаговые симптомы, спутанность сознания и др.) при активности ADAMTS13 > 10%;
- признаки/симптомы заболеваний других органов (инфаркт миокарда, кардиомиопатия, боль за грудной, одышка, дыхательная недостаточность, панкреатит, гепатит, колит и др.);
- ранее имевшиеся эпизоды ТМА/ГУС;
- МАГА — снижение гемоглобина, шизоцитоз > 1%, ретикулоцитоз, проба Кумбса отрицательная, повышение ЛДГ, снижение концентрации гаптоглобина;
- потребление тромбоцитов — тромбоциты < 150000/мм<sup>2</sup> или число тромбоцитов уменьшено > 25% от исходного, не выходя за границы нормы;
- органная дисфункция (поражение почек, сердечно-сосудистой системы, легких, ЖКТ, органа зрения и др.);
- развитие нефротического синдрома при отсутствии ОПП на фоне ТМА;
- ОПП без снижения диуреза;
- при диарейном продроме отрицательный результат *Escherichia coli* / *Shigella dysenteriae* 1-го типа в культуре фекалий методом ПЦР;
- активность ADAMTS13 > 10%;
- ТМА с развитием ОПП и экстраренальных проявлений при условии, что последние не связаны с объемной перегрузкой;
- отсутствие обратного развития ТМА на фоне плазмотерапии;
- отсутствие признаков СКВ, АФС, эндотелиотоксичности лекарств.

#### Критерии, подтверждающие диагноз аГУС:

- отягощенный семейный анамнез — случаи аГУС в семье;
- развитие ТМА после вакцинации, ОРЗ, травмы и без триггерного события;
- развитие ТМА у пациентов при диарейном продроме с отрицательным результатом *Escherichia coli* / *Shigella dysenteriae* 1-го типа в культуре фекалий методом ПЦР (исследование проводится до назначения антибиотиков);
- повторные эпизоды гемолиза и потребления тромбоцитов в период манифестации заболевания;
- появление экстраренальных симптомов при разрешающейся ТМА;
- рецидивы, разделенные периодами ремиссии и прогрессированием до ХБП 5;

- патогенные мутации генов, кодирующих белки комплемента, описанные при аГУС;
- положительный клинико-лабораторный эффект комплемент-блокирующей терапии (экулизумаб).

Отсутствие патогенных мутаций генов, кодирующих белки комплемента, не препятствует диагностике аГУС из-за возможности вариантов в генах, отличных от классических генов аГУС, и вариантов, которые можно пропустить при высокопроизводительном секвенировании (например, большие геномные перестройки или интронные варианты, не охваченные традиционным панельным тестированием).

#### Жалобы и анамнез

При осмотре пациентов с подозрением на типичный/атипичный ГУС необходимо обратить внимание на следующие жалобы:

- слабость, вялость, быстрая утомляемость, отсутствие аппетита, головокружение;
- тошнота, рвота, боль в животе, частый жидкий стул;
- периферические отеки, уменьшение объема отделяемой мочи, изменение цвета мочи;
- одышка;
- геморрагический синдром — геморрагические сыпь на коже, кровотечения;
- головные боли, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, судороги;
- нарушение зрения разной степени выраженности.

При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на типичный/атипичный ГУС обратить внимание на следующую информацию:

- случаи ТМА в семье;
- ранее имевшиеся эпизоды ТМА;
- развитие ТМА после острой кишечной инфекции (*E. coli*, *S. dysenteriae* 1-го типа), пневмококковой инфекции, вакцинации, ОРЗ, ОРВИ с кишечным синдромом, травмы и без триггерного события [13, 24].

#### Физикальное обследование

Наряду со стандартным физикальным осмотром пациентом рекомендуется оценить состояние водного баланса организма, измерять артериальное давление, контролировать состояние дыхательной и сердечной функций, провести визуальную оценку мочи (при ее наличии) на предмет макрогематурии [38] (УУР С, УДД 5). Основной целью осмотра является обнаружение признаков поражения почек и экстраренальных проявлений.

#### Лабораторные диагностические исследования

Всем пациентам необходимо проводить исследование уровня буферных веществ в крови, водородных ионов (рН) крови с целью диагностики нарушений кислотно-основного состояния крови, контроля в динамике, в т.ч. лечения [39] (УУР С; УДД 5). Декомпенсированный метаболический ацидоз является показанием для старта ЗПТ независимо от уровня азотемии. Выявление тяжелого метаболического ацидоза с положительным анионным интервалом может позволить заподозрить cblC-ГУС.

Также рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови с исследованием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов) по мазку крови, подсчетом ретикулоцитов с целью диагностики, контроля в динамике, в т.ч. лечения, в остром периоде любой формы ТМА, а также при рецидиве аГУС [8, 40–42] (УУР С; УДД 5). У пациентов с ГУС определяется снижение гемоглобина, ретикулоцитоз, шизоцитоз  $\geq 1\%$ . При STEC-ГУС выявля-



ется лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ.

Международный Совет по стандартизации в гематологии (ICSH) разработал рекомендации по идентификации шизоцитов. Фрагментированные эритроциты в мазке крови — это фрагменты эритроцитов в виде полумесяца, шляпы Наполеона, шлема (каска), треугольника, с 2–3 острыми выступами или маленькие неправильной формы фрагменты, имеющие линию разлома. Было также предложено шизоцитами считать микросфероциты при наличии в мазке крови шизоцитов другой формы [43].

Обязательным является оптический контроль тромбоцитов (по Фолио), так как при подсчете на автоматическом гематологическом анализаторе распавшиеся эритроциты идентифицируются как тромбоциты, завышая количество последних в конечном результате анализа. При несоответствии уровня тромбоцитопении тяжести ТМА следует исключить лекарственно-индуцированную тромбоцитопению (вальпроевая кислота (и препараты на ее основе), цефоперазон + сульбактам, гидрохлоротиазид и др.).

Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) и непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) необходимо однократно проводить пациентам для установления природы гемолиза [39, 44, 45] (УУР С; УДД 4). Для СТЕС-ГУС, аГУС, ТТП, сb1С-ГУС, вторичных форм ТМА характерна Кумбс-негативная анемия, при рпГУС проба Кумбса положительная у 60–90% пациентов. При проведении непрямой пробы Кумбса оценивается наличие антиэритроцитарных антител, которые содержатся в свободном виде в плазме крови. Для исключения аутоиммунного характера гемолитической анемии необходимо проведение прямой пробы Кумбса, при которой определяются антиэритроцитарные антитела / компоненты комплемента, зафиксированные на поверхности эритроцитов крови. При положительной прямой пробе Кумбса необходимо исключать аутоиммунную гемолитическую анемию, синдром Фишера – Эванса. Также надо учитывать, что возможными причинами положительного результата пробы Кумбса могут быть переливание крови без предварительного типирования (посттрансфузионная гемолитическая реакция), СКВ, лимфома, инфекционный мононуклеоз, микоплазменная инфекция, гемолитическая реакция вследствие применения лекарств (цефалоспорины, аналоги пурина, метилдопа).

Кроме того, всем пациентам при поступлении в стационар в случае коррекции анемии эритроцитарной взвесью и необходимости хирургического вмешательства необходимо проводить определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) с целью предотвращения реакции гемагглютинации [38] (УУР С; УДД 5).

Проведение биохимического анализа крови необходимо с целью диагностики, контроля в динамике, в т.ч. лечения, в острый период заболевания и в период обострения аГУС: исследование уровня креатинина в крови (с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), расчет СКФ (расчетная (рСКФ) по формуле Шварца), исследование уровня мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбумина, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), натрия, калия, общего кальция, неорганического фосфора, хлоридов, железа, глюкозы, ферритина, С-реактивного белка, креатинфосфокиназы (КФК) и МВ-изофермента креатинфосфокиназы (КФК-МВ), активности ЛДГ, аспаратаминотрансферазы, ала-

минаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы в крови [39, 46–48] (УУР С; УДД 5).

При развитии ОПП повышается уровень мочевины и креатинина, возможны электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия). Показателем для инициации ЗПТ является гиперкалиемия > 7,5 ммоль/л независимо от выраженности азотемии. Уровни общего белка и альбумина могут быть несколько снижены. Возможно повышение мочевой кислоты у пациентов с ОПП из-за сниженной ее экскреции. Гиперурикемия также может сопровождать неопластические заболевания кроветворной и лимфатической системы, что требует у ряда пациентов с анемией и тромбоцитопенией проведения трепанобиопсии костного мозга. Гипербилирубинемия как маркер гемолиза не всегда диагностируется у пациентов с ТМА. Возможно повышение трансаминаз.

Маркерами гемолиза также может быть повышение сывороточного железа, ферритина. Однако при сочетании гиперферритинемии ( $\geq 500$  мкг/л) с гепатоспленомегалией, цитопенией крови  $\geq 2$  из 3 линий гемопоэза, гипертриглицеридемией и/или гипофибриногенемией необходимо проведение трепанобиопсии костного мозга для исключения гемофагocитарного синдрома. У пациентов с ТМА всегда повышена активность ЛДГ. Динамика активности ЛДГ в крови позволяет ориентировочно оценивать уровень активности гемолиза. В норме в сыворотке крови все фракции фермента определяются с небольшой активностью в составе суммарного показателя — общей ЛДГ.

Повышение ЛДГ в сыворотке крови — индикатор практически любого повреждения клеток, в которых локализован фермент (в клетках печени, сердца, почек, скелетных мышцах, эритроцитах). Определяется общая активность ЛДГ, слагаемая из активностей всех имеющихся 5 изоформ (ЛДГ-1, ЛДГ-2, ЛДГ-3, ЛДГ-4, ЛДГ-5). Для миокарда и мозговой ткани основной является ЛДГ-1, для эритроцитов, тромбоцитов, почечной ткани — ЛДГ-1 и ЛДГ-2. В легких, селезенке, щитовидной и поджелудочной железах, надпочечниках, лимфоцитах преобладает ЛДГ-3. ЛДГ-4 находится во всех тканях с ЛДГ-3, а также в гранулоцитах, плаценте и мужских половых клетках, в которых содержится и ЛДГ-5. Соответственно при заболеваниях, сопровождающихся повреждением тканей и разрушением клеток, активность ЛДГ в крови повышается, что и отмечается при развитии ТМА.

Повышение активности КФК в крови при ТМА свидетельствует о повреждении или разрушении клеток, обогащенных ферментом (сердечная мышца, скелетная мускулатура, головной мозг, щитовидная железа, легкие). Определение активности КФК-МВ (сердечный изофермент, изменяющийся при повреждении клеток миокарда) имеет значение у пациентов с ТМА для диагностики поражения сердца и проведения мониторинга состояния.

У всех пациентов с признаками дисфункции ЖКТ независимо от формы ТМА возможно поражение поджелудочной железы, что требует проведения динамического контроля ферментов поджелудочной железы (липаза, амилаза) и уровня гликемии.

Повышение концентрации СРБ в крови при ТМА может свидетельствовать о течении бактериальной инфекции и поражении миокарда.

С диагностической целью в острый период заболевания пациентам с подозрением на аГУС рекомендовано провести исследование уровня С3 фракции комплемента, уровня С4 фракции комплемента для исключе-

ния/подтверждения аГУС [33, 42, 49–52] (УУР С; УДД 4). У 60–80% пациентов с аГУС сывороточный С3 определяется в пределах референсного диапазона. В 87% наблюдений концентрация CFH остается в пределах нормы. Нормальный показатель С3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу этого диагноза [18, 20, 24, 53]. При STEC-ГУС может наблюдаться снижение уровня С4 в начале заболевания с нормализацией после 10 дней, что указывает на активацию классического и/или лектинового путей, в которых происходит потребление С4.

Всем пациентам с ТМА при признаках гемолиза в начальном периоде заболевания, при длительной анемии, подозрении рецидива аГУС, изолированном повышении ЛДГ в отсутствии других признаков гемолиза, анемии необходимо проводить исследование уровня гаптоглобина крови [42] (УУР С; УДД 5). Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин, высвобождающийся из разрушенных эритроцитов. Снижение уровня гаптоглобина при ТМА указывает на его избыточное потребление и является признаком усиленного гемолиза, причем именно внутрисосудистого, так как гемолиз вне кровяного русла понижением гаптоглобина не сопровождается. Гаптоглобин снижается при гемолизе раньше, чем повышается ЛДГ, являясь тем самым ранним маркером гемолиза. При нефротическом синдроме у пациентов без признаков гемолиза также может снижаться гаптоглобин из-за его потерь с мочой. На фоне тяжелого бактериального процесса уровень гаптоглобина может быть нормальным при активной ТМА, что связано с тем, что данный белок является острофазовым.

Проведение исследования уровня прокальцитонина в крови рекомендовано пациентам, имеющим признаки сепсиса, развития синдрома системной воспалительной реакции, синдрома полиорганной недостаточности; при симптомах тяжелых инфекционных, гнойно-воспалительных процессов различной локализации; при подозрении на развитие генерализованной бактериальной инфекции; при подозрении на развитие инфекционных осложнений у пациентов в условиях хирургических и реанимационных отделений; при подозрении на присоединение вторичной бактериальной инфекции у пациентов с вирусными инфекциями, аллергическими, аутоиммунными заболеваниями; после обширных хирургических вмешательств, при остром отторжении трансплантата, при хронической сердечной недостаточности; при назначении и мониторинге специфической антибактериальной терапии [54] (УУР С; УДД 4).

Всем пациентам с целью диагностики, контроля в динамике, в т.ч. лечения, в острый период при наличии геморрагического синдрома, планировании оперативных вмешательств, при использовании антитромботических средств (антикоагулянтов) и применении плазмотерапии показано исследование коагулограммы: определение протромбинового (тромбопластинового) времени в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, исследование уровня фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, международного нормализованного отношения, анти-тромбиновой активности, анти-Ха-активности, протромбиновой активности, D-димера) [39, 42, 49, 55–57] (УУР С; УДД 5). Необходимо проведение дифференциальной диагностики с ДВС-синдромом. Снижение продуктов деградации фибрина, антитромбина III при нормальном

гаптоглобине, повышение протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени, снижение уровня фибриногена, повышение маркеров фибринообразования и активации фибринолиза, воспаления (СРБ, прокальцитонина, пресепсина), потребление тромбоцитов и факторов свертывания подтверждают ДВС-синдром. Однако дифференциальная диагностика не всегда возможна, так как ГУС тоже может осложниться ДВС-синдромом. Острое повреждение легких и/или шок чаще сопровождаются ДВС-синдромом, а для ТМА более характерна дисфункция ЦНС. Кроме того, МАГА редко встречается при ДВС-синдроме, тогда как при ТМА — практически в 100% случаев. При любой форме ГУС часто развивается АГ, тогда как при сепсисе с ДВС-синдромом имеют место вазоплегия и гипотония. Следует отметить, что если тромбоцитопения или гемолиз сохраняются после разрешения сепсиса, то необходимо продолжить диагностический поиск их причин [58].

Тромбозластографию проводят в качестве скрининга гемостаза в предоперационном периоде, перед инвазивными процедурами; для динамического контроля гемостаза при кровопотере и критических состояниях; для контроля гемостатической, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [59] (УУР С; УДД 5).

С диагностической целью пациентам с признаками ишемии миокарда рекомендуется проводить исследование уровня тропонинов I, T в крови [26, 57, 60] (УУР С; УДД 4). В большинстве случаев острый инфаркт миокарда у пациентов с аГУС развивается в отсутствие окклюзивного поражения коронарных артерий [26, 61]. Для постановки диагноза острого инфаркта миокарда необходимо подтверждение наличия острого повреждения миокарда (характерная динамика уровня тропонина I с ростом и/или падением, результат выходит за верхнюю границу нормы хотя бы в одном измерении) в сочетании с доказательством ишемии миокарда (электрокардиография (ЭКГ), эхоэлектрокардиография (ЭхоЭКГ)). Однако повышение уровня тропонина I не является специфичным только для острой ишемии миокарда с развитием инфаркта миокарда. Тропонин I может повышаться у пациентов с застойной сердечной и почечной недостаточностью, кардиомиопатией, что подчеркивает важность серийного тестирования тропонина и оценки результатов обследования в соответствующем клиническом контексте.

Рекомендуется однократное определение активности металлопротеиназы ADAMTS13 в плазме крови в острый период заболевания пациентам с ТМА для диагностики/исключения ТТП [13, 24, 39] (УУР С; УДД 5). Активность металлопротеазы оценивается до плазмотерапии. Значения активности ADAMTS13 > 10% исключают ТТП [24, 37, 42]. При STEC-ГУС/аГУС активность металлопротеазы может быть как снижена, но выше 10%, так и находиться в пределах референсного диапазона. Выраженность тромбоцитопении прямо коррелирует с показателем активности ADAMTS13, поэтому при стабильной тромбоцитопении не ниже 70 000/1 мкл активность металлопротеазы можно не определять [13, 24]. Количество тромбоцитов крови > 30 × 10<sup>9</sup>/л и концентрация креатинина > 200 мкмоль/л у пациента с ТМА практически исключает диагноз ТТП [53].

Все пациенты с подозрением на аГУС должны быть обследованы на наличие антител к CFH в образцах крови, взятых до плазмообмена или инфузии плазмы [22, 24, 42, 62] (УУР С; УДД 5). Образование анти-CFH-антител в 90% случаев связано с делецией *CFHR3/CFHR1*,

что более характерно для детей, чем для взрослых (25–50% vs 5–10%). Своевременное выявление анти-CFH-антител имеет важное значение для выбора тактики лечения, поскольку их высокой титр требует в дополнение к комплемент-блокирующей терапии назначения иммуносупрессантов. При подтверждении антительной формы аГУС требуется контроль анти-CFH-антител каждые 3–6 мес на фоне лечения в последующем до нормализации их уровня.

Пациентам с ТМА при пневмонии/менингите/сепсисе для исключения/подтверждения рпГУС рекомендовано проводить микробиологический посев крови на стерильность и микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [37, 41, 63] (УУР С; УДД 5).

Пациентам с ТМА на фоне бактериальной инфекции с поражением легких / развитием менингита, сепсиса для исключения/подтверждения рпГУС рекомендовано проведение молекулярно-биологического исследования методом ПЦР (кровь, плевральный экссудат, спинномозговая жидкость) на пневмококк [24, 37, 41] (УУР С; УДД 5). Молекулярно-генетическое исследование (ПЦР) необходимо для подтверждения диагноза при выделении пневмококков из стерильных жидкостей организма (кровь, плевральный экссудат, спинномозговая жидкость), т.е. для подтверждения инвазивной пневмококковой инфекции как причины развития рпГУС.

Также пациентам с ТМА на фоне бактериальной инфекции с поражением легких / развитием менингита, сепсиса необходимо проведение реакции латекс-агглютинации для исключения/подтверждения рпГУС [24, 31, 64] (УУР С; УДД 5). Реакция латекс-агглютинации является методом экспресс-диагностики антигенов пневмококков в крови и ликворе при подозрении на инвазивные формы пневмококковой инфекции для исключения рпГУС.

Детям школьного возраста с симптомокомплексом ТМА с целью исключения системных заболеваний показано проведение иммунологического обследования для диагностики аутоиммунных заболеваний (определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК, к нативной ДНК, к денатурированной ДНК, антинуклеарных антител к Sm-антигену, волчаночного антикоагулянта, антител к бета-2-гликопротеину в крови, антител к кардиолипину в крови) [37, 65] (УУР С; УДД 5). В первую очередь необходимо исключить СКВ и АФС. Сочетание клинико-лабораторных проявлений ТМА с наличием антифосфолипидных антител свидетельствует в пользу диагноза «катастрофический АФС» независимо от того, имеются ли у пациента или отсутствуют клинические и иммунологические признаки СКВ. Диагностика системной патологии у пациентов с ТМА необходима, поскольку выявленный спектр маркеров определяет терапевтическую тактику [37].

Пациентам с ТМА при подозрении на генетически детерминированный дефицит кобаламина С (cb1C) рекомендуется проводить исследование уровня гомоцистеина в крови, уровня витамина B<sub>12</sub> в крови и фолиевой кислоты в крови с целью установления возможной причины ТМА и оценки необходимости дальнейшего молекулярно-генетического обследования [24, 34, 37, 66–69] (УУР С; УДД 4). У пациентов с генетическими мутациями, приводящими к дефектному метаболизму кобаламина С (*MUT*, *ММАА*, *ММАВ*, *ММАСНС*, *ММАДНС*, *МСЕЕ*), на фоне генетически детерминированного дефицита кобаламина С может развиваться cb1C-ТМА. Выявление повышенного уровня гомоцистеина при нормальных уровнях витамина

B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты является вероятным признаком диагноза cb1C-ГУС [24, 34].

Гипергомоцистеинемия также может быть диагностирована при тромбофилии, обусловленной мутацией генов фолатного цикла, дефиците витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты.

Всем пациентам с ТМА младше 6 мес и пациентам независимо от возраста при подозрении на метилмалоновую ацидемию с диагностической целью рекомендуется проведение тандемной масс-спектрометрии для определения содержания пропионилкарнитина (СЗ), свободного карнитина (СО), а также количественного определения 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, 3-гидрокси-п-валериановой кислот в моче [42, 66, 67, 69] (УУР С; УДД 4).

Тандемная масс-спектрометрия — метод исследования вещества, основанный на определении отношения массы вещества к заряду ионов. Позволяет определить состав смеси органических веществ качественно и количественно. Кровь (капиллярная/венозная) собирается на стандартную карточку-фильтр. Образец высушивается 2–3 ч при комнатной температуре (нагревать и подвергать образец прямому воздействию солнечных лучей недопустимо). Диагноз метилмалоновой ацидемии необходимо заподозрить при наличии мегалобластаза, повышении концентрации гомоцистеина и снижении метионина плазмы, повышении экскреции с мочой гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Проведение молекулярно-генетического исследования необходимо для подтверждения диагноза (мутации в генах *MUT*, *ММАА*, *ММАВ*, *ММАСНС*, *ММАДНС*, *МСЕЕ*) и проведения медико-генетического консультирования [70]. Следует учитывать, что аГУС у пациентов с комбинированными нарушениями процесса реметилирования может развиваться также у детей старше 6 мес и даже у взрослых, в связи с чем данные исследования могут проводиться по клинической потребности в других возрастных категориях пациентов.

С целью оптимизации режима введения и дозировок экулизумаба пациентам с аГУС при рецидивах и отсутствии эффекта от комплемент-блокирующей терапии (экулизумаб) рекомендовано определение общей гемолитической активности комплемента (СН50) [37, 71, 72] (УУР С; УДД 5). При СН50 > 30% у пациентов, получающих экулизумаб, рекомендуется изменение интервала между инфузиями препарата или увеличение дозы препарата из-за неполной блокады комплемента [72]. До настоящего времени нет надежных биомаркеров, подтверждающих активность заболевания для диагностики аГУС, в том числе рецидива.

Однократно пациентам с тромбозом болевой легкой артерии, инфарктом миокарда, геморрагическим инсультом и тромбозами другой локализации показано исследование полиморфных вариантов генов гемостаза и ферментов фолатного цикла, проведение диагностики тромбофилии с целью назначения оптимальной терапии [15, 73–75] (УУР С; УДД 4). Могут проводиться исследования агрегации тромбоцитов, (с помощью агрегат-гемагглютинационной пробы), активности факторов V, VII, VIII, IX, X, XI; антитромбина III, протеина S, уровня протеина С, плазминогена, содержания антител к кардиолипину, фосфолипидам в крови, исследование плазминовой (фибринолитической) системы, определение полиморфизма 675 4G/5G (инсерция гуанина в позиции 675) в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) и др. в зависимости от клинической ситуации.

Всем пациентам (при наличии мочи) в остром периоде, периоде восстановленного диуреза и при купировании признаков ТМА необходимо проведение клинического анализа мочи (обнаружение гемоглобина в моче, определение белка в моче, альбумина в моче, микроскопическое исследование осадка мочи) с целью диагностики протеинурии, гематурии и гемоглобинурии [42, 73] (УУР С; УДД 5). В общем анализе мочи при любой форме ТМА может выявляться протеинурия, гематурия. Также исследование проводится в процессе динамического наблюдения, в т.ч. после трансплантации почки, частота определяется индивидуально.

Рекомендовано рассмотреть проведение исследования альбумин/креатининового соотношения пациентам в острый период STEC-ГУС, аГУС и в период ремиссии при наличии белка в разовых порциях мочи для оценки гломерулярной фильтрации (исследование проводится в утренней порции мочи) [72, 76] (УУР С; УДД 4).

Пациентам с признаками поражения ЖКТ без диареи и пациентам с диареей, гемоколитом для выявления STEC-инфекции показано определение ДНК диарогенных эшерихий (EHEC, EPEC, ETEC, EAHEC, EIEC) в образцах фекалий методом ПЦР; микробиологическое (культуральное) исследование фекалий / ректального мазка на диарогенные эшерихии с определением чувствительности к антибактериальным препаратам [49] (УУР С; УДД 5). Диарейный продром может быть при аГУС, поэтому всем пациентам показан комплекс исследований, рекомендованных при STEC-ГУС.

Также пациентам с признаками поражения ЖКТ без диареи / с диареей, пациентам с катаральным синдромом в сочетании с диареей для диагностики комбинированного вирусного состояния при аГУС необходимо проведение диагностики вирусных диарей (ротавирус, реовирус, аденовирус, астровирус, вирус Норфолк, и др.) методом ПЦР [12, 77–79] (УУР С; УДД 5). Диарея может быть проявлением в том числе вирусной инфекции, поэтому всем пациентам с подозрением на аГУС показан комплекс исследований, рекомендованных при STEC-ГУС.

Пациентам с признаками острой респираторной инфекции в продроме ТМА показана диагностика вирусных инфекций методом ПЦР, ИФА (грипп, аденовирус, вирус простого герпеса 1, 2, 6-го типов, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, энтеровирус) с диагностической целью [42, 79] (УУР С; УДД 5).

#### **Инструментальные диагностические исследования**

Рентгенография органов грудной клетки показана пациентам при развитии/подозрении на отек легких, пневмонию с целью подтверждения/исключения данных состояний [73] (УУР С; УДД 5). Наличие жалоб на одышку, боли за грудиной, в области сердца, при шумном дыхании, кашле, патологических выделениях при кашле (гнояная, кровянистая мокрота), сохраняющаяся высокая температура тела являются показаниями к проведению данного исследования. С теми же целями может проводиться компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки при необходимости (недостаточность сведений при рентгенографии органов грудной клетки, сомнительные ситуации).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показано всем пациентам с ТМА с целью скрининговой диагностики поражения полых и паренхиматозных органов и/или диагностики кишечной непроходимости и/или перфорации [73, 80, 81] (УУР С; УДД 5).

Рекомендуемый метод исследования является скрининговым у пациентов как с признаками поражения ЖКТ, так и без них. Для пациентов с ГУС характерно поражение полых (в первую очередь — толстой кишки) и паренхиматозных (печень, поджелудочная железа, селезенка) органов. При гипергидратации определяются эхопризнаки свободной жидкости в брюшной полости (гидроперитонеум).

Всем пациентам с ГУС рекомендуется проведение ультразвукового исследования почек с дуплексной доплерографией, мочевого пузыря с целью диагностики патологических изменений, контроля в динамике, в т.ч. лечения [73] (УУР С; УДД 5). Ультразвуковое исследование почек позволяет установить их размеры, положение, особенности строения и другие параметры. Доплерографическое исследование оценивает состояние ренального кровотока.

Рекомендуется проводить регистрацию ЭКГ всем пациентам в острый период ТМА для регистрации электрической активности сердечной мышцы, диагностики нарушений сердечного ритма, выявления ишемии, гипертрофии желудочков, изменений метаболического характера (гиперкалиемия) [26, 73] (УУР С; УДД 5).

Также всем пациентам показано проведение ЭхоКГ для оценки структуры, размеров и состояния сердечной мышцы, клапанов и сосудов (аорта, коронарные сосуды), глобальной сократимости миокарда [26] (УУР С; УДД 5). При любой форме ГУС могут быть выявлены признаки объемной перегрузки (гидроперикард), АГ и специфических поражений, обусловленных тромбозами мелких и интрамиокардиальных сосудов при ТМА. Пациенты с аГУС, имеющие мутации *CFH/CFB/C3*, анти-*CFH*-антитела, подвержены риску развития сердечно-сосудистых осложнений [61, 26].

Всем пациентам с ТМА для диагностики пурчеро-подобной ретинопатии, а также при наличии АГ и признаков поражения ЦНС показана фундоскопия [65, 66] (УУР С; УДД 5). При ТМА может развиваться одностороннее или билатеральное повреждение органа зрения с отеком диска зрительного нерва, интравитреальными кровоизлияниями, мягкими ватообразными экссудатами, макулярным отеком [28]. Проводится также при рецидиве аГУС.

Рекомендуется проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с ангиорежимом (без контрастирования) или КТ головного мозга (с внутривенным контрастированием) всем пациентам с признаками поражения ЦНС при любой форме ТМА с целью оценки степени изменений в структуре мозга, состояния и проходимости сосудов головного мозга [73, 82, 83] (УУР С; УДД 5). МРТ — более чувствительный метод для визуализации ишемических очагов при ТМА. МРТ головного мозга с ангиографическим режимом позволяет не только оценить состояние кровеносных сосудов, но и дать характеристику току крови в динамике у пациентов с эндотелиальной дисфункцией на фоне ТМА. Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией. Следует избегать применения йодсодержащих контрастных веществ при нарушении функции почек, при необходимости проводится наркоз.

Детям с поражением ЦНС при ТМА с целью ранней диагностики отклонений электрической активности головного мозга и профилактики последующих осложнений рекомендовано проведение электроэнцефалографии [84] (УУР С; УДД 4).

Всем пациентам с подозрением на ГУС и с установленным диагнозом ГУС в процессе терапии с целью



диагностики нарушений кислотно-основного состояния показано исследование уровня водородных ионов (рН) крови [42, 73] (УУР С; УДД 5).

#### Иные диагностические исследования

Цитологическое исследование пунктата (аспирата) костного мозга показано пациентам с трехростковой панцитопенией, лейкомоидной реакцией, косвенными признаками гемофагоцитарного синдрома для диагностики болезней кроветворной системы [85, 86] (УУР С; УДД 5).

При подозрении на аГУС и подготовке к трансплантации при любой форме ТМА, приведшей к ХБП 5, рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (NGS) и секвенирования по Сэнгеру для идентификации генетических мутаций, ассоциированных с аГУС (*CFH*, *MCP*, *CFI*, *C3*, *CFB*, *THBD*, *CFHR1*, *CFHR3*, *CFHR5*). Для выявления делеций или дупликаций проводится мультиплексная лигирование-зависимая амплификация зонда (MLPA) [37] (УУР С; УДД 5). При выявлении методом NGS генотипа, свидетельствующего в пользу постановки диагноза, рекомендуется подтверждение генотипа максимально точным методом. К таким методам, признанным во всем мире, относится секвенирование по Сэнгеру, т.е. побуквенное чтение заданного участка ДНК длиной 500–1000 нуклеотидов. У пациентов с аГУС для постановки диагноза и принятия решения о тактике лечения идентификация мутаций факторов комплемента не требуется. Генетическое исследование необходимо для определения прогноза и длительности комплемент-блокирующей терапии (экулизумаб). Следует помнить, что мутации генов регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента выявляются не у всех пациентов с аГУС. Однако отрицательный результат генетического скрининга у пациента с ТМА не исключает наличия аГУС. В настоящее время рекомендуется проведение генетического анализа даже при наличии антител к *CFH*. Если мутация идентифицируется у пациента с антителами к *CFH*, решение о дальнейшем лечении должно приниматься индивидуально в каждом случае в зависимости от титра антител и функциональных последствий мутации. Кроме того, исследование необходимо провести всем пациентам, нуждающимся в трансплантации почки, независимо от формы ТМА; перед отменой терапии экулизумабом и для диагностики редких форм ТМА (*ADAMTS13*, *DGKE*, *INF2*, *PLG*, *MUT*, *ММАА*, *ММАВ*, *ММАСНС*, *ММАДНС*, *МСЕЕ*). В случаях, если причина ТМА не установлена, рекомендуется секвенирование всего экзона для персонализированного лечения [22]. База данных вариантов генов доступна по ссылке: <http://www.complement-db.org/home.php>.

С целью подтверждения диагноза ТМА в сомнительных и неясных ситуациях рекомендовано рассмотреть проведение нефробиопсии (биопсия почки, биопсия почки под контролем ультразвукового исследования) [73] (УУР С; УДД 5). Биопсия почки не является обязательной для диагностики той или иной формы ТМА. При проведении нефробиопсии у пациентов с ТМА существует высокий риск кровотечения из-за наличия АГ, тромбоцитопении и уремии. Однако биопсия почки может подтвердить диагноз ТМА в сомнительных и неясных ситуациях: сомнений в диагнозе ГУС, массивной протеинурии у пациентов с анемией и тромбоцитопенией, отсутствия полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении), купирования гематологических проявлений ТМА на фоне сохраняющегося снижения

функций почек, подозрения на вторичные формы ТМА, неэффективности экулизумаба.

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Необходимо проводить дифференциальную диагностику аГУС с заболеваниями, имеющими сходную симптоматику, с целью установления точного диагноза и выбора оптимальной тактики терапии [73] (УУР С; УДД 5):

- STEC-ГУС;
- ТТП;
- пневмококк-ассоциированный ГУС;
- мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2;
- гемолитические анемии;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- мегалобластная анемия;
- синдром Эванса;
- гемобластоз;
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- острый тубулоинтерстициальный нефрит;
- вторичные формы ТМА (СКВ, АФС, системная склеродермия, злокачественная гипертензия, лекарственно-ассоциированная ТМА и др.);
- редкие формы ГУС (*DGKE*, *cbIC*-ГУС);
- сепсис.

В случае развития ТМА при наличии симптомов со стороны ЖКТ вначале показан скрининг на STEC-ГУС, далее рекомендовано верифицировать STEC-ГУС после исключения ТТП и «отсутствия подозрения на аГУС». Диагноз STEC-ГУС не может быть исключен только на основании отрицательных результатов инфекционного поиска. Рекомендовано считать отрицательный результат скрининга на STEC-ГУС достоверным только в случае, если анализ собран до начала антибактериальной терапии. В случаях проведения антибактериальной терапии частота выделения из стула ДНК *EHEC* методом ПЦР существенно выше в первые 6 дней диареи. Течение с поражением других органов и систем, помимо почек, во многом определяет исход и прогноз [15, 27, 87, 88]. Для STEC-ГУС не является характерным «волнообразное» (повторные эпизоды гемолитика и потребления тромбоцитов) и рецидивирующее течение ТМА [2, 4, 5, 8–10, 12].

Исходя из определения аГУС, для постановки его диагноза у ребенка должны быть исключены прочие причины развития ТМА, в первую очередь — STEC-ГУС. В ряде случаев в дебюте аГУС также отмечаются диарея или поражение дыхательных путей, поэтому необходимо своевременное исключение STEC-инфекции, равно как и инфекции *Streptococcus pneumoniae* [13, 20, 22, 24, 37]. Кроме этого, следует исключить системную патологию, мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, инфекции (ВИЧ, H1N1), предшествующую злокачественную АГ, HELLP-синдром у рожениц, прием лекарств (циклоспорин, такролимус и др.), метилмалоновую ацидемию и т.д. как возможные причины ТМА.

Для исключения ТТП необходимо исследование активности *ADAMTS13* — естественного регулятора микротромбообразования, ответственного за инактивацию фактора фон Виллебранда у всех пациентов с картиной ТМА, выраженный дефицит которого (*ADAMTS13* < 10% от нормы) приводит к развитию ТТП. При STEC-ГУС, аГУС и других ТМА активность *ADAMTS13* может быть снижена, однако ее показатель всегда превышает 10%. Клинически ТТП и ГУС имеют много сходного. ТТП следует подозревать у пациентов с тяжелой стойкой

тромбоцитопенией (< 30000/мкл) и легкой формой ОПП или без нее [22, 24]. Однако тяжелая ОПП встречается у 10–12% пациентов с идиопатической ТТП [89]. У детей ТТП может носить как врожденный характер вследствие дефицита ADAMTS13, так и приобретенный — в результате выработки анти-ADAMTS13-антител. Врожденная ТТП (синдром Апшоу – Шульмана) имеет различный фенотип и может проявляться у новорожденных с МАГА и желтухой или у детей с необъяснимой тромбоцитопенией. Данная форма ТТП характеризуется активностью ADAMTS13 < 5%, отсутствием антител к ADAMTS13 и гомозиготной/гетерозиготной мутацией в ADAMTS13 [90]. Для ТТП характерно превалирование неврологической симптоматики при умеренном нарушении функции почек [4, 10, 11, 22, 23].

Необходимо исследование уровня анти-CFH-антител, которые повышаются при антитело-опосредованной форме аГУС [22, 24]. «Аутоиммунная» форма аГУС в основном встречается у детей в возрасте от 5 до 15 лет. Действие анти-CFH-антител, как и мутаций CFH, приводит к избыточной активации альтернативного пути комплемента. Выработка антител к CFH связана с дефицитом CFH-связанных белков 1 и 3 (CFHR1, CFHR3). Установлено, что у 90% больных с антительной формой ГУС определяется гомозиготная делеция в генах CFHR1-3. Если возраст ребенка на момент дебюта заболевания < 3 лет или проводился плазмообмен перед скринингом, только обнаружение делеции помогает подтвердить опосредованное антителами заболевание у пациентов с низкими титрами аутоантител к CFH. Учитывая терапевтическое значение, необходимо проводить скрининг антител к CFH у всех пациентов с аГУС.

Поскольку многие мутации скорее ведут к нарушению функции белков системы комплемента, нежели к изменению их плазматической концентрации, уровень CFH, CFI, C3 и CFB может оставаться нормальным даже при наличии мутаций. Сам же молекулярно-генетический анализ требует значительного времени, и получение его результатов в острой фазе заболевания практически нереально. Поэтому для диагностики аГУС и назначения лечения генетическое исследование значения не имеет. Вместе с тем генетический скрининг необходим в процессе наблюдения за пациентами для определения стратегии их долгосрочной терапии [22, 36, 37, 62].

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2, является критической формой COVID-19. При данном синдроме развивается вирус-индуцированный вторичный гемофагоцитарный синдром (цитокиновый шторм), проявляющийся неконтролируемой активацией иммунной системы с высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемоаттрактивный протеин 1) и маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин), что может приводить к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и стать причиной гибели пациента. Мультисистемный воспалительный синдром нередко развивается в поздние сроки болезни. Положительный ПЦР на SARS-CoV-2 определяется не у всех пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, однако почти у всех можно выявить антитела к возбудителю COVID-19. Основными клиническими проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома у детей являются персистирующая лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем — системы крови, сердечно-

сосудистой и нервной систем, ЖКТ, почек, кожи. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при болезни COVID-19 ТМА, связанная с нарушением регуляции комплемента, является одним из важных патофизиологических механизмов в дополнение к тромбоцитопению или как его часть [91–93]. В совокупности коагулопатия, связанная с COVID-19, по-видимому, представляет собой сложный патологический процесс, вызванный каскадом тромбовоспаления, эндотелиального повреждения и активацией комплемента, что приводит к ТМА.

Алгоритмы ведения пациентов с ГУС/аГУС представлены на рис. 1 и 2.

## ЛЕЧЕНИЕ

Целью терапии любой формы ГУС является купирование клинико-лабораторных проявлений ТМА, сохранение и улучшение функции пораженных органов, предотвращение развития ХБП 5, избавление от потребности в диализных методах лечения, недопущение поражения других внутренних органов, кроме почек, улучшение качества жизни пациентов, а также обеспечение их лучшей выживаемости.

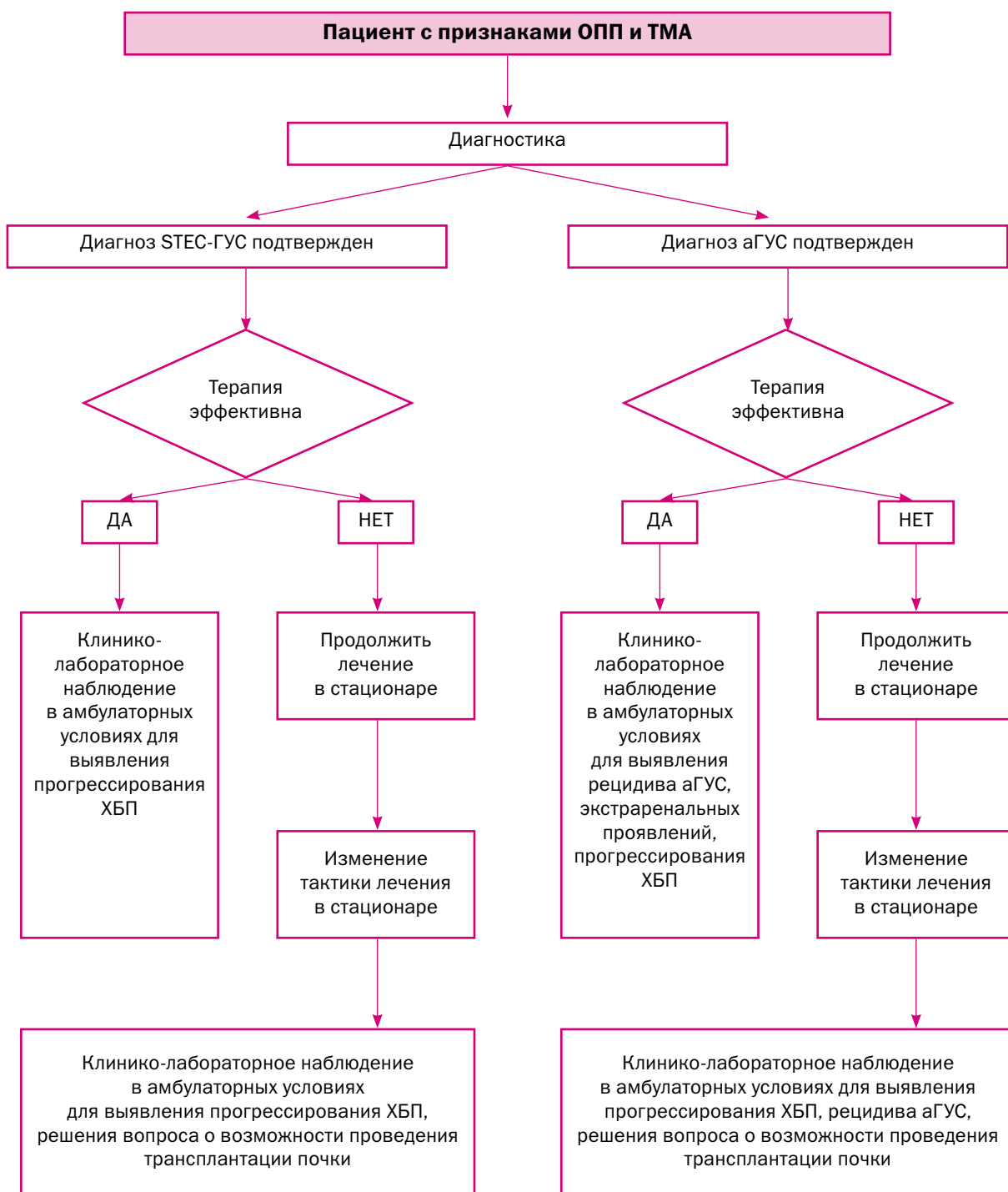
### Консервативное лечение

Всем пациентам с признаками ТМА показана госпитализация в многопрофильные стационары с отделением реанимации и интенсивной терапии с целью оказания оптимальной медицинской помощи [37, 94] (УУР С; УДД 5). Госпитализация в подобные стационары обусловлена необходимостью применения диализных методов лечения (гемодиализ (ГД), постоянный вено-венозный гемодиализ (ПВВГД) / постоянная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ), перитонеальный диализ (ПД), искусственная вентиляция легких (ИВЛ)). Пациенты с аГУС/ТМА нуждаются в коррекции волевых расстройств, анемии, нутритивного статуса (вплоть до парентерального питания), АГ, электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния, гипоксии и энцефалопатии, судорожного синдрома. Предпочтение следует отдавать диализу (ГД), особенно при наличии выраженной гиперкалиемии и метаболического ацидоза, коррекция которых введением препаратов, содержащих натрия гидрокарбонат, и декстрозы может усугубить гипергидратацию [95].

Кроме того, рекомендовано обязательное проведение расчета жидкости с ее ограничением при гипергидратации и, наоборот, с компенсацией потерь со стулом, рвотой при сохраненном диурезе, так как дегидратация может усугубить ишемическое повреждение почек и других органов [2, 96] (УУР С; УДД 5).

Всем детям с подтвержденным диагнозом аГУС показано назначение терапии экулизумабом. Режим дозирования экулизумаба для детей и кратность его введения определяется массой тела ребенка (табл. 1).

Терапевтический подход к аГУС был радикально усовершенствован с открытием и внедрением в клиническую практику экулизумаба, гуманизированного моноклонального антитела к С5-фракции терминальной стадии каскада комплемента. Экулизумаб предотвращает расщепление С5, ведущее к образованию провоспалительного С5а и протромботического С5b-9 компонентов, тем самым устраняя их патогенное действие. В опубликованных результатах контролируемых исследований продемонстрирована высокая эффективность экулизумаба в виде быстрой ликвидации активности гемолиза (в среднем за 7–14 дней) и признаков активной ТМА у 88% пациентов с продолжительностью



**Рис. 1.** Алгоритм ведения пациента с типичным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС) / атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

**Fig. 1.** Management algorithm for the patient with typical hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) / atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)

**Таблица 1.** Режим дозирования экулизумаба у детей с аГУС [37, 42, 97–100] (УУР В; УДД 2)

**Table 1.** Eculizumab dosing regimen in children with aHUS [37, 42, 97–100] (GoR B; LoE 2)

Масса тела пациента, кг	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥ 40	900 мг 1 раз/нед × 4	1200 мг на 5-й нед; затем 1200 мг каждые 2 нед
30–< 40	600 мг 1 раз/нед × 2	900 мг на 3-й нед; затем 900 мг каждые 2 нед
20–< 30	600 мг 1 раз/нед × 2	600 мг на 3-й нед; затем 600 мг каждые 2 нед
10–< 20	600 мг 1 раз/нед × 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 2 нед
5–< 10	300 мг 1 раз/нед × 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 3 нед

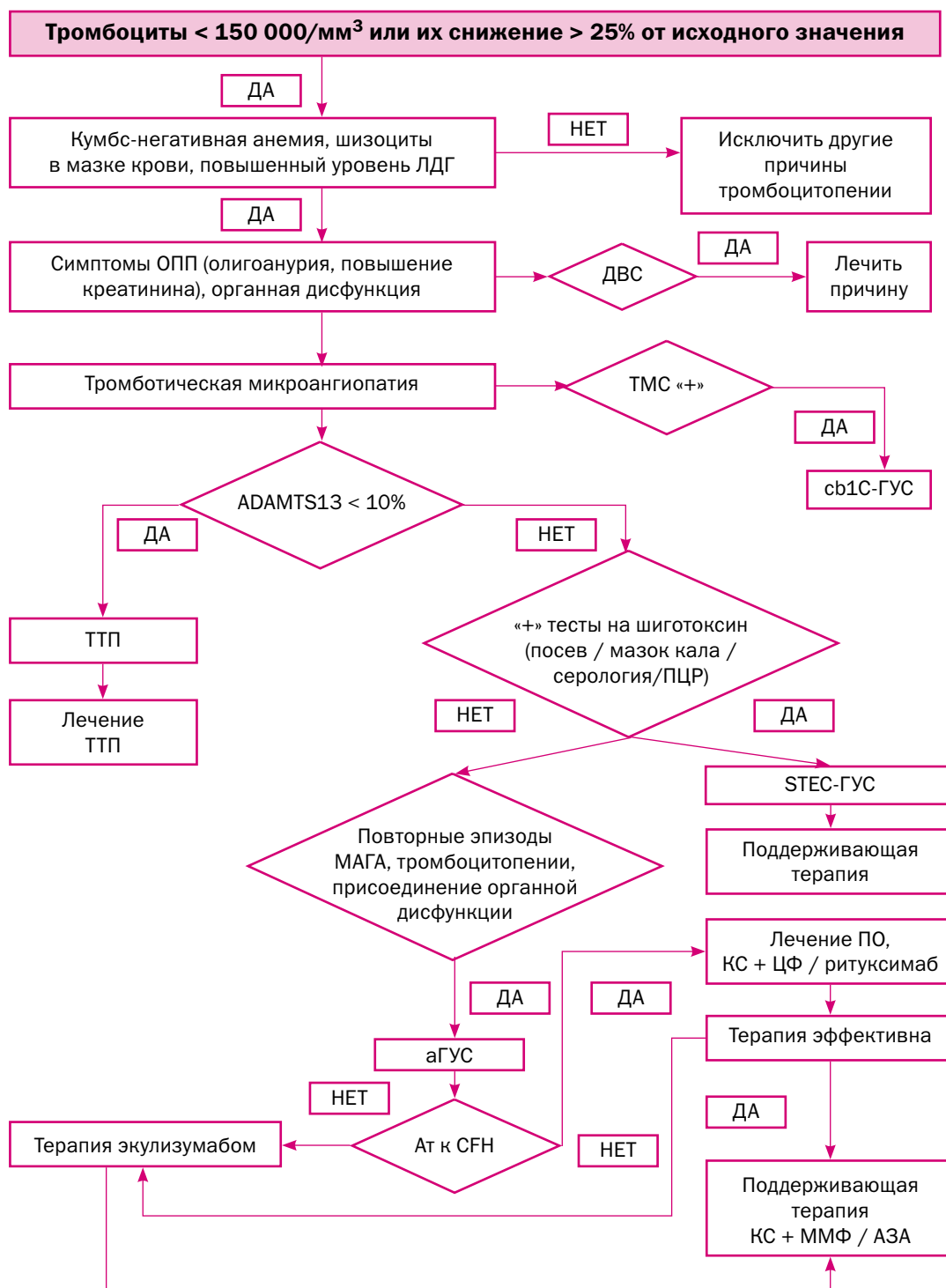


Рис. 2. Алгоритмы диагностики аГУС у детей

Fig. 2. Diagnostic algorithms of aHUS in children

гематологической ремиссии на протяжении всего курса лечения у большинства больных. Отмечено повышение СКФ в среднем на 32 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> от исходной с наибольшей выраженностью при раннем начале лечения. У детей повышение СКФ было более выраженным (64 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В ряде случаев наблюдали медленное улучшение почечной функции на протяжении 2 лет. Большинство пациентов избавились от потребности в диализе [12, 15, 16]. Примечательно, что подобный эффект наблюдался независимо от наличия или отсутствия мутаций в генах комплемента. При сравнении групп пациентов, получавших и не получавших экулизумаб, отмечена достоверная разница в проценте достигших

терминальной стадии ХБП к году наблюдения (25 и 63% соответственно) [98, 99]. По данным > 5 лет наблюдения за пациентами с аГУС, применение экулизумаба снижает частоту рецидивов ТМА в 13,7 раза в сравнении с периодом отсутствия лечения [101].

По возможности лечение экулизумабом должно быть начато в течение 24–48 ч от манифестации аГУС или поступления в клинику [1]. Препарат растворяется в 0,9%-ном растворе натрия хлорида, 0,45%-ном растворе натрия хлорида или 5%-ном растворе декстрозы (препарат не выпускается в готовой форме на территории Российской Федерации, готовится в производственных аптеках). Необходимый объем разведенного экулизума-



ба до конечной концентрации 5 мг/мл рассчитывается из объема 60 мл раствора на каждые 300 мг препарата. Целями терапии экулизумабом являются предотвращение летального исхода при своевременном начале терапии, достижение и поддержание гематологической ремиссии, отсутствие потребности в плазмотерапии, улучшение / поддержание / продолжение улучшения функции почек, в ряде случаев снятие вопроса о проведении трансплантации, улучшение качества жизни. При длительном применении экулизумаб предотвращает рецидивы острой комплемент-опосредованной ТМА [102].

Введение осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый), которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ» (2019) с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно распоряжению Правительства Российской Федерации от 31.12.2018 № 3053-р «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг».

При аГУС, опосредованном анти-CFH-антителами, рекомендовано рассмотреть комбинированное использование плазмообмена с иммуносупрессивной терапией [11, 24, 103–107] (УУР С; УДД 4). Описаны положительные результаты в отношении гематологических изменений и показателей функции почек на фоне сочетанного применения плазмотерапии с пульсовым внутривенным введением циклофосфида [107], глюкокортикоидов и ритуксимаба. Положительная клиническая динамика сопровождалась снижением титра антител к CFH. Комбинированное сочетание плазмотерапии с иммуносупрессантами может уменьшить риск смерти или достижения ХБП 4 в течение первого года с 59 до 24%. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия кортикостероидами системного действия, азатиоприном или микофенолата мофетиллом [106, 107] в дальнейшем уменьшала однолетний риск рецидива этой формы аГУС с 21 до 8% [24, 107].

При терапии аГУС, опосредованного анти-CFH-антителами, не рекомендуются трансфузии СЗП в качестве замены плазмообмена. Титры антител тщательно контролируются между 7–28 днями лечения, а затем каждые 3–6 мес. Рецидивы аГУС, опосредованного анти-CFH-антителами, возникают после интеркуррентных заболеваний в первые 2 года [24, 104].

Экулизумаб рассматривается в качестве первой линии терапии при аГУС и аГУС, опосредованном анти-CFH-антителами, в случае тяжелого течения заболе-

вания с экстраренальными проявлениями, в качестве альтернативного лечения при рефрактерности плазмотерапии и иммуносупрессивной терапии [100, 103, 108, 109] (УУР В; УДД 2). Длительность терапии экулизумабом составляет 6–12 мес с последующей отменой и переводом на иммуносупрессивную терапию (микофенолата мофетиллом) под ежеквартальным контролем уровня анти-CFH-антител в течение 12–24 мес [24, 106].

Лечение экулизумабом не влияет на выработку анти-CFH-антител. Повышенный их титр в течение первых 12–24 мес связан с повышенным риском рецидива [106], поэтому может потребоваться иммуносупрессия. Отмена иммуносупрессивной терапии возможна при нормализации уровня анти-CFH-антител или их отсутствии.

В случае проведения плазмотерапии на фоне лечения экулизумабом показано введение дополнительной дозы препарата [110]. Дополнительное введение препарата необходимо из-за изменения метаболизма экулизумаба при проведении плазмотерапии (табл. 2) [100].

Не следует прерывать комплемент-блокирующую терапию во время интеркуррентного заболевания, не вызванного инкапсулированными бактериями, из-за высокого риска рецидива аГУС [111].

Рекомендовано рассмотреть экулизумаб как единственное средство лечения при аГУС, опосредованном анти-CFH-антителами при:

- противопоказаниях к иммуносупрессивной терапии и отсутствии эффекта от нее;
- невозможности проведения и неэффективности плазмообменов;
- антительном аГУС, ассоциированном с сопутствующими мутациями белков-регуляторов комплемента [103, 106] (УУР С; УДД 5).

Всем пациентам с аГУС необходимо проводить вакцинацию против инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* (преимущественно вакциной для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, конъюгированной) а также против *Haemophilus influenzae* type *b* (вакцина гемофильная тип *b* конъюгированная) и *Streptococcus pneumoniae* (вакцина для профилактики пневмококковых инфекций) за 2 нед до первого введения экулизумаба или при стабилизации состояния на фоне проведения комплемент-блокирующей терапии для профилактики заболеваний, вызванных данными патогенами [20, 37, 112, 113] (УУР С; УДД 5). С учетом единичных сообщений о риске развития менингококкового менингита на фоне применения экулизумаба рекомендуется предварительная вакцинация, так как при блокаде С5 компонента комплемента препаратом экулизумаб нарушается иммунный ответ на инкапсулированные бактерии (менингококк, гемофильная палочка типа *b*, пневмококк). Механизм действия экулизумаба влечет за собой повышение риска развития менингококковой инфекции, что требует про-

**Таблица 2.** Введение дополнительной дозы экулизумаба в случае проведения плазмотерапии

**Table 2.** Administration of eculizumab additional dose in case of plasmotherapy

Вид плазменной процедуры	Предыдущая доза экулизумаба	Дополнительная доза экулизумаба после каждой плазменной процедуры	Время введения дополнительной дозы экулизумаба
Плазмаферез (ПА) или плазмообмен (ПО)	300 мг	300 мг на каждый ПА/ПО	В течение 60 мин после каждого ПА/ПО
	≥ 600 мг	600 мг на каждый ПА/ПО	
Трансфузии СЗП	≥ 300 мг	300 мг на каждую единицу СЗП	За 60 мин до вливания каждой единицы СЗП

ведения вакцинации пациентов с аГУС преимущественно до начала терапии экулизумабом или после ее инициации при стабилизации состояния пациента. Пациентам в критическом состоянии терапия экулизумабом начинается по жизненным показаниям на фоне профилактической антибактериальной терапии. Отсутствие вакцинации не должно отодвигать сроки начала терапии [114].

Пациентам с аГУС, имеющим показания к срочному началу лечения экулизумабом, которое исключает возможность предшествующей вакцинации, с целью предотвращения менингококковой инфекции рекомендуется проводить антибиотикопрофилактику препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер [20, 49, 115–121] (УУР С; УДД 5). Обычно назначаются препараты следующих групп: пенициллины широкого спектра действия, пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам, другие бета-лактамы антибактериальные препараты. Профилактическое введение противомикробного средства системного действия необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2 нед в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии экулизумаба. В случаях невозможности вакцинации к моменту начала лечения антибиотикопрофилактика может быть продлена на срок до нескольких месяцев в зависимости от времени вакцинации. В ряде случаев антибиотики могут назначаться даже своевременно вакцинированным пациентам. Показания к их применению определяет лечащий врач. Необходимость профилактического назначения антибиотиков пациентам с аГУС обусловлена отсутствием зарегистрированной на территории РФ вакцины против серотипа *B N. meningitidis*, в связи с чем проведение вакцинации не исключает полностью развития менингита [20].

Терапию экулизумабом рекомендовано продолжать пожизненно или рассмотреть возможность в ряде случаев отменить через 2 года от начала лечения с последующей оценкой активности заболевания с целью проведения необходимой и достаточной терапии [42, 113, 122] (УУР С; УДД 5). Вопрос об оптимальной продолжительности лечения экулизумабом окончательно не решен, риск развития рецидива аГУС определяется типом мутации. Продемонстрировано, что при отмене препарата через 2 года рецидивы аГУС чаще возникают у пациентов с мутациями в генах *CFH*, *C3*, *THBD*; не рецидивируют пациенты, имеющие мутацию в гене *MCP* и пациенты с анти-CFH-антителами. Поэтому отмена препарата в ряде случаев возможна после оценки степени риска рецидива аГУС. Прекращение лечения экулизумабом приводит к рецидивам у 60–72% пациентов с мутациями в гене *CFH*, у 43% — с мутациями *C3*, 37–50% с мутациями в гене *MCP* и ≈ 10% без выявленных дефектов [108]. Оптимальной стратегии мониторинга активности комплемента и развития аГУС, особенно субклинической его формы в отсутствие выраженных симптомов, на данный момент не существует. Прекращение терапии экулизумабом потенциально подвергает пациента риску прогрессирования заболевания и развития нового эпизода ТМА, непредсказуемого по тяжести и времени возникновения, а также риску не получить описанные клинические преимущества продолжительной терапии (например, улучшения почечной функции, которое у некоторых пациентов происходит в течение 2 и более лет). Дети относятся к группе высокого риска, у них часто встречаются комплемент-активирующие состояния (например, инфекции или вакцинация). Отмену терапии экулизумабом можно рассматривать только при отсутствии активности забо-

левания и низком риске рецидива, на индивидуальной основе. Риск развития рецидива аГУС зависит от типа мутации. К категории низкого риска относятся пациенты с изолированной мутацией в гене *MCP*; пациенты с анти-CFH-антителами, в ходе наблюдения имевшие отрицательные результаты анализов на данные антитела в течение длительного времени. К категории средневысокого риска относятся пациенты, имеющие изолированную мутацию в гене *CFI*; пациенты с постоянно низким уровнем анти-CFH-антител; пациенты без идентифицированных мутаций в генах системы комплемента. К категории высокого риска относятся пациенты с рецидивами аГУС в анамнезе; пациенты, имеющие родственников с рецидивирующим течением аГУС; пациенты с мутациями в генах *CFH*, *CFB* и *C3*. Для решения вопроса отмены терапии необходимо принимать во внимание тяжесть заболевания, продолжительность периода нормализации/стабилизации функции органов, семейный анамнез, результаты генетического анализа, наличие комплемент-активирующих состояний, комплаентность пациента, возможность быстрого рестарта терапии экулизумабом [102, 123].

Не рекомендуется отмена экулизумаба после достижения ремиссии комплемент-опосредованной ТМА пациентам, у которых при генетическом исследовании идентифицированы мутации генов факторов комплемента *CFH*, *CFB*, *C3*, *THBD*, с целью предотвращения рецидива симптомов [22, 49, 113, 124, 125] (УУР С; УДД 5). Длительность терапии экулизумабом определяется генетическим профилем пациента. Проведенные в настоящее время исследования продемонстрировали, что отмена препарата возможна, хотя примерно у 30% пациентов после прекращения терапии развивается рецидив ТМА, причем чаще у имеющих мутации, ассоциированные с развитием аГУС [111]. Следует отметить, что в настоящее время рекомендации по пожизненной длительности терапии экулизумабом не могут считаться окончательными, продолжается изучение данного вопроса.

В случаях отмены экулизумаба проводится мониторинг клинического анализа мочи, клинического анализа крови, исследование уровня креатинина в крови, соотношения белок/креатинин в моче и определение активности ЛДГ в крови в течение не менее 12 нед с целью своевременной диагностики возможного рецидива аГУС и возобновления комплемент-блокирующей терапии [22, 98] (УУР С; УДД 4). Установлено, что рецидивы аГУС чаще всего наблюдаются в течение первых 3 мес после отмены экулизумаба. В этот период пациенты нуждаются в тщательном наблюдении и контроле основных лабораторных критериев ТМА с целью диагностики рецидива и раннего рестарта комплемент-блокирующей терапии. Лабораторные исследования выполняются через 2 нед после последнего применения экулизумаба, затем — еженедельно в течение 1 мес, каждые 2 нед в течение 2 мес, ежемесячно в течение 3 мес, далее — каждые 3 мес. Пациентам в амбулаторных условиях также рекомендуется контроль артериального давления, протеинурии по тест-полоскам. Дополнительные лабораторные исследования могут быть выполнены в случае острого заболевания, хирургического вмешательства [126, 127].

У пациентов с аГУС необходимо выявить возможные триггеры заболевания и назначить лечение, направленное на их подавление [39] (УУР С; УДД 5). Особое значение имеет своевременная диагностика инфекций, наиболее часто предшествующих аГУС, и следующая за ней адекватная антибактериальная терапия.

С целью коррекции анемии пациентам с аГУС, имеющим тяжелую МАГА (гемоглобин менее 70 г/л), следует применять трансфузии эритроцитарной взвеси / средства, стимулирующие эритропоэз [39, 128] (УУР С, УДД 5). При остром эпизоде аГУС следует применять трансфузии эритроцитарной взвеси из расчета 10–15 мл/кг. Переливание эритроцитарной взвеси показано при развитии гемической гипоксии независимо от уровня гемоглобина. С целью профилактики иммунных реакций, осложнений после трансфузии эритроцитарной взвеси (аллоиммунизация антигенами лейкоцитов, гипертермическая негемолитическая реакция, реакция «трансплантат против хозяина», острое трансфузионно обусловленное повреждение легких) предпочтение отдается лейкоредуцированной эритроцитарной взвеси (эритроциты, обедненные лейкоцитами). При трансфузии иногруппной крови, гиперкалиемии, аллергических реакциях предпочтение отдается отмытым эритроцитам. При сохраняющейся анемии, не связанной с гемолизом, у пациентов с аГУС следует применять средства, стимулирующие эритропоэз короткого действия, кратность использования которых определяется уровнем гемоглобина.

Не рекомендуется проведение трансфузий тромбоцитного концентрата у пациентов с аГУС, не имеющих геморрагических осложнений, с целью коррекции тромбоцитопении [39, 128] (УУР С, УДД 5). Трансфузии тромбоцитного концентрата могут усилить проявления ТМА у детей с аГУС, поскольку провоцируют новые эпизоды микротромбообразования с дальнейшим потреблением тромбоцитов. Трансфузия тромбоцитного концентрата показана лишь при развитии кровотечения или при использовании инвазивных диагностических процедур / оперативных вмешательств (установление центрального или перитонеального катетера, абдоминальные хирургические вмешательства) с высоким риском кровоточивости.

Всем пациентам с ОПП на фоне аГУС необходимо решить вопрос о целесообразности проведения ЗПТ [95, 129] (УУР С; УДД 5). При определении показаний к ЗПТ следует учитывать общеклинические показатели и признаки развития органического ОПП, о чем свидетельствует отсутствие отклика на петлевые диуретики в условиях нормо- или гиперволемии. Повторная стимуляция диуреза противопоказана, поскольку ее продолжение только усугубляет почечное повреждение. Абсолютным показанием к началу ЗПТ при аГУС является ОПП в стадии недостаточности. Если при анурии не остается выбора при решении вопроса о необходимости ЗПТ, то при олигурии на первый план выходят общеклинические показания: гипергидратация с отеком легкого и/или дыхательной недостаточностью; метаболические расстройства: гиперкалиемия (выше 7 ммоль/л), ацидоз (BE (base excess) < -12 ммоль/л), азотемия (прирост креатинина более 50–70 мкмоль/л/24 ч); уремическая энцефалопатия; неконтролируемая АГ; потребность в обеспечении адекватного питания ребенка при длительной олигурии.

При развитии диализ-зависимого ОПП у пациентов с аГУС рекомендовано определить показания к выбору вида ЗПТ (ПД, ГД, ПВВГДФ) [95] (УУР С; УДД 5). При выборе модальности диализа учитываются тяжесть клинического состояния, степень метаболических нарушений, наличие противопоказаний к определенному методу диализа, а также возраст, рост, масса тела ребенка и доступность видов ЗПТ в конкретном лечебном учреждении. Показаниями к перитонеальному диализу являются

«изолированное ОПП», выраженные неврологические нарушения, наличие или высокий риск геморрагических осложнений, выраженная недостаточность кровообращения, невозможность выполнения сосудистого доступа. У маленьких детей поверхность брюшины относительно поверхности тела больше, чем у взрослых, что обеспечивает высокую эффективность процедуры и делает ПД первоочередным методом выбора ЗПТ у детей раннего возраста. В качестве стартового метода ЗПТ ПВВГДФ используется в случаях выраженной гипергидратации с отеком легких, отека мозга, гиперазотемии, декомпенсированного метаболического ацидоза, крайне тяжелого состояния больного, нестабильной гемодинамики, противопоказаний к проведению ПД. ГД методом выбора является при лечении больного с сохранной гемодинамикой, выраженной азотемией и гипергидратацией, противопоказаний к другим методам ЗПТ.

При наличии АГ у пациентов с аГУС рекомендовано применение антигипертензивных средств [130] (УУР С, УДД 4). АГ у детей — стойкое повышение артериального давления выше 95-го перцентиля для данного пола, возраста и роста. АГ может быть причиной синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES-синдром) [131]. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) противопоказано при рСКФ  $\leq 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Необходимо рассмотреть проведение нефропротективной терапии с использованием иАПФ/БРА (блокаторов рецепторов ангиотензина II) после разрешения острого эпизода аГУС [132–134] (УУР С; УДД 5). Лечение иАПФ/БРА помогает снизить прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии почечной недостаточности, одновременно контролируя уровень артериального давления.

Следует помнить о необходимости корректировать изменения дозы и кратности введения препаратов лекарственных средств, элиминируемых с мочой в анурической стадии ОПП при аГУС, а также коррекции дозы тех лекарств, которые способны проникать через мембрану диализатора при диализной терапии в связи с тем, что может изменяться фармакокинетика ряда лекарственных препаратов [135–138] (УУР С; УДД 5).

### Хирургическое лечение

Трансплантация почки рекомендована как вид ЗПТ у пациентов с ХБП 5 в исходе аГУС [46]. Трансплантация почки может выполняться пациентам с аГУС, достигшим ХБП 5, не имеющим клинических проявлений экстрауретеральной ТМА, не ранее чем через 12 мес после начала диализа (ГД и др.) (УУР С; УДД 4). Риск возврата аГУС сразу после трансплантации чрезвычайно высок у пациентов с мутациями *CFH* ( $\approx 80\%$ ), *CFI* и *C3* ( $> 50\%$ ).

Трансплантация проведена всего 3 пациентам с мутацией *CFB*, все потеряли почки в результате возвратного аГУС. Поскольку трансплантированная почка не содержит мутированного МСР-белка, вероятность возврата аГУС при этих мутациях очень мала. Потеря трансплантата при возврате аГУС происходит у большинства пациентов менее чем через 1 год. Лишь у единичных пациентов удалось предотвратить возвратный аГУС путем проведения сеансов ЗПТ до операции и в посттрансплантационном периоде.

Более оптимистичные перспективы связаны с использованием экулизумаба в до- и послеоперационном периоде трансплантации. Имеются сообщения о 13 пациентах с потерей предыдущего трансплантата, у которых введение экулизумаба за несколько часов до пересадки

и в течение 24 ч после нее с переходом далее на стандартный режим лечения способствовало предотвращению отторжения и возврата ТМА [46, 139–141].

При аГУС не рекомендовано проведение родственной трансплантации почки, однако в некоторых случаях она может выполняться, если у пациента при тщательном исследовании генов системы комплемента выявляются мутации, несомненно, имеющие патогенетическое значение в развитии аГУС, а у донора таковых не обнаруживается [20, 37, 42] (УУР С; УДД 5). Необходимо максимально информировать донора и реципиента о развитии возможных осложнений трансплантации. В то же время, если мутаций, ответственных за развитие аГУС, не обнаружено ни у донора, ни у потенциального реципиента, от родственной трансплантации следует отказаться.

Необходимо избегать использования для трансплантации органов от доноров «с расширенными критериями» и отложить трансплантацию при высоком проценте преобладающих анти-HLA-антител («панель-реактивных антител») у потенциального реципиента или АВО-несовместимости донора и реципиента при пересадке почки пациентам с аГУС в целях профилактики рецидива аГУС в пересаженной почке [142–144] (УУР С; УДД 5).

Перед включением в «Лист ожидания» трансплантации почки пациента с аГУС необходимо выполнить молекулярно-генетическое исследование методом NGS для определения генетического профиля пациента, а также определить в динамике титр анти-CFH-антител при антительном аГУС с целью оценки риска рецидива заболевания после трансплантации [22, 37] (УУР С; УДД 5). Низкий риск рецидива аГУС после трансплантации почки имеется в следующих случаях: у пациентов с изолированной мутацией *MCP*; у пациентов с аГУС, опосредованным анти-FH-антителами, при нулевых титрах данных антител в течение длительного времени и отсутствии дополнительных мутаций генов-регуляторов комплемента. Средний риск рецидива обусловлен изолированными мутациями *CFI*; мутациями с неизученными эффектами; персистирующими низкими титрами анти-FH-антител и отсутствием дополнительных мутаций генов-регуляторов комплемента. Пациенты, у которых не удалось идентифицировать мутации, также относятся к категории среднего риска рецидива. Высокий риск рецидива определяется у пациентов с наличием в анамнезе ранних рецидивов аГУС у самого пациента или его родственников; с мутациями *CFH* или при наличии гибридного гена *CFH/CFHR1*; с мутациями с усилением функции *C3* и *CFB*. В целом риск определяется преимущественно типом мутаций, но частично зависит и от других перитрансплантационных факторов. Способствовать развитию рецидива могут тяжелое ишемически-реперфузионное повреждение трансплантата, высокие концентрации в крови реципиента ингибиторов кальциневрина (циклоспорина А и такролимуса), острое отторжение трансплантата, особенно гуморальное, вирусные инфекции (цитомегаловирусная инфекция и другие герпес-вирусные инфекции, грипп, ВКВ-инфекция, инфекция, вызванная парвовирусом В19, инфекционные гастроэнтериты и др.) [37].

Выполнение трансплантации почки рекомендовано проводить на фоне профилактического применения экулизумаба пациентам с установленным диагнозом аГУС, имеющим средний и высокий риск рецидива в посттрансплантационном периоде, с целью предотвращения рецидива заболевания [145, 146] (УУР А; УДД 2). В день трансплантации не менее чем за один час до реперфузии донорского органа должна быть выполнена инфузия экулизумаба. Доза препарата для детей на введение

зависит от массы тела. Второе введение препарата осуществляется через 24 ч после трансплантации почки. Последующие введения экулизумаба осуществляются 1 раз в неделю с переходом на режим 1 раз в 2 нед по индивидуальному протоколу.

Не рекомендовано отменять терапию экулизумабом у пациентов, развивших жизнеугрожающие проявления ТМА и перенесших трансплантацию, особенно при отторжении предыдущего трансплантата [37, 123, 125] (УУР В; УДД 3).

С целью своевременной диагностики отклонений и своевременной коррекции показателей после трансплантации почки необходимо проводить регулярный мониторинг уровня креатинина в крови, клинического анализа крови, уровня белка в моче, клинического анализа мочи или с помощью тест-полосок [113, 125] (УУР С; УДД 4). Также следует контролировать микроскопическое исследование осадка мочи.

При рецидиве аГУС после трансплантации почки с целью сохранения почечной функции необходимо возобновить терапию экулизумабом [113] (УУР С; УДД 5).

### ПРОФИЛАКТИКА

Рекомендована вакцинация пациентов с аГУС до 18 лет в соответствии с национальным календарем профилактических прививок [114] (УУР С; УДД 5). Пациентов, получающих экулизумаб, следует прививать с использованием инактивированных вакцин против полиомиелита, гриппа, гемофильной инфекции типа *b*, конъюгированных вакцин (пневмококковой, менингококковой) и вакцин, включающих бесклеточный коклюшный компонент (АаКДС). Наиболее предпочтительными являются комбинированные вакцины. Использование живых вакцин противопоказано. Вакцинация выполняется в плановом порядке и не служит основанием для отсрочки терапии экулизумабом. У отдельных пациентов с аГУС были отмечены рецидивы после вакцинаций. Тем не менее, польза последних существенно превалирует над риском.

По экстренным показаниям возможно применение иммунных сывороток и иммуноглобулинов (иммунные сыворотки, специфические иммуноглобулины, иммуноглобулин человека нормальный).

Пациенты, получающие экулизумаб, ежегодно иммунизируются против гриппа однократно с использованием инактивированных вакцин, не содержащих иммуноадаьюванты [114] (УУР С; УДД 5). В первый год терапии экулизумабом рекомендуется двукратная схема вакцинации, с интервалом минимум 1 мес между прививками. Такая же схема применима у детей первого года жизни, ранее не иммунизированных от гриппа.

Также в практике обычно проводится эрадикация хронических очагов аденоидной, тонзиллярной и зубной инфекции, поскольку большинство эпизодов аГУС запускаются посредством инфекций, хотя доказательных исследований данного вмешательства не проводилось.

### МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ (ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ)

Атипичный ГУС с учетом тяжести заболевания и прогноза требует постоянного наблюдения врача-нефролога с привлечением специалистов различного профиля (педиатров, врачей общей практики (семейных врачей), инфекционистов, неврологов, гастроэнтерологов, генетиков, детских онкологов-гематологов, анестезиологов-реаниматологов, детских хирургов, детских кардиологов, патологоанатомов и др.). Пациенты, получающие регулярные инфузии экулизумаба раз в 2 нед, как пра-



вило, наблюдаются в том стационаре, где эти инфузии осуществляются. При стабильном состоянии пациента плановое введение экулизумаба возможно в условиях стационара / дневного стационара. При отсутствии терапии экулизумабом показано посещение специалиста 1 раз в 2–3 мес. При рецидиве признаков ТМА (анемия, тромбоцитопения, ухудшение почечных функций и появление экстраренальной симптоматики) показана незамедлительная госпитализация.

### **ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

#### **Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию пациентов со STEC-ГУС и аГУС:**

- проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
- необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума / врачебной комиссии, проведение нефробиопсии при необходимости);
- инициация / плановое повторное проведение комPLEMENT-блокирующей терапии при нежизнеугрожающих вариантах течения аГУС;
- необходимость уточнения причины неэффективности комPLEMENT-блокирующей терапии при нежизнеугрожающем течении аГУС.

#### **Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию пациентов со STEC-ГУС и аГУС:**

- развитие тяжелых органо- и жизнеугрожающих проявлений и осложнений заболевания, требующих неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии (ЗПТ, ИВЛ, ПО и др.), а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения;
- необходимость экстренного начала комPLEMENT-блокирующей терапии у пациентов с первым острым эпизодом / рецидивом аГУС.

#### **Показания к выписке пациента из медицинской организации:**

- отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершении диагностических мероприятий;
- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
- выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению;
- необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения;
- по письменному требованию законного представителя пациента, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть осуществлена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

### **ОСЛОЖНЕНИЯ:**

- тяжелый геморрагический колит;
- токсический мегаколон;
- инвагинация кишечника;
- перфорация толстой кишки или выраженный некроз, вторичный стеноз толстой кишки;
- мезентериальный тромбоз;
- некротизирующий панкреатит;
- транзиторный или перманентный инсулинозависимый сахарный диабет;
- сердечная недостаточность в результате гиперволемии и гипертензии;
- ишемия миокарда с сердечной недостаточностью;
- аритмии;
- миокардит;
- тампонада сердца;
- инсульт;
- ХБП 3–5.

### **ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ**

В целом прогноз аГУС неблагоприятный. Смертность в острой стадии составляет 5–10%.

Приблизительно у 50% пациентов развивается ХБП 5 чаще в течение 1 года от начала манифестации. Экстраренальные проявления, чаще поражение ЦНС (судороги, кома, ишемические очаги на МРТ) отмечаются не менее чем у 20% пациентов.

Рецидивы аГУС отмечаются при всех вариантах, чаще у пациентов с мутацией *MCP*. Провоцирующие инфекции при этой мутации сопровождаются острым гемолизом, тромбоцитопенией и ОПН в результате гемоглинурии. В большинстве этих случаев функция почек полностью восстанавливается. Промежутки времени между рецидивами может колебаться от нескольких недель до многих лет.

Наиболее благоприятный прогноз отмечается при наличии *MCP*-мутации, наиболее неблагоприятный — при *CFH*- и сочетанных мутациях. Во французском исследовании смерть или ХБП 5 в течение менее чем 1 года от начала заболевания отмечены у 60% с мутацией *CFH*, у 37% — с мутацией *CFI*, у 33% — с мутацией *C3*, у 60% — с комбинированными мутациями, у 32% — в группе с неизвестной этиологией и 0% — с мутацией *MCP* [46]. У пациентов с анти-*CFH*-антителами в случае раннего лечения плазмообменами заболевание имеет благоприятное течение. У 36% детей и 64% взрослых в течение 3–5 лет от начала заболевания развивается ХБП 5 или наступает летальный исход.

Применение экулизумаба изменило прогноз общей и почечной выживаемости при аГУС, а также предотвратило снятие вопроса о проведении трансплантации во многих случаях. Прогноз почечной выживаемости определяется временем назначения экулизумаба, результатов молекулярно-генетического исследования. Раннее начало соответствующей терапии связано с лучшими результатами лечения и большим повышением рСКФ. Лечение экулизумабом одинаково эффективно при всех генетических вариантах и также у пациентов без выявленных вариантов [46, 71, 126, 147].

### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

### **РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

**Х.М. Эмирова**

<https://orcid.org/0000-0002-7523-5889>

**Т.Ю. Абасеева**

<https://orcid.org/0000-0002-7175-5633>

**А.А. Баранов**

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

**Н. Д. Вашакмадзе**

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

**Е.А. Вишнева**

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**Г.А. Генералова**

<https://orcid.org/0000-0002-0184-4163>

**Е.Ю. Захарова**

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

**Т.А. Калюжная**

<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

**С.И. Куцев**

<https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Т.П. Макарова**

<https://orcid.org/0000-0002-5722-8490>

**Т.В. Маргиева**

<https://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

**А.Л. Музуров**

<https://orcid.org/0000-0003-4131-9440>

**Т.Е. Панкратенко**

<https://orcid.org/0000-0002-1791-7486>

**М.М. Шилова**

<https://orcid.org/0000-0002-6921-4483>

**М.В. Федосеенко**

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681–696. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4)
2. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol*. 2008;23(10):1749–1760. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0935-6>
3. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):300–317. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00620117>
4. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):395–415. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.010>
5. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2014;36(4):399–420. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0416-x>
6. Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JC. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(9):893–900. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.9.893>
7. Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):67. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins12020067>
8. Луара Ш. Гемолитико-уремический синдром // *Детская нефрология: практическое руководство* / под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина и А.А.Саркисяна. — М.: Литрес; 2010. — С. 184–193. [Luara Sh. Gemolitiko-uremicheskiy sindrom In: *Paediatric nephrology: a textbook for medical practitioners*. Leumann E, Tsygin AN, Sarkissian AA, eds. Moscow: Litterra Publishers; 2010. pp. 184–193. (In Russ).]
9. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med*. 2017;281(2):123–148. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12546>
10. Blasco M, Guillén E, Quintana LF, et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clin Kidney J*. 2020;14(4):1055–1066. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa195>
11. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ*. 2017;189(4):E153–E159. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.160142>
12. Sheerin NS, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):1690. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.19957.1>
13. Ariceta G. Hemolytic Uremic Syndrome. *Curr Treat Options Peds*. 2020;6(4):252–262. doi: <https://doi.org/10.1007/s40746-020-00216-1>
14. Goodship TH. Factor H genotype-phenotype correlations: Lessons from aHUS, MPGN II, and AMD. *Kidney Int*. 2006;70(1):12–13. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001612>
15. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017;129(21):2847–2856. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-709865>
16. Sepúlveda RA, Tagle R, Jara A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Rev Med Chil*. 2018;146(6):770–779. doi: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000600770>
17. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 2015;67(1):31–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.03.246>
18. 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: <https://doi.org/10.2215/CJN.02210310>
19. Pineda GE, Rearte B, Todero MF, et al. Absence of interleukin-10 reduces progression of shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(3):575–588. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20200468>
20. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2013;33(1):27–45. doi: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781>
21. Yan K, Desai K, Gullapalli L, et al. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin Epidemiol*. 2020;12:295–305. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEPS245642>
22. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15–39. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>
23. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(4):557–566. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11470918>
24. Bagga A, Khandelwal P, Mishra K, et al. Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(8):1465–1482. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04233-7>
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. *Clin Kidney J*. 2019;12(3):333–337. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz040>
26. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical hemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(3):174–180. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.280>
27. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(8):1337–1348. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4039-7>
28. Sampedro Lopez A, Dominguez Moro B, Baltar Martin JM, et al. Ocular involvement in atypical hemolytic uremic syndrome. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2017;92(12):594–597. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2017.02.007>
29. Ardissino G, Tel F, Testa S, et al. Skin involvement in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(4):652–655. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.09.020>
30. Al-Ahmad M, Kharita L, Wannous H. Atypical hemolytic uremic syndrome with peripheral gangrene and homocysteinemia in a child. *Oxf Med Case Reports*. 2020;2020(7):omaa048. doi: <https://doi.org/10.1093/omcr/omaa048>
31. Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic

- ic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(9):1585–1591. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04342-3>
32. Holle J, Habbig S, Gratopp A, et al. Complement activation in children with Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(5):1311–1315. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04952-w>
33. Bitzan M, AlKandari O, Whittimore B, Yin XL. Complement depletion and Coombs positivity in pneumococcal hemolytic uremic syndrome (pnHUS). Case series and plea to revisit an old pathogenetic concept. *Int J Med Microbiol.* 2018;308(8):1096–1104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.08.007>
34. Koenig JC, Rutsch F, Bockmeyer C, et al. Nephrotic syndrome and thrombotic microangiopathy caused by cobalamin C deficiency. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(7):1203–1206. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3110-x>
35. Grangé S, Bekri S, Artaud-Macari E, et al. Adult-onset renal thrombotic microangiopathy and pulmonary arterial hypertension in cobalamin C deficiency. *Lancet.* 2015;386(9997):1011–1012. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00076-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00076-8)
36. Резолюция экспертного совета по оптимизации подходов к терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома по итогам заседания 18 апреля 2014 года, г. Москва // *Нефрология и диализ.* — 2014. — Т. 16. — № 2. — С. 304–306. [Rezolyutsiya ekspertnogo soveta po optimizatsii podkhodov k terapii atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma po itogam zasedaniya 18 aprelya 2014 goda, g. Moskva. *Nephrology and Dialysis.* 2014;16(2):304–306. (In Russ).]
37. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539–551. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>
38. Kato H, Nangaku M, Hataya H, et al. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(4):536–543. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1276-6>
39. Gillespie RS. Pediatric Hemolytic Uremic Syndrome Workup. In: *Medscape.* November 12, 2018. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/982025-workup>. Accessed on April 10, 2022.
40. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1035–1050. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004100861>
41. Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child.* 2018;103(3):285–291. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311377>
42. Lee H, Kang E, Kang HG, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med.* 2020;35(1):25–40. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.388>
43. Hervent AS, Godefroid M, Cauwelier B, et al. Evaluation of schistocyte analysis by a novel automated digital cell morphology application. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(5):588–596. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12363>
44. Loirat C, Somsino E, Varga Moreno A, et al. Hemolytic-uremic syndrome: an analysis of the natural history and prognostic features. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73(4):505–514. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1984.tb09962.x>
45. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JAE, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1283–1291. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2131-y>
46. Fremaux-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: <https://doi.org/10.2215/CJN.04760512>
47. Mallett A, Hughes P, Szer J, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome treated with the complement inhibitor eculizumab: the experience of the Australian compassionate access cohort. *Intern Med J.* 2015;45(10):1054–1065. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.12864>
48. Shimizu M, Inoue N, Kuroda M, et al. Serum ferritin as an indicator of the development of encephalopathy in enterohemorrhagic Escherichia coli-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(6):1083–1087. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1391-z>
49. Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, 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: <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.10.1516>
50. Thurman JM. Complement Biomarkers of Hemolytic Uremic Syndrome: If Not One Thing, Maybe Another. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(10):1337–1339. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.024>
51. Westra D, Volokhina EB, van der Molen RG, et al. Serological and genetic complement alterations in infection-induced and complement-mediated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(2):297–309. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3496-0>
52. Loirat C, Noris M, Fremaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):1957–1972. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0872-4>
53. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(10 Suppl 17):1–12.
54. Erickson YO, Samia NI, Bedell B, et al. Elevated procalcitonin and C-reactive protein as potential biomarkers of sepsis in a subpopulation of thrombotic microangiopathy patients. *J Clin Apher.* 2009;24(4):150–154. doi: <https://doi.org/10.1002/jca.20205>
55. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J.* 2018;16:14. doi: <https://doi.org/10.1186/s12959-018-0168-2>
56. Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep.* 2021;6(1):11–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.009>
57. Zini G, De Cristofaro R. Diagnostic Testing for Differential Diagnosis in Thrombotic Microangiopathies. *Turk J Haematol.* 2019;36(4):222–229. doi: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0165>
58. Iba T, Levy JH, Wada H, et al. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):415–419. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14354>
59. Harahsheh Y, Ho KM. Thromboelastometry and thromboelastography failed to detect hypercoagulability in thrombotic microangiopathy. *Anaesth Intensive Care.* 2016;44(4):520–521. doi: <https://doi.org/10.1177/0310057X1604400417>
60. Rigamonti D, Simonetti GD. Direct cardiac involvement in childhood hemolytic-uremic syndrome: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2016;175(12):1927–1931. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2790-y>
61. Thomas NJ, Messina JJ, DeBruin WJ, Carcillo JA. Cardiac failure in hemolytic uremic syndrome and rescue with extracorporeal life support. *Pediatr Cardiol.* 2005;26(1):104–106. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-004-0708-3>
62. Schaefer F, Ardissino 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: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.029>
63. Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, et al. Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ.* 1991;303(6801):489–492. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6801.489>
64. Karmali MA, Petric M, Bielaszewska M. Evaluation of a microplate latex agglutination method (Verotox-F assay) for detecting and characterizing verotoxins (Shiga toxins) in Escherichia coli. *J Clin Microbiol.* 1999;37(2):396–399. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.37.2.396-399.1999>
65. Fox LC, Cohnen SJ, Kausman JY, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2018;48(6):624–636. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.13804>
66. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:130. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>
67. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. *Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению.* — М.: Литтерра; 2019. — С. 34–36. [Mikhailova SV, Zakharova EYu, Petrukhin AS. *Neirometabolicheskie zaboolevaniya u detei i podrostkov. Diagnostika i podkhody k lecheniyu.* Moscow: Litterra; 2019. pp. 34–36. (In Russ).]
68. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):2097–103. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0604-1>



69. Chen M, Zhuang J, Yang J, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome induced by CblC subtype of methylmalonic academia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(43):e8284. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008284>
70. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016;14 Suppl. 11(11):2–15.
71. Raina R, Grewal MK, Radhakrishnan Y, et al. Optimal management of atypical hemolytic uremic disease: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:183–204. doi: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S215370>
72. Ardissino G, Tel F, Sgarbanti M, et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(3):457–461. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3813-2>
73. Gillespie RS. Pediatric Hemolytic Uremic Syndrome. In: *Medscape*. November 12, 2018. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/982025-workup28>. Accessed on April 13, 2022.
74. Proesmans W, D'Hooge A, Van Dyck M, Van Geet C. Thrombophilia in childhood hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(8):699–700. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-002-0908-0>
75. Ueda Y, Miwa T, Gullipalli D, et al. Blocking Properdin Prevents Complement-Mediated Hemolytic Uremic Syndrome and Systemic Thrombophilia. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1928–1937. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017121244>
76. Pundzienė B, Dobilienė D, Čerkauskienė R, et al. Long-term follow-up of children with typical hemolytic uremic syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2015;51(3):146–151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medici.2015.06.004>
77. Togarsimalemath SK, Si-Mohammed A, Puraswani M, et al. Gastrointestinal pathogens in anti-FH antibody positive and negative Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Res*. 2018;84(1):118–124. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0009-9>
78. Imataka G, Wake K, Suzuki M, et al. Acute encephalopathy associated with hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O157: H7 and rotavirus infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(10):1842–1844.
79. Birlutiu V, Birlutiu RM. Haemolytic-uremic syndrome due to infection with adenovirus: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(7):e9895. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009895>
80. Reising A, Hafer C, Hiss M, et al. Ultrasound findings in EHEC-associated hemolytic-uremic syndrome and their clinical relevance. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(4):561–570. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1194-7>
81. Abrams CM, Hijano DR, Bagga B. Abdominal Pain in the Setting of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Caused by *Streptococcus pneumoniae* Pneumonia. *Glob Pediatr Health*. 2018;5:2333794X18762866. doi: <https://doi.org/10.1177/2333794X18762866>
82. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, et al. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(12):2539–2542. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1606-y>
83. Toldo I, Manara R, Cogo P, et al. Diffusion-weighted imaging findings in hemolytic uremic syndrome with central nervous system involvement. *J Child Neurol*. 2009;24(2):247–250. doi: <https://doi.org/10.1177/0883073808323022>
84. Eriksson KJ, Boyd SG, Tasker RC. Acute neurology and neuropathology of haemolytic-uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 2001;84(5):434–435. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.84.5.434>
85. Rindy LJ, Chambers AR. *Bone Marrow Aspiration And Biopsy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559232>. Accessed on April 13, 2022.
86. Bain BJ. Bone marrow aspiration. *J Clin Pathol*. 2001;54(9):657–663. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.54.9.657>
87. Thayu M, Chandler WL, Jelacic S, et al. Cardiac ischemia during hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(3):286–289. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-002-1039-3>
88. Шпикалова И.Ю., Панкратенко Т.Е., Эмирова Х.М. и др. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. — 2014. — Т. 16. — № 3. — С. 328–338. [Shpikalova IYu, Pankratenko TE, Emirova KhM, et al. Neurological involvement in patients with STEC-Associated Hemolytic Uremic Syndrome (STEC-HUS): modern aspects of pathogenesis, clinical features and treatment modalities (Review). *Nephrology and Dialysis*. 2014;16(3):328–338. (In Russ.)]
89. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, et al. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:1407–1410. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2158-0>
90. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312–322. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.13571>
91. Campbell CM, Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis. *Circulation*. 2020;141(22):1739–1741. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419>
92. Ramlall V, Thangaraj P, Meydan C, et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(10):1609–1615. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1021-2>
93. Wang X, Sahu KK, Cerny J. Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(3):657–662. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02297-z>
94. Gillespie RS. Pediatric Hemolytic Uremic Syndrome Treatment & Management. In: *Medscape*. November 12, 2018. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/982025-treatment>. Accessed on April 13, 2022.
95. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
96. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Le Hello S, et al. Paediatric haemolytic uraemic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, an overview of 10 years of surveillance in France, 2007 to 2016. *Euro Surveill*. 2019;24(8):1800068. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.8.1800068>
97. Ito S, Hidaka Y, Inoue N, et al. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(1):112–121. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1610-2>
98. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169–2181. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>
99. Licht C, Greenbaum LA, 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: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.42>
100. 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: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12641>
101. Menne J, Greenbaum L, Licht C, et al. Long-term safety and effectiveness of eculizumab for patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: outcomes from a prospective observational clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(Suppl\_3):iii572–iii573. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx170.MP3931>
102. 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: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy035>
103. Puraswani M, Khandelwal P, Saini H, et al. Clinical and Immunological Profile of Anti-factor H Antibody Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide Database. *Front Immunol*. 2019;10:1282. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01282>
104. Boyer O, Balzamo E, Charbit M, et al. Pulse cyclophosphamide therapy and clinical remission in atypical hemolytic uremic syndrome with anti-complement factor H autoantibodies. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(5):923–927. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.026>



105. Niaudet P, Gillion Boyer O. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children. In: *UpToDate*. Marth 03, 2022. Available online: [https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=Complement-mediated%20hemolytic%20uremic%20syndrome%20in%20children&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=Complement-mediated%20hemolytic%20uremic%20syndrome%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed on April 13, 2022.
106. Durey MA, Sinha A, Togarsimalemath SK, Bagga A. Anti-complement-factor H-associated glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):563–578. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.99>
107. Sinha A, Gulati A, Saini S, et al. Indian HUS Registry. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int*. 2014;85(5):1151–1160. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.373>
108. Fakhouri F, Loirat C. Anticomplement treatment in atypical and typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol*. 2018;55(3):150–158. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.04.009>
109. 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: [https://doi.org/10.4103/ijn.IJN\\_336\\_1](https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_336_1)
110. Государственный реестр лекарственных средств. [State Register of Medicines. (In Russ).] Available online: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed on April 13, 2022.
111. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021;137(18):2438–2449. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.202009280>
112. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S21–S40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.002>
113. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(11):2261–2277. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4091-3>
114. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом / *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т. 16. — № 1. — С. 51–54. [Resolution of the interdisciplinary council experts for prevention of severe infections in patients with genetic disorders of regulation of the complement system, receiving therapy with eculizumab. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(1):51–54. (In Russ).]
115. Apicella M. Treatment and prevention of meningococcal infection. In: *UpToDate*. December 22, 2020. Available online: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-meningococcal-infection?sectionName=Patients%20receiving%20C5%20inhibitors&search=atypical%20HUS%20children&topicRef=6084&anchor=H2536994243&source=see\\_link#H2536994243](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-meningococcal-infection?sectionName=Patients%20receiving%20C5%20inhibitors&search=atypical%20HUS%20children&topicRef=6084&anchor=H2536994243&source=see_link#H2536994243). Accessed on April 13, 2022.
116. Tanaka K, Fujita N, Hibino S. Prophylactic amoxicillin for the prevention of meningococcal infection in infants with atypical hemolytic uremic syndrome under treatment with eculizumab: a report of two cases. *CEN Case Rep*. 2020;9(3):247–251. doi: <https://doi.org/10.1007/s13730-020-00465-x>
117. McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(27):734–737. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6627e1>
118. Molloy L. Preventing meningococcal disease in patients receiving Soliris. In: *Healio*. May 16, 2018. Available online: <https://www.healio.com/news/infectious-disease/20180509/preventing-meningococcal-disease-in-patients-receiving-soliris>. Accessed on April 13, 2022.
119. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-2):1–28.
120. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Kimberlin DW, Jackson MA, Long SS, Brady MT. *Red Book*. 2018–2021. *Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 550.
121. Krone M, Läm T-T, Vogel U, Claus H. Susceptibility of invasive *Neisseria meningitidis* strains isolated in Germany to azithromycin, an alternative agent for post-exposure prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(4):984–987. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkz535>
122. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома // *Нефрология и диализ*. — 2015. — Т. 17. — № 3. — С. 242–264. [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma. *Nephrology and Dialysis*. 2015;17(3):242–264. (In Russ).]
123. Macia M; de Alvaro Moreno F, Dutt T, et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J*. 2017;10(3):310–319. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw115>
124. Go RS, Winters JL, Leug 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: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.015>
125. 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: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1314-1>
126. Avila Bernabeu AI, Cavero Escribano T, Cao Villarino M. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: New Challenges in the Complement Blockage Era. *Nephron*. 2020;144(11):537–549. doi: <https://doi.org/10.1159/000508920>
127. Chaturvedi S, Dhaliwal N, Hussain S, et al. Outcomes of a clinician-directed protocol for discontinuation of complement inhibition therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood Adv*. 2021;5(5):1504–1512. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003175>
128. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial*. 2019;23(1):4–21. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12763>
129. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):687–696. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0964-1>
130. Filip C, Nicolescu A, Cinteza E, et al. Cardiovascular Complications of Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Maedica (Bucur)*. 2020;15(3):305–309. doi: <https://doi.org/10.26574/maedica.2020.15.3.305>
131. Gómez-Lado C, Martínón-Torres F, Alvarez-Moreno A, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: An infrequent complication in the course of haemolytic-uremic syndrome. *Rev Neurol*. 2007;44(8):475–478.
132. Dyck MV, Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6):688–690. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1451-y>
133. Caletti MG, Balestracci A, Missoni M, Vezzani C. Additive antiproteinuric effect of enalapril and losartan in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(5):745–750. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2374-7>
134. Noris M, Bresin E, Mele C, Remuzzi G. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. 2007 Nov 16 [updated 2016 Jun 9]. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
135. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80(11):1122–1137. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.322>
136. Smyth B, Jones C, Saunders J. Prescribing for patients on dialysis. *Aust Prescr*. 2016;39(1):21–24. doi: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.008>
137. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, et al. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(7):1085–1095. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00340118>

138. Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, et al. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(8):1254–1263. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.05150418>
139. Krid S, Roumenina LT, Beury D, et al. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. *Am J Transplant*. 2012;12(7):1938–1944. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04051.x>
140. Weitz M, Amon O, Bassler D, et al. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(8):1325–1329. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1879-9>
141. 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: <https://doi.org/10.2215/CJN.00050505>
142. Alasfar KJ, Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome post-kidney transplantation: two case reports and review of the literature. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:52. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2014.00052>
143. Claes KJ, 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: <https://doi.org/10.1080/17843286.2017.1345185>
144. 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. — С. 8–14. — doi: <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.8-14> [Kaabak MM, Molchanova EA, Nesterenko IV, et al. Interdisciplinary expert council resolution. Kidney transplantation in patients with atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical and organizational-methodical aspects of patient management. *Clinical Nephrology*. 2018;(3):8–14. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.8-14>]
145. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA, 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):919. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8070919>
146. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, et al. Eculizumab use for kidney transplantation patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Rep*. 2018;4(3):434–446. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.11.010>
147. Bonthuis M, Harambat J, Béraud E, et al. Recovery of Kidney Function in Children Treated with Maintenance Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1510–1516. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.01500218>

Статья поступила: 16.02.2022, принята к печати: 14.03.2022

The article was submitted 16.02.2022, accepted for publication 14.03.2022

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

**Table 3.** Grade scale for levels of evidence (LoE) for diagnostic methods (diagnostic intervention)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
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 метаанализа
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 4.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

**Table 4.** Grade scale for levels of evidence (LoE) for prevention, treatment, and rehabilitation methods (preventive, treatment, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
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 5.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

**Table 5.** Grade scale for grades of recommendation (GoR) for prevention, treatment, and rehabilitation methods (preventive, treatment, rehabilitation interventions)

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))