

Научное общество нефрологов России,
Ассоциация нефрологов России

**Клинические рекомендации
«Диагностика и лечение атипичного
гемолитико-уремического синдрома»**

«Утверждено»
18 декабря 2014 г.

2014 г. Москва

Рабочая группа:

Козловская Н.Л. - профессор кафедры нефрологии и гемодиализа ИПО, в.н.с. отдела нефрологии НИЦ Первого МГМУ им.И.М.Сеченова, д.м.н., профессор

Прокопенко Е.И. - профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, д.м.н.

Эмирова Х.М. - доцент кафедры педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.

Серикова С.Ю. – м.н.с. отдела нефрологии НИЦ Первого МГМУ им.И.М.Сеченова, к.м.н.

Срок пересмотра рекомендаций: 2019 г.

Сокращения:

АГ – артериальная гипертония

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

ГУС – гемолитико-уремический синдром

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИП – инфузии плазмы

ИСЗП – инфузии свежзамороженной плазмы

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия

МАК – мембраноатакующий комплекс

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НФГ – нефракционированный гепарин

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПП – острое почечное повреждение

ПВВГДФ – продленная веновенозная гемодиализация

ПД – перитонеальный диализ

ПО – плазмообмен

ПЦР – полимеразная цепная реакция

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СЗП – свежзамороженная плазма

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ЦНС – центральная нервная система

Оглавление:

1) Методика оценки рекомендаций.....	
2) Определение, эпидемиология.....	
3) Этиология, классификация.....	
4) Механизм развития	
5) Клиническая картина.....	
6) Принципы диагностики.....	
7) Дифференциальная диагностика.....	
8) Лечение.....	
9) Прогноз.....	
10) Литература.....	

МЕТОДОЛОГИЯ

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций *

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); «недифференцированный уровень» (табл. 1). Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющем у большинстве своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта

		принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	
«Недифференцированный уровень» “Not Graded”- NG	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2 Предикторные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
А	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым.
В	Умеренный	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него.
С	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
Д	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального.

Методы, используемые для формулировки рекомендаций: Консенсус экспертов.

Поскольку аГУС представляет собой орфанное заболевание, возможности проведения проспективных контролируемых клинических исследований по оценке эффективности методов его лечения ограничены. Это затрудняет оценку уровня и силы предсказательности, в связи с чем в настоящих Рекомендациях отсутствуют их обозначения.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

1.1. Определение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия).

Комментарий

Наряду с типичным ГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) аГУС является классическим заболеванием из группы тромботических микроангиопатий (ТМА). В настоящее время ТМА рассматривают как клинико-морфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла.

Гистологически ТМА – это особый тип повреждения сосудов, представленный отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала и образованием тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин, что приводит к окклюзии просвета сосуда, вызывая развитие ишемии органов и тканей.

Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией, развивающейся вследствие потребления тромбоцитов в процессах распространенного тромбообразования, микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемией (механический гемолиз), лихорадкой и поражением различных органов, главным образом, почек и ЦНС. В настоящее время достигнуты значительные успехи в понимании этиологии и особенно патогенеза ТМА, что позволило отказаться от старой номенклатуры её классических форм. Так, типичный ГУС, ранее называвшийся постдиарейным или Д+ГУС, следует называть STEC-ГУС (Shiga-Toxin продуцирующая *Esherihia Coli*), атипичный ГУС, ранее именовавшийся «неассоциированным с диареей» или Д-ГУС, получил название «комплемент-опосредованной ТМА».

1.2. Эпидемиология аГУС

- аГУС – ультраредкое (орфанное) заболевание с распространенностью около 10% от распространенности STEC-ГУС, что составляет 2-7 случаев на 1000000.
- Заболевание может развиваться в любом возрасте, однако чаще поражает детей и молодых взрослых. Среди заболевших 60% составляют дети, 40% - взрослые
- аГУС одинаково часто развивается у мужчин и женщин. При манифестации в более старшем возрасте болезнь несколько чаще поражает женщин.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ

2.1. Классификация тромботических микроангиопатий (ТМА)

Тромботические микроангиопатии классифицируют на первичные и вторичные. Первичные ТМА включают в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпuru (ТТП), типичный ГУС и атипичный ГУС, этиология и патогенез которых установлены.

- **ТТП, обусловленная аномалиями ADAMTS-13** (активность менее 5%)
- генетическими

- приобретенными (аутоантитела, прием тиклопидина или клопидогреля)
- **ГУС, индуцированный инфекцией:**
 - **типичный ГУС = STEC-ГУС:** шига (STEC)- и веротоксин (VTEC)- продуцирующими бактериями - *энтерогеморагической E.coli*, штамм O 157:H7 и другие штаммы, а также *Shigella dysenteriae I muna*
 - *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующим нейраминидазу
- **Атипичный ГУС, обусловленный генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, приводящими к патологии системы комплемента:**
 - Мутациями генов регуляторных белков и компонентов комплемента CFH (фактор H), MCP(мембранный кофакторный протеин), CFI (фактор I), THBD (тромбомодулин), CFB (фактор В), и C3
 - Антителами к CFH

Наряду с первичными, существуют многочисленные вторичные ТМА, развитие которых связано с различными заболеваниями или состояниями. К ним относятся:

- **Беременность и роды:** преэклампсия-эклампсия, HELLP-синдром
- **Аутоиммунные заболевания:** системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия, антифосфолипидный синдром (АФС)
- **Злокачественные опухоли**
- **Инфекции:** ВИЧ, грипп H1N1
- **Другие заболевания:** злокачественная артериальная гипертензия, гломеруллопатии
- **Метилмалоновая ацидурия с гомоцистеинурией**
- **Лекарственная терапия:** хинин, интерферон, ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, такролимус), ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус), противоопухолевые препараты (цисплатин, гемцитабин, митомицин, ингибиторы VEGFи тирозинкиназы – бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб), оральные контрацептивы, валацикловир
- **Ионизирующее излучение**
- **Трансплантация солидных органов и костного мозга**

Комментарий:

В ряде случаев возможно сочетание у пациента нескольких причин, ведущих к развитию ТМА. В частности, установлено, что 22% больных STEC-HUS имеют мутации генов системы комплемента, поэтому в подобных случаях STEC-инфекцию скорее следует рассматривать как триггерный механизм активации комплемента, приведший к развитию аГУС, чем как самостоятельное заболевание. Недавно было показано, что при ГУС, ассоциированном с беременностью, более чем у трех четвертей пациенток выявляют мутации регуляторных белков системы комплемента. Активация комплемента характерна для некоторых системных заболеваний, в первую очередь, СКВ и АФС, что позволяет рассматривать их как заболевания, коморбидные аГУС. Таким образом, следует считать генетические аномалии комплемента не причиной, а фактором, предрасполагающим к развитию ТМА.

2.2. Классификация атипичного ГУС

Атипичный ГУС подразделяют на:

- Семейный
- Спорадический

Комментарий

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

4. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АГУС

4.1. Регуляция системы комплемента в норме

Активация системы комплемента осуществляется тремя основными путями: классическим, лектиновым и альтернативным. 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 (т.н. механизм «холостого 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 т.н. «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 C5b фрагмент, запускающий сборку мембраноатакующего комплекса C5b9 (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 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 (TNMD).

Фактор комплемента H (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, неспособного связываться с

фактором В для образования С3-конвертазы. Молекула CFH имеет две области связывания С3b. Первая локализуется в N-концевой части, где связывание С3b регулирует амплификацию альтернативного пути комплемента в плазме. Вторая область связывания находится в С-концевой части молекулы, в 19 и 20 экзонах, связывание с которыми нарушает способность С3b 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.

Фактор комплемента I (CFI) – сериновая протеаза, которая расщепляет С3b, приводя к формированию неактивного iС3b в присутствии растворимых и/или мембраносвязанных кофакторов.

Мембранный кофакторный протеин (MCP) – интегральный трансмембранный белок, который экспрессируется на поверхности клеток, где связывает С3b и является дополнительным кофактором для CFI.

Тромбомодулин (thrombomodulin, THBD) – эндотелиальный гликопротеин с антикоагулянтными, противовоспалительными и цитопротективными свойствами, который служит также регуляторным белком системы комплемента, выполняя функции мембраносвязанного кофактора CFI. Связывает С3b, ускоряя его инактивацию CFI в присутствии CFH.

Таким образом, регуляция альтернативного пути комплемента осуществляется четырьмя белками – факторами H, I, MCP и THBD, взаимодействие которых приводит к преобразованию С3b в неактивную молекулу iС3b, блокируя тем самым ключевой механизм активации – образование все больших количеств С3-конвертазы с последующей безудержной продукцией МАК.

4.2. Система комплемента при аГУС

Атипичный ГУС – заболевание, основу которого составляет генетически обусловленный дефект регуляции альтернативного пути комплемента, результатом чего является его хроническая неконтролируемая активация. Предполагается, что имеющиеся у пациентов с аГУС мутации в генах, кодирующих регуляторные белки (CFH, CFI, MCP, THBD), приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента вследствие дефицита или, чаще, функциональных нарушений этих протеинов. В результате этого 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 фактора H может вносить также активация комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности.

Наряду с наиболее часто встречающимися мутациями белков-регуляторов, приводящих к нарушению их функции по контролю за активностью альтернативного пути комплемента (loss-of-function), описаны также мутации фактора В и С3 компонента комплемента, обеспечивающие значительное нарастание активности (gain-of-function) за счет стабилизации С3-конвертазы и её резистентности к инактивации, 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.

4.3. Генетические аномалии при аГУС

У пациентов с аГУС наиболее часто (около 30% случаев) обнаруживают мутации гена СFH. К настоящему времени идентифицированы более 100 мутаций СFH у детей и взрослых пациентов с аГУС, причем не только наследственным, но и спорадическим. Большинство мутаций локализованы в С-концевых экзонах (19-20) молекулы СFH. Гомозиготные мутации СFH редки, чаще всего встречается носительство одной гетерозиготной мутации, однако возможно носительство двух и более гетерозиготных полиморфизмов фактора Н. Меньшее число мутаций (т.н. мутации 1 типа) ассоциировано с количественным дефицитом СFH (низкий уровень СFH в плазме), однако в большинстве случаев мутации (особенно в С-терминальных экзонах) сопряжены с функциональным дефицитом фактора (мутации 2 типа). Носители этих мутаций имеют нормальную концентрацию СFH в плазме. Уровень С3 в плазме снижен у 30-50% пациентов с гетерозиготными мутациями СFH и более часто – при мутациях 1 типа. Пациенты с гомозиготными мутациями имеют наиболее низкие уровни как СFH, так и С3 в плазме. Прямая связь концентраций СFH и С3 между собой отсутствует: уровень С3 может быть низким при нормальном уровне СFH и наоборот. Около 10% больных аГУС (в большинстве своем – дети) имеют мутации в гене, кодирующем МСР.

Примерно у 10% пациентов выявляют мутации СFI. Описаны мутации гена фактора I, аналогичные таковым СFH, т.е. приводящие либо к нарушению синтеза, либо к нарушению функции этого фермента.

Мутации гена тромбомодулина отмечаются у 3-5% больных.

Кроме того, у небольшого числа пациентов описаны мутации фактора В (1-4% больных) и С3 компонента комплемента (2-10% больных), приводящие к их избыточной активации. Около 12% больных аГУС имеют мутации двух и более генов системы комплемента.

4.4. Анти- СFH-аутоантитела

Приблизительно у 6-10% пациентов с аГУС, преимущественно у детей, выявляют аутоантитела к фактору Н. Их действие направлено против С-терминального региона (экзоны 19-20) молекулы СFH, в связи с чем приводит к тем же последствиям, что и мутации фактора Н. Наличие подобных антител связано с дефицитом фактор Н-связанных белков 1 и 3

(CFHR1 и CFHR3), возникающим вследствие мутаций соответствующих генов. Установлено, что у 90% больных с анти-CFH-аутоантителами полностью отсутствуют CFHR1 и CFHR3, что обусловлено гомозиготной делецией в генах этих протеинов. Примерно у трети больных с аутоантителами к фактору Н выявлены также мутации различных факторов комплемента. Плазменная концентрация С3 снижена у 40-60% больных аГУС с анти-CFH-аутоантителами, причем в большей степени у тех, кто имеет более высокий их титр. Особенностью аГУС, обусловленного антителами к фактору Н, является частое рецидивирование заболевания.

Комментарий

Пенетрантность всех мутантных генов перечисленных факторов составляет около 50%. Следует подчеркнуть, что в семьях с идентифицированными мутациями генов комплемента только у некоторых носителей мутаций развивается аГУС. Даже при возникновении заболевания у нескольких членов семьи с одними и теми же мутациями его клинические проявления могут различаться. Значительный полиморфизм клинических проявлений наблюдается также не у родственных носителей тех же мутаций. Это дает основания предполагать наличие дополнительных факторов – генетических или средовых – которые могут оказать влияние на развитие или прогрессирование аГУС.

Таким образом, следует помнить, что:

- отсутствие семейной истории аГУС не исключает возможности генетической природы заболевания;
- практически невозможно предсказать риск возникновения аГУС у членов семьи больного, имеющих ту же мутацию, что и пробанд.

4.5. Генетически-фенотипические корреляции и прогноз аГУС

У пациентов с аГУС для постановки диагноза и принятия решения о тактике лечения идентификация мутаций факторов комплемента не требуется. Однако генетическое исследование необходимо для определения прогноза, особенно у больных, которым планируется трансплантация почки.

Комментарий

У взрослых пациентов с аГУС возраст дебюта заболевания не зависит от характера мутаций. Однако у детей последний определяет возраст начала заболевания. Так, у большинства детей с мутациями факторов Н и I, а также С3 и тромбомодулина болезнь дебютирует в возрасте до 5 лет. Дети, у которых выявлены антитела к фактору Н или мутации гена МСР, чаще заболевают в возрасте 8 лет и старше. Наличие мутаций в генах того или иного фактора комплемента непосредственно влияет на характер течения аГУС, общий и почечный прогноз, а также определяет прогноз у пациентов с трансплантированной почкой (Таблица 1). Таким образом, у пациентов с аГУС прогноз варьирует в зависимости от генотипа. Так, пациенты с мутациями CFH имеют худший прогноз, а больные с мутациями МСР – лучший. Смертность во время первого эпизода болезни составляет у детей с мутациями фактора Н 20-30%, а у взрослых – 4%. Терминальной почечной недостаточности (ТПН) в исходе острого эпизода среди выживших детей достигают 20-40%, среди взрослых – 48%. По сравнению с ними, не зафиксировано случаев смерти в момент острого эпизода болезни ни у одного больного с мутациями МСР независимо от возраста. ТПН развилась у 25% взрослых пациентов с этими мутациями, тогда как среди детей прогрессирования до ТПН не отмечено ни в одном случае. При естественном течении аГУС заболевание отличается неблагоприятным

прогнозом независимо от того, в каких регуляторных белках и компонентах комплемента идентифицированы мутации, а также в случаях, когда выявить их не удалось.

Таблица 1. Прогноз при аГУС в зависимости от вида мутаций в генах комплемента

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

5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

5.1. Пусковые факторы аГУС

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

Комментарий

Триггерные факторы идентифицированы в целом почти у половины пациентов с аГУС, при этом в педиатрической когорте больных частота их выявления достигает 80%. Наиболее частым триггером служат инфекции: в первую очередь, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Диарея предшествует началу заболевания примерно в 23-30% случаев, причем в части из них выявляется STEC-инфекция. Среди пациентов со STEC-инфекцией, обследованных в связи с подозрением на аГУС из-за фульминантного течения болезни, наличия семейного анамнеза или рецидивов ТМА, генетические дефекты идентифицированы в 22% случаев. Инфекции верхних дыхательных путей как триггер аГУС зарегистрированы у 18% больных. Нередко заболеваниями, предшествующими развитию аГУС, являются грипп H1N1 и ветряная оспа. Важным фактором, способствующим развитию или рецидиву аГУС, служит беременность, которая предшествует заболеванию примерно у 7% больных, и трансплантация органов – у 5% пациентов.

5.2. Клинико-лабораторные проявления и особенности течения

Клиническая картина аГУС характеризуется значительным полиморфизмом симптомов. Однако основными проявлениями болезни являются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) и острое почечное повреждение (ОПП), составляющие классическую триаду ТМА.

- Атипичный ГУС в большинстве случаев начинается внезапно. Болезнь может манифестировать неспецифическими симптомами – слабостью, утомляемостью, общим недомоганием, гриппоподобным синдромом. У

взрослых пациентов нередко (в 20% случаев) имеет место стертое начало 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 или, реже, МАГА. В ряде случаев описано развитие только почечных признаков ТМА в отсутствие гематологических нарушений.

- У большинства пациентов клиническая картина представлена тромбоцитопенией, неиммунной МАГА и ОПП
- Тромбоцитопения (менее $150000/\text{мм}^3$, чаще между 30000 и $60000/\text{мм}^3$, или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного) является следствием потребления тромбоцитов в процессах микроциркуляторного тромбообразования
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия (гемоглобин менее 100 г/л) как результат механического гемолиза эритроцитов вследствие повреждения их мембран при контакте с тромбами. Наличие шизоцитов, низкий уровень гаптоглобина, высокий уровень ЛДГ крови и отрицательная реакция Кумбса подтверждают микроангиопатическую природу гемолиза
- В большинстве случаев поражение почек манифестирует острой почечной недостаточностью 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% больных демонстрируют лишь умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек. Заболевание может также дебютировать изолированной протеинурией с признаками начальной ХПН. Половина детей и большинство взрослых пациентов с аГУС нуждаются в проведении гемодиализа в момент госпитализации. Терминальная почечная недостаточность у многих пациентов развивается независимо от характера манифестации болезни.
- Артериальная гипертензия развивается у большинства пациентов независимо от возраста вследствие перегрузки объемом при наличии олиго/анурии и/или гиперренинемии вследствие 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, лёгких, желудочно-кишечного тракта. Внепочечные проявления заболевания наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти две трети имеют больше одного экстраренального признака.
- 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 больных развивается 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.
- У 40% больных 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.
- 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.
- Поражение ЖКТ встречается приблизительно у 30% больных 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.
- Редким проявлением аГУС является поражение кожи с развитием обширных некротических очагов. Встречается также дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног.
- Примерно у 5% 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.

6. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

6.1. Диагностика тромботической микроангиопатии

Рекомендация 1. Диагноз атипичного ГУС – это диагноз исключения. Он устанавливается на основании характерной клинической картины и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие ТМА.

Комментарий

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 – ТТП, STEC-ГУС и аГУС. У взрослых пациентов с ТМА необходимо также исключить значительное число заболеваний и состояний, при которых возможно развитие вторичных ТМА, в первую очередь, связанных с беременностью и родами, системными заболеваниями (СКВ, АФС, склеродермия), злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, сепсисом, злокачественной артериальной гипертензией, лекарственной терапией, ДВС-синдромом. У детей в круг дифференциально-диагностического поиска, кроме ТТП, STEC-ГУС и аГУС, следует включать метилмалоновую ацидурию (дефектный метаболизм кобаламина) и ГУС, ассоциированный с пневмококком, продуцирующим нейраминидазу. Таким образом, диагностика аГУС осуществляется в два этапа. На первом этапе необходимо установить наличие ТМА, на втором – провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными ТМА и первичных ТМА (ТТП, STEC-ГУС и аГУС) между собой.

Рекомендация 2. Диагностика ТМА основана на наличии тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза (МАГА) в сочетании с признаками поражения почек и/или экстраренального поражения.

Комментарий

Тромбоцитопению констатируют при количестве тромбоцитов $<150.000/\text{мм}^3$. Если число тромбоцитов превышает это значение, то об их потреблении можно судить по снижению количества тромбоцитов $>25\%$ от базального уровня (если он известен). В редких случаях возможно развитие МАГА без тромбоцитопении.

Наличие МАГА устанавливают на основании выявления у пациентов с анемией шизоцитоза (число шизоцитов в мазке периферической крови выше 0,1 %) и/или повышенного уровня ЛДГ и/или снижения гаптоглобина. При подозрении на ТМА необходимо определение всех трех указанных маркеров, поскольку в отсутствие изменений одного из них и не выполненных исследованиях двух других диагноз ТМА установить невозможно (ложноотрицательный результат!). Всем больным с ТМА необходимо также выполнять реакцию Кумбса для исключения иммунной природы гемолиза.

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

6.2. Диагностика атипичного ГУС

Рекомендация 3. В случае констатации ТМА диагноз аГУС можно верифицировать, только исключив STEC-ГУС и ТТП. Диагноз STEC-ГУС может быть отвергнут на основании исключения наличия шига-токсина в крови и стуле.

Комментарий

Скрининг на STEC-ГУС необходим всем больным с признаками поражения ЖКТ, особенно с диареей. Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации больного в стационар до начала антибактериальной терапии. Для исключения STEC-ГУС показаны:

- посев кала для выявления культуры STEC (на среду Mac Conkey для E.coli O157:H7)
- определение шига-токсина в кале или ректальном мазке методом ПЦР

- определение шига-токсина в сыворотке крови
- определение в сыворотке крови антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа E. Coli - O157:H7)

Рекомендация 4. Для исключения ТТП всем больным с ТМА необходимо определение активности ADAMTS-13.

Комментарий

Исследование активности ADAMTS-13 следует выполнять до начала плазмотерапии. Активность ADAMTS-13 в норме составляет 80-110%. Снижение её до 5% и менее свидетельствует в пользу диагноза ТТП. У больных с таким уровнем активности ADAMTS-13 показано определение в крови анти-ADAMTS-13-антител для верификации генетической или аутоиммунной формы ТТП, что определяет тактику лечения этого заболевания. У пациентов с аГУС активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако её показатель **всегда** превышает 5%. Снижение активности ADAMTS-13, помимо аГУС, может наблюдаться при системных заболеваниях (катастрофический АФС, СКВ), сепсисе, 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 >150-200мкмоль/л (1,7-2,3мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов >30 000/1мкл практически исключают диагноз ТТП. Исключение STEC-ГУС и ТТП у пациента с не вызывающей сомнений ТМА позволяет диагностировать **атипичный гемолитико-уремический синдром**

Рекомендация 5. Всем пациентам с вновь выявленной ТМА необходимо исследовать кровь на содержание С3 и С4 компонентов комплемента.

Комментарий

Снижение содержания С3 при нормальном уровне в крови больных с клинико-лабораторными признаками ТМА С4 отмечается не более чем у 50% пациентов с аГУС. Нормальный показатель С3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу этого диагноза.

Рекомендация 6. Больным с признаками ТМА, особенно детям и подросткам, необходимо выполнять исследование аутоантител к фактору Н (анти-ФН-антитела).

Комментарий

Аутоантитела к фактору Н обнаруживают приблизительно у 10-15% больных аГУС, преимущественно у детей и подростков. Своевременное выявление анти-ФН-антитела имеет важное значение для выбора тактики лечения

Рекомендация 7. Биопсия почки не является обязательной для диагностики аГУС. Однако она может подтвердить диагноз ТМА в сомнительных и неясных ситуациях.

Комментарий

Биопсия почки может помочь в верификации диагноза в следующих случаях:

- Сомнений в диагнозе аГУС
- Массивной протеинурии у больных с анемией и тромбоцитопенией
- Отсутствия эффекта от плазмотерапии
- Госпитализации в стационар в поздние сроки от дебюта ТМА
- Отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении)
- Подозрения на вторичные формы ТМА
- Подозрения на хроническую ТМА

Рекомендация 8. Генетическое исследование не является необходимым для установления диагноза аГУС и не играет роли для решения вопроса о тактике лечения больного. Однако генетическое исследование необходимо для определения прогноза трансплантации почки, если она планируется, при семейных формах аГУС и рецидивах заболевания.

Комментарий

Отсутствие необходимости генетического исследования для диагностики аГУС основано на том, что мутации генов регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента выявляются у больных с наследственным аГУС в 60-70% случаев, а при спорадической форме болезни – всего в 30%. Таким образом, отрицательный результат генетического скрининга у пациента с несомненной ТМА не исключает наличия аГУС. Выполнение генетического исследования занимает не менее 2х месяцев, а прогноз одинаков у больных как с идентифицированными, так и с неидентифицированными мутациями. Поэтому для диагностики аГУС и назначения лечения генетическое исследование значения не имеет. Однако после трансплантации почки риск рецидива аГУС, определяющего прогноз, зависит от вида мутаций (таблица 1). Именно поэтому при подготовке к трансплантации почки в план обследования пациента с аГУС необходимо включать генетическое исследование.

Рекомендация 9. У взрослых пациентов с ТМА необходимо проводить дифференциальную диагностику аГУС с системными заболеваниями (СКВ, катастрофический АФС) и ВИЧ-инфекцией. Развитие симптомокомплекса ТМА во время беременности и в послеродовом периоде требует также исключения специфических акушерских причин данной патологии.

Комментарий (Таблица 2)

Взрослые больные и подростки с симптомокомплексом ТМА нуждаются в исключении системных заболеваний, в первую очередь, СКВ и АФС. Последний может развиваться как в рамках СКВ (вторичный АФС), так и как самостоятельное заболевание (первичный АФС). Сочетание клинико-лабораторных проявлений ТМА с наличием антифосфолипидных антител безусловно свидетельствует в пользу диагноза «катастрофический АФС», независимо от того, имеются ли у пациента или отсутствуют клинические и иммунологические признаки СКВ. В связи с этим у больных с несомненным наличием ТМА следует обязательно определять серологические маркеры и СКВ, и АФС, поскольку выявленный у пациента спектр маркеров определяет терапевтическую тактику. Кроме системных заболеваний, необходимо исключать ВИЧ-инфекцию, так как среди пациентов с ВИЧ-инфекцией частота ТМА выше, чем в общей популяции, и возрастает с прогрессированием заболевания.

Развитие ТМА во время беременности и сразу после родов требует незамедлительной верификации диагноза, что определяет прогноз для матери и плода. «Акушерская ТМА» может быть представлена не только аГУС и ТТП (разграничение которых проводится теми же методами, что и вне беременности), но и специфическими гестационными видами патологии – преэклампсией и HELLP-синдромом, требующими незамедлительной верификации, так как от этого зависит выбор тактики лечения и прогноз.

Рекомендация 10. У детей с клинико-лабораторными признаками ТМА следует проводить дифференциальную диагностику между аГУС, типичным ГУС, а также ГУС, индуцированным *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующим нейраминидазу, и метилмалоновой ацидурией

Комментарий (Таблица 2):

ГУС, ассоциированный с *Streptococcus pneumoniae*, встречается в основном у детей младше 2 лет и составляет около 5% всех случаев ГУС у детей. Нейраминидаза

Streptococcus pneumoniae атакует N-ацетил-нейраминную кислоту поверхности клеток, делая доступным для взаимодействия с собственными IgM антителами криптантген (холодовой) Томсена-Фриденрейха (Т антиген) - компонент клеточных мембран эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток клубочков. Положительный тест на Т-активацию свидетельствует о повышенном риске развития ГУС и определяет терапевтическую тактику (введение СЗП и неотмытых эритроцитов противопоказано при этой форме ГУС).

Частота метилмалоновой ацидурии среди новорожденных в странах Европы 1:48000 - 1:61000. В Российской Федерации точная частота заболевания не определена. При подозрении на метилмалоновую ацидурии у пациентов с ТМА необходимо проведение анализа уровней аминокислот - изолейцина, валина, метионина и треонина в крови, определение содержания в крови ацилкарнитинов и гомоцистеина, почечной экскреции гомоцистеина и органических кислот - метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной, пропионилглицина. Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования возможно проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций в генах MUT, ММАА, ММАВ ММАСНС, ММАДНС, МСЕЕ. Успех терапии ГУС при этой форме определяется использованием специализированных продуктов на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина, назначении левокарнитина и глицина для усиления связывания токсичного пропионил-радикала, коррекции вторичной карнитиновой недостаточности и кофакторной терапии витамином В12.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика аГУС у детей и взрослых

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки
Типичный ГУС	положительный результат при бактериологическом исследовании кала: посев на среду для выявления STEC (Mac Conkey для O157:H7), определение в образцах фекалий ДНК энтерогеморрагических E.coli методом ПЦР; выявление в сыворотке антител к липополисахаридам наиболее распространенных в данном регионе серотипов E.coli.
Наследственная или приобретенная ТТП	дефицит ADAMTS-13, антитела к ADAMTS-13
Нарушение метаболизма кобаламина (метилмалоновая ацидурия) – исключить у детей в возрасте до 6 месяцев	тяжелый метаболический ацидоз, кетоз, гиперглицинемия, гипераммониемия, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия, гипогликемия/гипергликемия, повышение в крови уровня пропионилкарнитина, в некоторых случаях метилмалонилкарнитина и снижение содержания свободного карнитина, в моче значительное повышение концентрации метилмалоновой кислоты,

	3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной кислоты, гомоцистина, мутация генов MUT, ММАА, ММАВ, ММАСНС, ММАДНС, МСЕЕ
<i>Streptococcus pneumoniae</i> - индуцированный ГУС – исключить у детей в возрасте до 5 лет	ложноположительный тест Кумбса, положительный рост культуры (кровь, ликвор) или ПЦР, положительная реакция активации Т-лимфоцитов (экспозиция антигенов Томсен-Фриденрейха на эритроцитах)
Беременность. Исключить HELLP-синдром преэклампсию, ТТП	тест на беременность, ферменты печени, срок гестации
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	Анти-ДНК-антитела, антинуклеарные антитела, антикардиолипиновые антитела, анти-β2-ГП1-антитела, волчаночный антикоагулянт
ВИЧ	положительные результаты иммунного блоттинга на ВИЧ-инфекцию
ТМА на фоне злокачественных новообразований, химиотерапии (митомицин, блеомицин, цисплатин, ингибиторы VEGF), трансплантации, приема лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, ингибиторы кальцийнейрина, тиклопидин, клопидогрель, интерферон, хинин)	

7. ЛЕЧЕНИЕ

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

7.1 Лечение взрослых пациентов с аГУС

Рекомендация 11. Все больные с признаками ТМА должны быть госпитализированы в многопрофильные стационары с хорошо оснащённым отделением реанимации и интенсивной терапии.

Комментарий: Госпитализация в подобные стационары обусловлена необходимостью применения диализных методов лечения (гемодиализ, продленная веновенозная гемодиализация), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и плазмотерапии (ПТ).

Рекомендация 12. Всем взрослым больным с впервые выявленной ТМА или рецидивом аГУС, диагноз которого был установлен ранее, назначается плазмотерапия (ПТ). Плазмотерапия может проводиться в режимах инфузий свежемороженой плазмы (ИСЗП, ИП) или плазмообмена (ПО), причем режим плазмообмена более предпочтителен.

Комментарий: Хотя проспективные клинические исследования по лечению аГУС СЗП отсутствуют, ПТ в течение нескольких десятилетий эмпирически используется как

предпочтительный метод лечения этого заболевания, поскольку накопленный за этот срок опыт свидетельствует об уменьшении летальности пациентов с аГУС под действием плазмотерапии. При этом частота восстановления гематологических показателей и функции почек не превышает 50%. При ИП пациенту вводится донорская СЗП, содержащая функционально активные регуляторные белки системы комплемента, что устраняет дефицит собственных естественных регуляторов – факторов Н и I, а также прекращает тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла за счет введения естественных компонентов плазмы, обладающих протеолитической активностью в отношении сверхкрупных мультимеров ф.В, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. При ПО, кроме этого, происходит удаление измененных эндогенных циркулирующих ингибиторов комплемента и, возможно циркулирующих антител к фактору Н. Режим ПО предпочтительнее ИП, поскольку позволяет вводить большие объемы СЗП без развития гиперволемии и гипергидратации, что особенно важно у пациентов с олигурией, поражением ЦНС и сердца.

Рекомендация 12.1. Инфузии СЗП необходимо проводить в объеме 30-40 мл/кг в 1-й день, 10-20 мл/кг в последующие дни.

Рекомендация 12.2. В начале терапии следует провести 5 сеансов ПО ежедневно с объемом эксфузии 40мл/кг/с, при необходимости 60-75 мл/кг/с с замещением адекватным объемом СЗП (1-1,5 расчетного объема плазмы). Затем в последующие 2 недели необходимо проводить по 5 сеансов ПО в том же режиме. Далее сеансы проводят через день (3 сеанса в неделю) еще в течение 2х недель. Продолжительность лечения СЗП не определена. Решение о продолжении ПТ следует принимать в зависимости от его эффективности.

Комментарий: При лечении аГУС возможно сочетание режимов ИП и ПО.

Рекомендация 12.3. Сеансы ПО следует продолжить до нормализации числа тромбоцитов, прекращения гемолиза и улучшения функции почек. В связи с этим терапию СЗП необходимо контролировать ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ.

Комментарий: Критериями эффективности ПТ служат:

- исчезновение тромбоцитопении
- прекращение гемолиза, о чем свидетельствует нормализация ЛДГ

Стойкая нормализация уровня тромбоцитов и прекращение гемолиза в течение не менее 2-3х дней является показанием к прекращению ПТ. Следует помнить, что в ряде случаев нормализация гематологических показателей может не сопровождаться улучшением функции почек. Это дает основания для изменения тактики лечения.

Рекомендация 12.4. Пациентам с аГУС без выраженной тромбоцитопении (число тромбоцитов менее 20000/мкл), не имеющим тяжелых осложнений (кровотечения), трансфузии тромбоконцентрата противопоказаны.

Комментарии: Трансфузии тромбоцитов могут усилить проявления ТМА у пациентов с аГУС, поскольку провоцируют новые эпизоды микротромбообразования с дальнейшим потреблением тромбоцитов.

Рекомендация 12.5. При отсутствии выраженной тромбоцитопении и кровоточивости у больных аГУС ПТ следует сочетать с назначением гепаринотерапии. Во время острого эпизода ТМА обычный (нефракционированный) гепарин (НФГ) следует назначать внутривенно капельно с дозированной скоростью введения (через инфузомат). При таком режиме введения доза НФГ составляет 250-

1000ЕД/час. Возможно также введение малых доз НФГ (2500-5000ЕД) непосредственно в емкость с СЗП перед инфузией.

Комментарий: Сочетание НФГ с ПТ позволяет усилить антитромботический эффект СЗП и способствует более быстрому купированию тромбоцитопении.

Рекомендация 12.5. Пациентам с аГУС, имеющим выраженную МАГА (Hb менее 75г/л), необходима коррекция анемии. С этой целью следует применять трансфузии эритроцитарной массы и/или препараты эритропоэтина.

Рекомендация 12.6. Наличие у больных аГУС артериальной гипертензии требует назначения антигипертензивных препаратов (См. рекомендации по лечению АГ у нефрологических больных).

Рекомендация 12.7. У пациентов с аГУС необходимо выявить возможные триггеры заболевания и назначить лечение, направленное на их подавление.

Комментарий: Особое значение имеет своевременная диагностика инфекций, наиболее часто предшествующих аГУС, и следующая за ней адекватная антибактериальная терапия.

Рекомендация 13. Взрослым пациентам с аГУС в случаях неэффективности плазмотерапии, плазмозависимости, развития нежелательных явлений в процессе ПТ, рецидивирующего течения заболевания или семейном его характере следует назначать Экулизумаб – препарат группы комплемент-ингибирующих антител.

Комментарий: Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса Ig G к C5 компоненту комплемента. Экулизумаб блокирует расщепление C5 на C5a и C5b, что препятствует образованию мембрано-атакующего комплекса C5b-9 и подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия и прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования. Применение Экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА и/или предупреждает прогрессирование поражения почек. Блокируя терминальный комплекс комплемента, Экулизумаб сохраняет интактным проксимальное звено каскада комплемента, что крайне важно для опсонизации микроорганизмов и клиренса иммунных комплексов.

Рекомендация 13.1. За 2 недели до начала лечения Экулизумабом больного аГУС необходимо вакцинировать против *Neisseria meningitidis*, поскольку на фоне применения препарата возрастает риск развития менингита. Вакцинацию производят конъюгированной тетравакциной Менцевакс против серотипов возбудителя А,С,У и W135.

Комментарий: При блокаде C5 компонента комплемента препаратом Экулизумаб нарушается иммунный ответ на некоторые инкапсулированные бактерии. У взрослых пациентов это, главным образом, вид *Neisseria* - менингококк. В связи с этим лечение Экулизумабом может осложниться развитием менингококковой инфекции, с целью профилактики которой пациентов с аГУС следует иммунизировать до начала терапии.

Рекомендация 13.2. При показаниях к срочному началу лечения Экулизумабом, исключающему возможность предшествующей вакцинации, с целью предотвращения менингококковой инфекции пациенту следует проводить антибиотикопрофилактику. Лечение антибиотиками необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2х недель в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии Экулизумаба. Для антибиотикопрофилактики следует использовать ципрофлоксацин 500мг дважды в день, пенициллин или амоксициллин.

Комментарий: Длительность применения антибиотиков определяется лечащим врачом, исходя из конкретной клинической ситуации. В случаях невозможности вакцинации в момент начала лечения Экулизумабом 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 больным аГУС обусловлена отсутствием вакцины против серотипа B *N. meningitidis*, в связи с чем проведение вакцинации полностью не исключает развития менингита.

Рекомендация 13.3. Взрослым пациентам с аГУС Экулизумаб назначается в стандартных дозировках, не зависящих от массы тела. В фазе индукции (начальный цикл) Экулизумаб вводится в дозе 900 мг в виде внутривенной инфузии один раз в неделю в течение первых 4-х недель терапии (всего 4 инфузии). На 5ой неделе терапии внутривенно вводится 1200 мг препарата (5я инфузия).

Рекомендация 13.4. В течение всей поддерживающей фазы терапии, которая начинается через 2 нед. после 5й инфузии препарата, Экулизумаб вводится внутривенно в дозе 1200 мг один раз каждые последующие две недели.

Рекомендация 13.5. Критериями эффективности терапии Экулизумабом являются прекращение микроангиопатического гемолиза (снижение уровня ЛДГ до нормальных значений) и нормализация числа тромбоцитов, а также улучшение функции почек.

Комментарий: В основе терапевтического эффекта Экулизумаба лежит прекращение микроциркуляторного тромбообразования вследствие блокады безудержной активации альтернативного пути комплемента. Препарат подавляет комплемент сразу же после первой инфузии, и его сниженная активность сохраняется в течение всего срока лечения. Поэтому показатель общей гемолитической активности комплемента (CH50) в процессе лечения стойко равен нулю.

Рекомендация 13.6. Длительность лечения Экулизумабом не определена. В настоящее время считается, что терапия должна продолжаться пожизненно.

Комментарий: По мере накопления опыта применения препарата, по-видимому, в ряде случаев возможно будет прекратить лечение на основе оценки степени риска рецидива аГУС. У больных группы низкого риска лечение может быть прекращено после достижения ремиссии. Пациентам группы среднего риска лечение можно будет прекратить через 12 месяцев стойкой ремиссии, поддерживаемой продолжающимся лечением Экулизумабом. При возникновении признаков рецидива заболевания лечение должно немедленно возобновляться. Пациенты группы высокого риска должны получать лечение экулизумабом пожизненно. Риск развития рецидива аГУС зависит от типа мутации.

- К категории низкого риска относятся пациенты с: изолированной мутацией в гене MСР, а также пациенты с антителами к фактору Н, 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 фактора I, больные с постоянно низким уровнем антител к фактору Н, а также больные без идентифицированных мутаций в генах системы комплемента.

- К категории высокого риска относятся больные с рецидивами аГУС в анамнезе, пациенты, имеющие родственников с рецидивирующим течением аГУС, больные с мутациями в генах фактора H, B и C3.

7.2 Лечение детей с аГУС

Рекомендация 14. Все дети с признаками ТМА должны быть госпитализированы в диализные центры или многопрофильные стационары с отделением реанимации и интенсивной терапии, оснащенным, в первую очередь, аппаратурой для экстракорпорального очищения крови.

Комментарий: Госпитализация в подобные лечебные учреждения обусловлена необходимостью применения диализных методов лечения (гемодиализ (ГД), продленная веновенозная гемодильтрация (ПВВДФ), перитонеальный диализ (ПД), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и плазмотерапии (ПТ).

Рекомендация 15. Всем детям с впервые выявленной ТМА или вероятным аГУС назначается плазмотерапия. Плазмотерапия может проводиться в режимах инфузий свежзамороженной плазмы (ИСЗП, ИП) или плазмообмена (ПО). При вероятном диагнозе аГУС плазмообмен предпочтительнее начинать в первые 24 ч от момента госпитализации в специализированное учреждение.

Комментарии: Абсолютными противопоказаниями к ПО являются: нестабильная гемодинамика, сердечная недостаточность, инфузия симпатомиметиков в массивной дозе (допамин более 20 мкг/кг/мин.), профузное кровотечение любой локализации, церебральный инсульт в острой стадии, отек легких. Относительными противопоказаниями к ПО являются: период новорожденности, анемия при содержании эритроцитов менее $3,0 \times 10^{12}/\text{мл}$, гемоглобина 75–90 г/л, гипофибриногенемия (уровень фибриногена менее 2,0 г/л), гипопроteinемия (содержание общего белка в крови менее 55 г/л), некорригированная гиповолемия.

Рекомендация 15.1. Инфузии СЗП необходимо проводить в объеме 10-40 мл/кг/сут.

Комментарий: Объем ИСЗП определяется состоянием сердечно-легочной деятельности

Рекомендация 15.2. Плазмообмен у детей проводят с объемом эксфузии 60-75 мл/кг/с с замещением адекватным объемом СЗП (1,5 ОЦП). Продолжительность ПТ не определена и решение о ее продолжении следует принимать в зависимости от его эффективности.

Комментарий: При лечении аГУС возможно сочетание режимов ИП и ПО. Плазмообмен проводится под непрерывным введением НФГ: болюс 100 Ед /кг, поддерживающая доза – 20 Ед/кг в час. Замещение – 5% альбумин + физиологический раствор + СЗП. Терапевтический ПО может быть ассоциирован с осложнениями, как у взрослых, так и у детей, причем риск фатальных осложнений у детей выше (таблица 3).

Таблица 3. Осложнения плазмообмена у детей

Осложнения у детей	% пациентов с осложнениями
Гипотензия (требующая инфузионной терапии)	48
Документированная гипокальциемия	64
Аллергические реакции	24
Тяжелая анемия	48

Тяжелые сосудистые осложнения у детей	% пациентов с осложнениями
Нестабильность АД	23
Внутрисосудистый тромбоз	18
Обструкция центральных вен	20
Тромбоз катетера	12
Катетерные инфекции	16

Рекомендация 15.3. Сеансы ПО следует продолжить до нормализации числа тромбоцитов, прекращения гемолиза и улучшения функции почек. В связи с этим терапию СЗП необходимо контролировать ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ.

Комментарий: Критериями эффективности ПТ служат:

- исчезновение тромбоцитопении
 - прекращение гемолиза, о чем свидетельствует нормализация ЛДГ
- Стойкая нормализация уровня тромбоцитов и прекращение гемолиза в течение 3х дней является показанием к прекращению ПТ.

Рекомендация 15.4. Пациентам с аГУС без выраженной тромбоцитопении (число тромбоцитов менее 20000/мкл), не имеющим тяжелых осложнений (кровотечения), трансфузии тромбоконцентрата противопоказаны.

Комментарий: Трансфузии тромбоцитов могут усилить проявления ТМА у детей с аГУС, поскольку провоцируют новые эпизоды микротромбообразования с дальнейшим потреблением тромбоцитов.

Рекомендация 15.5. При отсутствии выраженной тромбоцитопении и кровоточивости у детей с аГУС ПТ следует сочетать с назначением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (фрагмин, фраксипарин) из расчета 100-200 МЕ анти-ХА/кг.

Комментарий: Применение НМГ с большей точностью позволяет предсказать дозозависимый антикоагулянтный эффект, они характеризуются повышенной биодоступностью при подкожном введении, более продолжительным периодом полураспада. Сочетание НМГ с ПТ позволяет опосредованно усилить антитромботический эффект СЗП. Кроме того, НМГ вызывают выделение тканевого ингибитора тромбопластина, подавляют освобождение фактора Виллебранда, устраняют прокоагулянтную активность лейкоцитов, улучшают эндотелиальную функцию.

Рекомендация 15.6. Пациентам с аГУС, имеющим выраженную МАГА (Hb менее 75г/л), необходима коррекция анемии. С этой целью следует применять трансфузии эритроцитарной массы и/или эритропоэстимулирующие средства.

Комментарий: В остром периоде аГУС следует применять трансфузии эритроцитарной массы из расчета 10-15 мл/кг. В периоде разрешения аГУС при сохраняющейся анемии, не связанной с гемолизом, использовать препараты, стимулирующие эритропоэз, в дозе 100-150 МЕ/кг, кратность использования которых определяется уровнем гемоглобина.

Рекомендация 15.7. Наличие у больных аГУС артериальной гипертензии требует назначения антигипертензивных препаратов (См. рекомендации по лечению АГ у нефрологических больных).

Комментарий: Артериальная гипертензия – у детей стойкое повышение артериального давления выше 95 перцентиля для данного пола, возраста и роста (таблица 4).

Таблица 4. Уровень артериального давления у детей в зависимости от пола, возраста и перцентиля роста

Возраст	Перцентиль роста	Мальчики		Девочки	
		САД	ДАД	САД	ДАД
1 год	50	99	52	100	54
	95	106	58	102	55
2 года	50	102	57	101	59
	95	106	59	104	61
3 года	50	105	61	103	63
	95	108	63	106	64
4 года	50	107	65	104	66
	95	110	66	107	67
5 лет	50	108	68	106	68
	95	111	69	109	69
6 лет	50	110	70	108	70
	95	113	72	110	71
7 лет	50	111	72	109	71
	95	114	74	112	72
8 лет	50	112	73	111	72
	95	115	75	114	74
9 лет	50	114	75	113	73
	95	117	76	116	75
10 лет	50	115	75	115	74
	95	119	77	118	76
11 лет	50	117	76	117	75
	95	120	78	119	77
12 лет	50	120	76	119	76
	95	123	78	121	78
13 лет	50	122	77	121	77
	95	125	79	123	79
14 лет	50	125	78	122	78
	95	128	79	125	80
15 лет	50	127	79	123	79
	95	130	80	126	81
16 лет	50	130	80	124	80
	95	133	82	127	81
17 лет	50	132	82	125	80
	95	135	84	127	81

В таблице 5 приведены лекарственные средства, применяемые при лечении артериальной гипертензии у детей.

Таблица 5. Лекарственные средства, применяемые при лечении артериальной гипертензии у детей

Фарм.группа	Препарат	Доза	Кратность приема
Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента	Каптоприл	От 0,3-0,5 мг/кг/24 часа до 6 мг/кг/24 часа	3 раза в день
	Эналаприл	От 0,08 мг/кг/24 часа до 0,6 мг/кг/24 часа (max 40 мг в день)	1-2 раза в день
	Беназеприл	От 0,2 мг/кг/24 часа до 0,6 мг/кг/24 часа (max 40 мг в день)	1 раз в день
	Фозинорил	Дети > 50 кг. Нач. доза 5-10 мг, max - 40 мг/24 часа	1 раз в день
	Лизиноприл	От 0,07 мг/кг/24 часа до 0,6 мг/кг/24 часа (max 40 мг в день)	1 раз в день
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан	От 0,7 мг/кг/24 часа до 1,4 мг/кг/24 часа (max 100 мг в день)	1 раз в день
	Ирбесартан	6-12 лет: 75-150 мг/24 часа; ≥ 13 лет: 150-300 мг/24 часа	1 раз в день
	Валсартан	40-80 мг в день	1 раз в день
Блокаторы кальциевых каналов: дигидропиридиновые и недигидропиридиновые	Нифедипин	0,25-2мг/кг/24 часа	3-4 раза в день
	Амлодипин	6-17 лет: 2,5-5 мг/24 часа	1 раз в день
	Фелодипин	2,5-10 мг/24 часа	1 раз в день
	Исрадипин	От 0,15-0,2 мг/кг/24 часа до 0,8 мг/кг/24 часа (max 20 мг в день)	1 раз в день
	Верапамил	До 80 мг/24 часа	3-4 раза в день
	Дилтиазем	Подростки: до 180 мг/24 часа	2-3 раза в день
β-блокаторы	Атенолол	От 0,5-1 мг/кг/24 часа до 2 мг/кг/24 часа (max 100 мг в день)	1-2 раза в день
	Бисопролол	От 2,5 до 10 мг/24 часа	1 раз в день
	Метопролол	От 1-2 мг/кг/24 часа до 6 мг/кг/24 часа (max 200 мг в день)	2 раза в день
	Пропранолол	От 1-2 мг/кг/24 часа до 4 мг/кг/24 часа (max 640 мг в день)	2-3 раза в день
Диуретики	Фуросемид	0,5-2 мг/кг/24 часа	1-2 раза в день
	гидрохлортиазид	От 1 до 3 мг/кг/24 часа (max 50 мг в день)	1 раз в день
βα -блокаторы	Лабеталол	От 1 до 3 мг/кг/24 часа	2 раза в день
Центральные α-агонисты	Клонидин	Дети > 12 лет: 0,2 -2,4 мг/24 часа	2 раза в день
Периферические α-антагонисты	Доксазозин	1-4 мг/24 часа	1 раз в день
	Празозин	0,05-0,1 мг/кг/24 часа	3 раза в день

Вазодилататоры	Гидралазин	От 0,75 до 7,5 мг/кг/24 часа (max 200 мг в день)	4 раза в день
	миноксидил	Дети < 12 лет: 0,2 мг/кг/24 часа (max 20 мг); Дети > 12 лет: от 5 до 100 мг 24 часа	1-3 раза в день

Назначение иАПФ противопоказано при снижении рСКФ от 30 и ниже мл/мин/1,72м².

Рекомендация 15.8. Всем педиатрическим пациентам с аГУС, проявляющимся ОПН, необходимо решение вопроса о целесообразности проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Рекомендация 15.9. При развитии диализзависимой ОПН у детей с аГУС определить показания к выбору вида ЗПТ (ПД, ГД, ПВВГДФ).

Комментарий: При выборе модальности диализа учитывается тяжесть клинического состояния, степень метаболических нарушений, наличие противопоказаний к определенному методу диализа, а также возраст, рост, вес ребенка и доступность видов ЗПТ в конкретном лечебном учреждении. Показаниями к перитонеальному диализу являются: «изолированная ОПН», 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 ацидоз, 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.

Рекомендация 15.10. У пациентов с аГУС необходимо выявить возможные триггеры заболевания и назначить лечение, направленное на их подавление.

Комментарий: Особое значение имеет своевременная диагностика инфекций, наиболее часто предшествующих аГУС, и следующая за ней адекватная антибактериальная терапия.

Рекомендация 15.11. Фармакокинетика всех лекарственных средств, элиминируемых с мочой, существенно меняется в анурической стадии ОПН при аГУС, что определяет необходимость изменения дозы и кратности введения препаратов. Диализная терапия также требует коррекции дозы тех лекарств, которые способны проникать через мембрану диализатора.

Рекомендация 16. Педиатрическим пациентам с установленным диагнозом аГУС, семейном его характере, при течении аГУС с экстраренальными проявлениями первой линией терапии является назначение Экулизумаба – препарат группы комплемент-ингибирующих антител.

Рекомендация 16.1. Назначение экулизумаба показано детям с вероятным диагнозом аГУС при неэффективности плазмотерапии, плазмозависимости, пациентам с подозрением на аГУС в тяжелом состоянии, обусловленном ОПН, требующей ЗПТ, и поражением ЦНС (судороги, кома) до получения результатов лабораторных тестов (ADAMTS 13 и Шига-токсин), а также пациентам с установленным диагнозом аГУС

при наличии органной дисфункции (длительностью не более 1 года) и отсутствии лабораторных критериев ТМА.

Рекомендация 16.1. За 2 недели до начала лечения Экулизумабом ребенка, больного аГУС, необходимо вакцинировать против инфекций, являющихся причиной менингита у детей, поскольку на фоне применения препарата возрастает риск его развития. Вакцинацию производят конъюгированной тетравалентной вакциной Менцевакс против серотипов возбудителя А,С,У и W135, а также конъюгированной вакциной против *Haemophilus influenzae type b* и вакциной для профилактики заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*.

Рекомендация 16.2. При вакцинации менее чем за 14 дней до введения первой дозы препарата Экулизумаб необходим профилактический курс антибиотиков, начиная с 1-го дня введения препарата и до 14 дней после вакцинации против инфекций, вызывающих развитие менингита.

Рекомендация 16.3. Профилактический курс антибиотиков начинать не менее чем с 1-го дня введения препарата Экулизумаб и на всем протяжении периода введения препарата (при противопоказаниях к вакцинации) или до 14-ого дня после вакцинации пациента. С целью антибиотикопрофилактики у детей следует использовать амоксициллин.

Комментарий: Детям младше 2 лет амоксициллин назначают в суточной дозе 20 мг/кг в 3 приема, в возрасте от 2 до 5 лет – по 125 мг 3 раза в сутки, в возрасте 5-10 лет – по 250 мг х 3 раза в сутки. Пациентам старше 10 лет (с массой тела более 40 кг) препарат назначают по 500 мг 3 раза в сутки

Рекомендация 16.4. Пациентам < 18 лет доза Экулизумаба рассчитывается с учетом массы тела по схеме, представленной в таблице 6. Выделяют индукционную и поддерживающую фазы лечения.

Таблица 6. Режим введения Экулизумаба при аГУС у пациентов < 18 лет

Масса тела пациента	Индукция	Поддерживающая
40 кг и более	900 мг в неделю х 4 дозы	1200 мг на 5 неделе; затем 1200 мг каждые 2 недели
30 - 40 кг	600 мг в неделю х 2 дозы	900 мг на 3 неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 - 30 кг	600 мг в неделю х 2 дозы	600 мг на 3 неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 - 20 кг	600 мг в неделю х 1 доза	300 мг на 2 неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 - 10 кг	300 мг в неделю х 1 доза	300 мг на 2 неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

Рекомендация 16.5. Критериями эффективности терапии Экулизумабом являются прекращение микроангиопатического гемолиза (снижение уровня ЛДГ до нормальных значений), нормализация числа тромбоцитов, а также улучшение функции почек и других органов, вовлеченных в процесс окклюзионного микротромбообразования.

Рекомендация 16.6. От терапии Экулизумабом следует ожидать:

- Предотвращения летального исхода при своевременном начале терапии
- Достижения и поддержания гематологической ремиссии
- Отсутствия потребности в плазмотерапии
- Улучшения, поддержания или продолжения улучшения функции почек
- Снятия вопроса о проведении трансплантации в ряде случаев
- Улучшения качества жизни

Рекомендация 16.7. Длительность лечения Экулизумабом не определена. В настоящее время считается, что терапия должна продолжаться пожизненно или может быть в ряде случаев (достижение стойкой ремиссии) отменена через 2 года от начала лечения с последующей оценкой активности заболевания.

Комментарий: Риск развития рецидива аГУС определяется типом мутации. Продемонстрировано, что при отмене препарата через 2 года рецидивы аГУС чаще возникают у пациентов с мутациями CFH, C3, THBD, не рецидивируют пациенты, имеющие мутацию MCP и анти CFH-ат. Поэтому отмена препарата в ряде случаев возможна после оценки степени риска рецидива аГУС (см. комментарий к рекомендации 13.6). При возникновении признаков рецидива заболевания лечение Экулизумабом должно немедленно возобновляться.

Рекомендация 16.8. Экулизумаб как первая линия терапии может рассматриваться при аГУС, ассоциированном с антителами к CFH. Длительность терапии составляет 6-12 мес. с последующей отменой и переводом на иммуносупрессивную терапию (селлсепт) длительно под контролем уровня антител. Отмена иммуносупрессивной терапии возможна при отрицательном результате анализа.

Рекомендация 16.9. Экулизумаб как единственное средство лечения при аГУС, ассоциированном с антителами к CFH, рассматривается при:

- противопоказаниях к иммуносупрессивной терапии и отсутствии эффекта от нее
- невозможности проведения и неэффективности плазмообменов
- антительном аГУС, ассоциированный с мутациями белков-регуляторов комплемента

8. АТИПИЧНЫЙ ГУС И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

8.1. Общие положения и оценка риска рецидива аГУС после трансплантации почки

Рекомендация 17. Трансплантация почки может выполняться пациентам с аГУС, достигшим ТПН (ХБП 5 стадии), не имеющим клинических проявлений экстраренальной ТМА, не ранее чем через 12 мес. после начала заместительной почечной терапии.

Комментарий: аГУС является противопоказанием к родственной трансплантации почки. Однако в некоторых случаях она может выполняться, если у больного при тщательном исследовании генов системы комплемента выявляются мутации, несомненно имеющие патогенетическое значение в развитии аГУС, а у донора таковых не обнаруживается. 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.

Рекомендация 17.1. Рекомендуется 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.

Рекомендация 17.2. Перед включением в «Лист ожидания» трансплантации почки пациента с аГУС необходимо выполнить оценку риска рецидива заболевания после трансплантации, включающую, помимо стандартного обследования, генетическое исследование и определение в динамике титра антител к фактору H.

Комментарий: 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 кальцинейрина (циклоспорина А и такролимуса), острое отторжение трансплантата, особенно гуморальное, вирусные инфекции (цитомегаловирусная инфекция и другие герпес-вирусные инфекции, грипп, ВКV-инфекция, инфекция, вызванная парвовирусом В19, инфекционные гастроэнтериты и др.)

8.2. Профилактика рецидива аГУС после трансплантации почки

Рекомендация 18.1. После трансплантации почки пациентам с доказанным низким риском рецидива аГУС можно не проводить специальную профилактику.

Рекомендация 18.2. Пациентам со средним риском рецидива необходима профилактика, которая может осуществляться как проведением превентивного плазмообмена, так и профилактическим введением экулизумаба, при этом экулизумаб является более предпочтительным средством профилактики.

Комментарий: Выбор между плазмообменом и введением экулизумаба зависит от наличия у пациента адекватного сосудистого доступа, переносимости введения донорской плазмы и доступности экулизумаба.

Рекомендация 18.3. Профилактический плазмообмен целесообразно проводить в следующем режиме: 1 сеанс плазмообмена непосредственно перед операцией, 1 инфузия СЗП во время трансплантации, ежедневные сеансы плазмообмена после операции, по крайней мере, в течение 5 дней, с последующим постепенным уменьшением количества сеансов (5 дней в неделю в течение 2 недель, затем 3 сеанса в неделю в течение 2 недель и т.д.).

Рекомендация 18.4. Пациентам группы высокого риска развития рецидива показано проведение профилактической терапии экулизумабом.

Профилактика экулизумабом должна быть начата до трансплантации – первое введение препарата в дозе 900 мг у взрослых не позднее чем за 1 час до реперфузии донорской почки (у пациентов, ожидающих ургентную ТП или трансплантацию от живого донора, профилактика может быть начата за несколько недель). Второе введение экулизумаба в дозе 900 мг обязательно в первые сутки после ТП. Последующие введения препарата осуществляются 1 раз в неделю (900 мг у взрослых) с переходом на режим 1 раз в 2 недели (1200мг) по индивидуальному протоколу.

Комментарий: Однократное введение экулизумаба для профилактики рецидива аГУС после трансплантации не поддерживается. В настоящее время оптимальная общая продолжительность введения экулизумаба после ТП не определена. Пациентам с высоким риском рецидива может потребоваться введение экулизумаба в течение всего срока функционирования трансплантата.

Рекомендация 18.5. У пациентов со средним риском рецидива через 12 месяцев после трансплантации при отсутствии даже субклинических рецидивов может быть произведена контролируемая попытка отмены препарата или, по крайней мере, увеличения интервалов между его введениями.

Комментарий: Для получения ответа на вопрос об оптимальной длительности применения экулизумаба после трансплантации у пациентов с аГУС необходимо проведение дальнейших клинических исследований.

Рекомендация 18.6. Билатеральная нефрэктомия не уменьшает риск развития рецидива в трансплантате.

Рекомендация 18.7. С целью профилактики рецидива аГУС рекомендуется избегать высоких концентраций в крови реципиентов ингибиторов кальцинейрина – циклоспорина и такролимуса.

Рекомендация 18.8. Применение невысоких доз ингибиторов кальцинейрина у пациентов с аГУС предпочтительнее использования ингибиторов mTOR – сиролимуса или эверолимуса.

Рекомендация 18.9. В посттрансплантационном периоде пациентам с аГУС рекомендуется проводить профилактику цитомегаловирусной инфекции и пневмоцистоза по существующим протоколам (валганцикловир в течение 6 мес., триметоприм-сульфаметоксазол в течение 6 мес.) и ежегодную вакцинацию против сезонного гриппа только инактивированными вакцинами. Использование живых вакцин после трансплантации не допускается.

Рекомендация 18.10. Если пациент не был вакцинирован ранее, то в порядке подготовки к трансплантации и профилактическому применению экулизумаба и у детей, и у взрослых необходима вакцинация против менингококковой, пневмококковой инфекции и инфекции, вызванной гемофильной палочкой.

8.3. Диагностика и лечение рецидива аГУС после трансплантации почки

Рекомендация 19.1. При любой дисфункции почечного трансплантата у пациентов с аГУС рекомендуется проведение обследования с целью исключения ТМА: количество тромбоцитов, мазок крови для выявления шизоцитов, гаптоглобин, ЛДГ.

Рекомендация 19.2. Дисфункция трансплантата является показанием к его биопсии даже при отсутствии лабораторных признаков МАГА.

Рекомендация 19.3. Терапией первой линии при рецидиве аГУС после трансплантации почки является Экулизумаб.

Комментарий: Однократное введение экулизумаба для лечения рецидива аГУС после трансплантации не поддерживается. Лечение Экулизумабом при рецидиве аГУС должно быть начато как можно раньше, поскольку только при раннем лечении (до 4 недель от начала рецидива) наиболее полно восстанавливается функция трансплантата. Оптимальная продолжительность лечения рецидива пока не установлена (требуется дальнейшие исследования), но у пациентов - носителей мутаций с высоким риском рецидива (*CFH*, *C3*, *CFB*), может потребоваться лечение в течение всего периода функционирования трансплантата. Все попытки увеличения интервалов между введениями Экулизумаба или его отмены после купирования рецидива аГУС должны проходить под строгим клиническим и лабораторным контролем.

Рекомендация 19.4. В период ожидания поставки препарата должен проводиться плазмообмен с адекватным объемом эксфузии и замещения плазмы – 40-60 мл/кг массы тела пациента.

9. ЛИТЕРАТУРА

1. 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: 687-696.
2. Barbour T., Johnson S., Cohn S. et al. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2673-2685.
3. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013; 33(1): 27-45.
4. Cataland SR, Haifeng M.Wu. Atypical haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med.* 2013;24:486-491.
5. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F. et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *AJKD* 2013; <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.011>
6. Kavanagh D., Goodship T.H.J. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010; 17(5):432-438.
7. Laurence J. Atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS): treating the patient. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013; 11(10), Suppl.15:3-15
8. Legendre CM, Licht C, Greenbaum LA et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23):2169-2181.
9. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673-681
10. Лора Ш., Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром// *Нефрология.*- 2012; т. 16, №2, с.16-48.
11. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med.* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.009>
12. Nester C.M., Thomas C.P. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is this, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012:617-25.
13. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-87.
14. 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; 5:1844-1859
15. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *BJH* 2012; 158 (3): 323–335.
16. Scully M., Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *BJH* 2014; doi:10.1111/bjh.12718

17. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *BJH*.2009;148:37-47
18. Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. An Update. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:565-584
19. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T. et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8, 643-657.
20. Zuber J., Le Quintrec M, Sberro-Soussan R. Et al. New Insight into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:23-35