

Клинические рекомендации

Атипичный гемолитико - уремический синдром у взрослых

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D59.3; M31.1; N08.2; N17.0; N17.1

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **201_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Название организации в соответствии с Уставом
- Название организации в соответствии с Уставом
- Название организации в соответствии с Уставом

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	8
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	15
2.1 Жалобы и анамнез	15
2.2 Физикальное обследование	16
2.3 Лабораторные диагностические исследования	16
2.3.1 Диагностика тромботической микроангиопатии	16
2.3.2 Диагностика атипичного ГУС	17
2.4 Инструментальные диагностические исследования	22
2.5 Другие диагностические исследования	22
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	25
3.1 Плазматерапия	25
3.2 Патогенетическая комплемент-блокирующая терапия	28

3.3 Сопутствующая терапия.....	32
3.4 Хирургическое лечение	33
3.5 Мониторинг эффективности и безопасности лечения.....	41
3.6 Профилактика нежелательных явлений терапии	42
3.7 Лечение особых групп пациентов.....	42
3.7.1 Лечение пациентов с аГУС, ассоциированного с беременностью	42
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	44
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	44
6. Организация оказания медицинской помощи.....	46
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния)	47
Критерии оценки качества медицинской помощи	48
Список литературы.....	52
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	63
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	65
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	67
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	68
Алгоритм ведения пациента с атипичным гемолитико - уремическим синдромом.....	68
Алгоритм диагностики аГУС	69
Алгоритм действий при подозрении на ТМА.....	70
Приложение В. Информация для пациента	71

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	72
---	----

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АПК – альтернативный путь активации комплемента
аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром
АаГУС – акушерский атипичный ГУС
АТП – аллотрансплантация почки
АФС – антифосфолипидный синдром
ГД – гемодиализ
ГКС – глюкокортикостероиды
ГУС – гемолитико-уремический синдром
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗПТ – заместительная почечная терапия
КАС – комплемент-активирующие состояния
КАФС – катастрофический АФС
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия
МАК – мембраноатакующий комплекс
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НФГ – нефракционированный гепарин
ОПП – острое повреждение почек
ПВВГДФ – продленная вено-венозная гемодиофильтрация
ПД – перитонеальный диализ
ПТ – плазмотерапия
ПО – плазмообмен
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РТМ – ритуксимаб
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СЗП – свежезамороженная плазма
СКВ – системная красная волчанка
ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТП – трансплантация почки

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ЦНС – центральная нервная система

ЦФ – циклофосфан

ЭК – эндотелиальные клетки

ADAMTS13 – a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domain

CFH – фактор H комплемента

СКД-ЕРІ – формула для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКД-
Epidemiology Collaboration 2009)

СТЕС-ГУС – типичный гемолитико-уремический синдром

Термины и определения

ADAMTS13 – металлопротеаза, расщепляющая сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда, диагностический маркер ТТП

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

CFH – основной регуляторный фактор альтернативного пути комплемента, контролирующей его активность

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

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

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

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

Тромботические микроангиопатии (ТМА) – гетерогенная группа заболеваний, имеющих сходную клинико-морфологическую картину при различии патогенетических механизмов

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – клинико-морфологический синдром, характеризующий особый тип поражения сосудов микроциркуляторного русла, в основе которого лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – системная форма тромботической микроангиопатии, обусловленная сверхкрупными мультимерами фактора

фон Виллебранда вследствие приобретённого (аутоантитела) или наследственного (мутации гена) дефицита ADAMTS13

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

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

- Мутации генов регуляторных белков комплемента, нарушающие их функции (loss-of-function): CFH (фактор H), CFI (фактор I), MCP (мембранный кофакторный протеин), THBD (тромбомодулин). Среди всех мутаций, ассоциированных с развитием аГУС, мутации гена CFH обнаруживают наиболее часто (около 30% случаев).
- Мутации генов фактора В (CFB) и C3 компонента комплемента, обеспечивающие значительное нарастание их активности (gain-of-function).
- Антитела к CFH и ассоциированная с ними делеция в генах CFH-связанных белков – CFHR1, CFHR3 или CFHR4 [7,9].

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

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

чувствительностью фенестрированного гломерулярного эндотелия к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента [1, 11,12].

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

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

D 59.3 - Гемолитико-уремический синдром

M 31.1 - Тромботическая микроангиопатия

N 08.2 - Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях

N 17.0 - Острая почечная недостаточность с острым тубулярным некрозом

N 17.1 - Острая почечная недостаточность с острым кортикальным некрозом

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Исторически тромботические микроангиопатии классифицировали на первичные и вторичные, причём первоначально первичные ТМА включали в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС) [17]. Причиной последнего является инфекция шига-токсин продуцирующей *Escherichia coli* (STEC), из-за чего сегодня он получил название STEC-ГУС. ТТП обусловлена приобретенным или генетическим дефицитом активности металлопротеазы ADAMTS-13 (менее 5 %), расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда, которые в условиях недостаточной активности фермента индуцируют образование тромбов в сосудах микроциркуляторного русла [18,19]. STEC-ГУС – наиболее частая форма ГУС, на долю которой приходится почти 90% в его структуре. Около 10% принадлежит ГУС, не связанному со STEC-инфекцией, который и был назван аГУС. В 80х годах XX века была установлена связь аГУС с наследственными или приобретёнными аномалиями АПК, которые были обнаружены в 50-60% случаев, что послужило основанием отнести к атипичному ГУС только комплемент-опосредованный ГУС. Тромботические микроангиопатии, ассоциированные с беременностью, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, лекарственными средствами, злокачественной артериальной гипертонией, трансплантацией солидных органов и костного мозга составили группу вторичных ТМА [17]. В настоящее время предпринимаются попытки обновления этой классификации. В частности, решением конференции KDIGO было предложено заменить термин «аГУС» термином «первичный аГУС», обозначая им случаи с чётко установленными генетическими дефектами АПК или антителами к CFH, а вторичные ТМА именовать в зависимости от вызвавшей их причины, например, «лекарственный аГУС» или «ассоциированный с беременностью аГУС» [20,21]. Другим предложением, представляющимся более обоснованным, является разделение атипичного ГУС на комплемент-опосредованный ГУС (собственно аГУС или первичный аГУС) и вторичный ГУС, под которым понимаются ситуации, обозначаемые ранее как вторичные ТМА [22,23]. В подобных случаях предполагается возможность вторичной активации комплемента как результат повреждения эндотелия, вызванного различными факторами и механизмами у пациента, не имеющего генетических аномалий системы комплемента [23]. Предлагается также новая классификация ТМА, согласно которой ТМА следует разделять на наследственные, приобретенные, ассоциированные с инфекцией и вторичные. В соответствии с этой классификацией аГУС, обусловленный антителами к

CFH, относится к группе первичных приобретённых ТМА, а аГУС, ассоциированный с генетическими дефектами АПК, входит в группу первичных наследственных ТМА [24,25]. Таким образом, сегодня не существует общепринятых классификаций ТМА и аГУС. В связи с этим в настоящих рекомендациях используется классификация, в соответствии с которой атипичный гемолитико-уремический синдром (комплемент-опосредованная ТМА) относится к первичным ТМА, все остальные перечисленные выше ТМА рассматриваются как вторичные. Атипичный ГУС также подразделяется на семейную и спорадическую формы. В структуре аГУС на долю семейного (диагностируемого по крайней мере у двух членов семьи) приходится, по разным данным, всего 10–20%, тогда как спорадический аГУС, при котором отсутствует семейный анамнез, встречается у 80-90% пациентов с этой патологией. Следует помнить, что отсутствие заболевания у родственников не исключает его наследственный характер [1,15]

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

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

В большинстве случаев аГУС начинается внезапно. Нередко болезнь манифестирует неспецифическими симптомами – слабостью, утомляемостью, общим недомоганием, гриппоподобным синдромом. У взрослых пациентов в 20% случаев отмечается стертое начало с медленным прогрессированием. При этом может длительно, до нескольких месяцев, персистировать анемия лёгкой степени при незначительной тромбоцитопении или её отсутствии и сохранной функции почек. Возможно также развитие «неполной» ТМА без тромбоцитопении или, реже, микроангиопатической

гемолитической анемии (МАГА). В ряде случаев описано развитие только почечных признаков ТМА в отсутствие гематологических нарушений [26].

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

- Тромбоцитопения (менее $150000/\text{мм}^3$ или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного) развивается вследствие потребления тромбоцитов в процессах микроциркуляторного тромбообразования

- Микроангиопатическая гемолитическая анемия (гемоглобин, как правило, менее 100 г/л) является результатом механического гемолиза вследствие повреждения мембран эритроцитов при контакте с тромбами и воздействии механизмов shear stress в суженных сосудах малого калибра. Наличие гемолиза подтверждает низкий уровень гаптоглобина и высокий – ЛДГ крови, а микроангиопатическую природу гемолиза – наличие шизоцитов (шистоцитов) в мазке периферической крови и отрицательная реакция Кумбса.

- Поражение почек в большинстве случаев манифестирует ОПП с наличием олиго/анурии или без нее. У пациентов с сохраненным диурезом отмечается протеинурия разной выраженности. При постепенном развитии заболевания может развиваться нефротический синдром. Возможно появление гематурии. ОПП не всегда бывает первым проявлением болезни: около 17% больных демонстрируют лишь умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек. В редких случаях аГУС может дебютировать изолированной протеинурией и умеренным повышением креатинина крови, которое не нарастает. Большинство взрослых пациентов с аГУС и ОПП в момент госпитализации нуждаются в проведении гемодиализа. Терминальная почечная недостаточность при аГУС развивается независимо от характера манифестации болезни, нередко в исходе первого эпизода ТМА [1,2,15].

- У большинства пациентов с аГУС развивается артериальная гипертония вследствие перегрузки объемом в случае олиго/анурии и/или гиперренинемии вследствие ишемии ткани почек, обусловленной ТМА

- Атипичный ГУС представляет собой системную ТМА, при которой развивается поражение не только почек, но и других жизненно важных органов – головного мозга, сердца, легких, пищеварительного тракта, органа зрения и др. [4, 27-30]. Экстраренальные проявления заболевания обнаруживают не менее чем у 20-30% пациентов, при этом две трети из них имеют более одного органного поражения, кроме почек.

- Большинство пациентов с аГУС имеет массивные периферические отеки вплоть до анасарки и полостные отеки (гидроторакс, гидроперикард, асцит), основной причиной которых является воздействие анафилотоксинов C3a и C5a, образующихся в процессе активации АПК и вызывающих освобождение гистамина, усиливающего сосудистую проницаемость [31].
- Поражение ЦНС разной степени выраженности (сонливость, раздражительность, судороги, нарушения зрения, гемипарез или гемиплегия, ступор, кома) развивается почти у половины больных аГУС. В ряде случаев возможно развитие отека головного мозга, обусловленное повышенной сосудистой проницаемостью [32].
- У 40% больных аГУС развивается ТМА миокарда, проявляющаяся симптомами дилатационной кардиомиопатии с постепенно нарастающей или острой сердечной недостаточностью, острого инфаркта миокарда, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, которые могут привести к внезапной смерти [29,30].
- 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. Нередко у пациентов с аГУС развиваются двусторонние инфильтраты в легких, что затрудняет верификацию диагноза и требует дифференциальной диагностики с васкулитами и инфекционной патологией [27].
- 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 [27,28,33].
- Поражение кожи, представленное развитием обширных очагов некроза, у взрослых пациентов встречается редко. Описана также дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног [27].
- Примерно у 5% пациентов, чаще всего при акушерском аГУС, развивается полиорганная недостаточность, обусловленная генерализованной ТМА с поражением сосудов микроциркуляторного русла жизненно важных органов [1,34].

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

До настоящего времени специфические диагностические маркеры аГУС отсутствуют. Диагноз атипичного ГУС – это диагноз исключения. Он устанавливается на основании характерной клинической картины после исключения других форм ТМА, как первичных, так и вторичных. В связи с тем, что все ТМА независимо от их патогенеза имеют сходные клиничко-лабораторные проявления и общую гистологическую картину, чрезвычайно важной является 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. Таким образом, диагностику аГУС можно представить как двухуровневый процесс, причем диагностические исследования обоих уровней должны осуществляться не последовательно, а одновременно. Первый уровень предназначен для верификации синдрома ТМА, второй – для верификации нозологического диагноза, и с этой целью необходима дифференциальная диагностика между первичными и вторичными ТМА и первичных ТМА (ТТП, STEC-ГУС и аГУС) между собой [1,2,14,15, 35,36].

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** при осмотре пациентов с подозрением на аГУС обратить внимание на следующие жалобы (**5С**):
 - Периферические отеки, уменьшение объема отделяемой мочи, изменение цвета мочи
 - Одышка
 - Геморрагические высыпания на коже
 - Слабость, вялость, быстрая утомляемость, отсутствие аппетита, головокружение
 - Головные боли, нарушение зрения разной выраженности (вплоть до полной слепоты)
 - Тошнота, рвота, боли в животе, частый жидкий стул

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: жалобы пациентов с аГУС неспецифичны. В дебюте заболевание может протекать со стёртыми клиническими проявлениями. Нередко единственными жалобами является слабость и утомляемость [2].

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** при осмотре пациентов с подозрением на аГУС оценить наличие (5С):
 - повышенной температуры тела
 - изменения кожных покровов (бледность, желтуха, геморрагии)
 - периферических отеков
 - влажных хрипов при аускультации лёгких
 - расширения границ сердца
 - повышенного артериального давления
 - тахикардии или нарушений ритма сердца

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: основной целью осмотра является обнаружение признаков поражения почек и экстраренальных проявлений [1,2].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Диагностика тромботической микроангиопатии

- **Рекомендуется** всем больным с подозрением на ТМА выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый с определением количества тромбоцитов и исследованием уровня шизоцитов в крови, анализ крови биохимический общетерапевтический с определением креатинина, обязательным определением уровня активности лактатдегидрогеназы в крови и уровня билирубина свободного (неконъюгированного), непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) и прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) (1А) [1,13-15, 35, 37–39].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: диагностика ТМА основана на наличии тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии в сочетании с признаками поражения почек и/или экстраренального поражения. 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 повышенного уровня ЛДГ и/или шизоцитоза (число шизоцитов в мазке периферической крови более 1%) [1,13-15, 35, 37-39].

- **Рекомендуется** в случае нормального уровня активности лактатдегидрогеназы в крови проводить исследование уровня гаптоглобина крови как более чувствительного маркера гемолиза, чем ЛДГ(1А) [37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: при подозрении на ТМА необходимо определение всех трех указанных маркеров гемолиза (ЛДГ, шизоциты, гаптоглобин), поскольку в отсутствие изменений одного из них и не выполненных исследованиях двух других диагноз ТМА установить невозможно (ложноотрицательный результат!) [37]. Всем больным с подозрением на ТМА необходимо также выполнять реакцию Кумбса для исключения иммунной природы гемолиза. У пациентов с МАГА и тромбоцитопенией наличие ОПП или других признаков поражения почек, изолированного или в сочетании с симптомами поражения других органов служит основанием для диагностики ТМА.

2.3.2 Диагностика атипичного ГУС

До настоящего времени не существует каких-либо специфических диагностических маркеров атипичного ГУС. В связи с этим диагноз аГУС является диагнозом исключения, и может быть установлен только после тщательного обследования пациента, которое позволит отвергнуть диагнозы любых других первичных (СТЕС-ГУС, ТТП) и вторичных ТМА, к которым во взрослой клинической практике относятся ТМА, ассоциированные с инфекцией, лекарственными препаратами, беременностью и родами, аутоиммунными заболеваниями, опухолями, злокачественной артериальной гипертензией, трансплантацией костного мозга и солидных органов [3,15,24,35,38-50].

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с симптомокомплексом ТМА устанавливать диагноз аГУС только после исключения диагнозов STEC-ГУС и ТТП, а также вторичных ТМА (2А) [1,15,35].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** всем больным с подозрением на аГУС и признаками поражения ЖКТ, особенно имеющим диарею, исключать STEC-ГУС. Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации больного в стационар до начала антибактериальной терапии (1В) [2,35,39,51].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

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

- **Рекомендуется** всем больным с подозрением на аГУС определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови для исключения ТТП (1В) [2,35,37,39,52,53].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: металлопротеиназа ADAMTS-13 играет ключевую роль в патогенезе ТТП, поэтому определение её активности позволяет четко дифференцировать ТТП и аГУС. Активность ADAMTS-13 в норме составляет 50–150% в зависимости от метода определения. Дефицит активности ADAMTS-13 со снижением менее 10% является диагностическим маркером ТТП. У пациентов с активностью фермента ниже 10% необходимо определять анти-ADAMTS-13-ингибирующие антитела. При их наличии диагностируют идиопатическую (аутоиммунную) ТТП, при отсутствии – наследственную. При любых других ТМА, включая и аГУС, активность ADAMTS-13 может снижаться, но всегда превышает 10%. [2,35,37,39,52,53]. При исключенных вторичных ТМА значения ADAMTS-13 более 10% позволяют

диагностировать аГУС. Исследование активности ADAMTS-13 следует выполнять до начала плазмотерапии.

- **Рекомендуется** в случае недоступности определения активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови или невозможности быстрого его выполнения у пациентов с ТМА и тяжестью состояния, обуславливающего угрозу жизни или высокий риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, использовать правило, в соответствии с которым значения уровня креатинина крови $>150-200$ мкмоль/л (1,7-2,3 мг/дл) в сочетании с уровнем тромбоцитов в крови $>30\ 000/1$ мкл практически исключают диагноз ТТП (5С) [54,55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5) 2А

- **Рекомендуется** проводить обследование, направленное на исключение наиболее часто встречающихся в клинической практике взрослого нефролога вторичных ТМА (Таблица 1) всем больным с предполагаемым диагнозом аГУС (2В) [38-50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: развитие ТМА во время беременности и после родов требует незамедлительной верификации диагноза, который определяет тактику лечения и прогноз для матери и ребенка. «Акушерская ТМА» в большинстве случаев представлена специфическими гестационными видами патологии – преэклампсией и HELLP-синдромом, которые следует исключать в первую очередь. Взрослым пациентам с симптомокомплексом ТМА необходимо исключать системные заболевания – СКВ, склеродермию и АФС. Последний может развиваться и в рамках СКВ (вторичный АФС), 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 или отсутствуют у пациента клинические и иммунологические признаки СКВ. В связи с этим у больных с признаками 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 по мере прогрессирования заболевания. Другие виды патологии, которые следует исключить, прежде чем диагностировать аГУС, указаны в таблице 1

Таблица 1. Наиболее частые вторичные ТМА и подходы к их исключению [38-50]

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

- **Рекомендуется** выполнять комплекс исследований для диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови всем пациентам с подозрением на аГУС, особенно в случаях развития полиорганной недостаточности, для исключения ДВС-синдрома **(2В)** [2,39,41, 56,57].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: ДВС-синдром представляет собой патологическое состояние, в основе которого лежит тромбообразование в сосудах малого калибра, обусловленное активацией плазменного звена коагуляции с последующей вторичной активацией системы фибринолиза. Именно в этом его главное отличие от других ТМА, и в первую очередь от аГУС, при которых первично поражение эндотелия, приводящее к активации и потреблению тромбоцитов [56]. Панель исследования для диагностики ДВС включает в себя определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме (ПВ), тромбинового времени в крови (ТВ), исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови (АТIII) и концентрации Д-димера в крови или уровня растворимых фибринмономерных комплексов (РКФМ). В большинстве

случаев аГУС показатели коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) не изменены [2,39,41, 56,57]. Однако у ряда пациентов аГУС может осложниться развитием ДВС-синдрома, что найдет отражение в удлинении временных параметров свертывания крови, снижении концентрации фибриногена и АТШ, увеличении содержания D-димера. Сочетание аГУС с ДВС-синдромом возможно из-за тесного взаимодействия систем гемостаза и комплемента, способных взаимно активировать одна другую [58].

- **Рекомендуется** скрининг на выявление дефектов системы комплемента (исследование уровня комплемента и его фракций в крови), определяемых по исследованию уровня С3 фракции комплемента и уровню С4 фракции комплемента в сыворотке крови всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС **(2В)** [1,38,39,41,42].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: генетический дефект АПК обуславливает предрасположенность к развитию аГУС, поэтому определение в крови содержания компонентов комплемента и факторов, регулирующих активность АПК, является важным дополнительным методом в диагностике аГУС [1,38,39,41,42]. Панель исследований комплемента включает в себя определение общей гемолитической активности комплемента (СН50), уровней С3 и С4 фракций комплемента, а также регуляторных факторов комплемента СФН, СФИ, СФВ. В рутинной клинической практике сегодня доступно только определение в крови С3 и С4 фракций комплемента. Снижение содержания С3 при нормальном уровне С4, указывающее на активацию АПК, отмечается не более чем у 50% пациентов с аГУС [59-61].

Нормальный показатель С3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу данного диагноза. В последние годы было предложено с целью дифференциальной диагностики между аГУС и ТТП у пациентов с острым эпизодом ТМА использовать определение в крови фрагмента комплемента С5а и растворимого мембраноатакующего комплекса (МАК, С5b-9), отражающих активацию альтернативного и терминального путей комплемента. Было установлено, что содержание этих факторов повышается при острой комплемент-опосредованной ТМА, что дает основание рассматривать их как биологические маркеры аГУС [35,62,63]. Однако для подтверждения их диагностического значения требуются дополнительные исследования.

- **Рекомендуется** определение содержания антител к Фактору Н (анти-CFH-антитела) всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС для исключения аутоиммунного (антительного) варианта аГУС, забирая кровь для их определения до начала плазмотерапии, **(2В)** [1, 35,39,42].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: аутоантитела к фактору Н обнаруживают у 5%–20% больных аГУС [7, 59, 64]. Хотя наиболее часто их идентифицируют у детей от 5 до 10 лет, однако нередко выявляют и у взрослых [5]. Действие анти-CFH-антител, как и мутаций CFH, приводит к избыточной активации АПК. Наличие подобных антител связано с дефицитом CFH-связанных белков 1 и 3 (CFHR1 и CFHR3), возникающим вследствие мутаций соответствующих генов. Установлено, что у 90% больных с анти-CFH-антителами полностью отсутствуют CFHR1 и CFHR3 вследствие гомозиготной делеции в генах этих протеинов. Достаточно высокая частота обнаружения анти-CFH-антител дает основания для выделения аутоиммунного типа аГУС. Своевременное выявление анти-CFH-антител имеет важное значение для выбора тактики лечения.

- **Рекомендуется** устанавливать диагноз острого повреждения почек у пациентов с предполагаемым аГУС на основании общепринятых критериев ОПП **(1А)** [65].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Специфическая инструментальная диагностика для аГУС не предусмотрена

- **Рекомендуется** дополнительное обследование с использованием визуализирующих методов исследования по показаниям, определяемым наличием клинико-лабораторных признаков поражения того или иного органа пациентам с экстраренальными проявлениями заболевания **(5С)**.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- **Не рекомендуется** выполнять биопсию почки пациентам с вероятным диагнозом аГУС в остром периоде ТМА (5С).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** выполнять биопсию почки пациентам с аГУС в сомнительных и неясных случаях с целью подтверждения диагноза ТМА (3 А) [26,35,45,49,66,67].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: биопсия почки не является обязательной для диагностики аГУС, поскольку заболевание не имеет специфических морфологических признаков, а инвазивная процедура у пациентов даже с небольшой тромбоцитопенией сопряжена с высоким риском кровотечений [35,66]. С другой стороны, инвазивная процедура может стать стимулом дополнительной активации комплемента, что у пациентов с аГУС будет способствовать генерализации микроангиопатического тромбообразования с развитием экстраренального поражения и, в конечном итоге, полиорганной недостаточности. Решение о проведении нефробиопсии и его сроках у каждого конкретного пациента является строго индивидуальным. Биопсию почки не следует выполнять пациентам с семейной формой аГУС и с рецидивами острой ТМА, поскольку в этих случаях диагноз очевиден [66]. Однако она может помочь в верификации диагноза в следующих случаях [26,45,49,66,67]:

- Необходимость определения причины ОПП при сомнении в диагнозе аГУС
- Отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении)
- Массивная протеинурия у больных с гематологическими проявлениями ТМА
- Подозрение на вторичные формы ТМА
- Предполагаемая хроническая ТМА

- **Не рекомендуется** выполнять молекулярно-генетическое исследование мутаций: факторов Н, I, В, С3, тромбомодулин, МСР генетическое исследование системы комплемента пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС в момент острого эпизода болезни (3А) [35,42,57,66].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** выполнять молекулярно-генетическое исследование мутаций: факторов Н, I, В, СЗ, тромбомодулин, МСР пациентам с клинически установленным диагнозом аГУС (должны быть исключены STEC-ГУС и ТПН) после купирования первого острого эпизода ТМА при семейных формах аГУС, при рецидивах заболевания, пациенткам с акушерским аГУС, больным, у которых планируется трансплантация почки, а также пациентам с аГУС, развившимся de novo после трансплантации (1А). [35,42,57,66].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Генетическое исследование не является необходимым для постановки диагноза аГУС и не играет роли в решении вопроса о тактике лечения больного в момент острого эпизода, однако имеет важное значение для определения прогноза. Отсутствие необходимости генетического скрининга для диагностики аГУС основано на том, что мутации генов регуляторных белков АПК выявляются у больных с наследственным аГУС в 60–70% случаев, а при спорадической форме болезни – всего в 30% [1,15,35,60,61]. Таким образом, отрицательный результат генетического скрининга у пациента с несомненным симптомокомплексом 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 [59,60]. Поэтому для диагностики аГУС и назначения лечения генетическое исследование не требуется. Однако после трансплантации почки риск рецидива аГУС, определяющего прогноз, зависит от вида мутаций (Таблица 2) [59,60,68,69]. Именно поэтому при подготовке к трансплантации почки в план обследования пациента с аГУС необходимо включать генетическое исследование. В этом случае оно, кроме определения тактики ведения пациента после операции, может помочь в выборе донора, особенно если обсуждается возможность родственной трансплантации [35].

Таблица 2. Прогноз при аГУС в зависимости от вида мутаций в генах комплемента

Ген	Риск смерти или ТПН в момент острого эпизода или через год от дебюта	Риск рецидива	Риск смерти или ТПН через 3–5 лет от начала болезни	Риск рецидива после трансплантации почки
CFH	50–70%	50%	75%	75–90%
CFI	50%	10–30%	50–60%	45–80%
МСР	0–6%	70–90%	6–38%	<20%
СЗ	60%	50%	75%	40–70%
CFB	50%	3/3 без ТПН	75%	100%
THBD	50%	30%	54%	1 больной

Анти- CFH-AT	30–40%	40–60%	35–60%	Выше у б-х с высоким уровнем
--------------	--------	--------	--------	---------------------------------

Следует отметить, что генетический скрининг необходим, чтобы подтвердить или опровергнуть связь заболевания с патологией комплемента, что имеет важное значение при развитии терминальной почечной недостаточности, причина которой неясна, в особенности у молодых пациентов, а также для определения прогноза, риска рецидивов и прогрессирования ХБП (Таблица 2) [35]. В настоящее время генетическое исследование проводится методом секвенирования последнего поколения. Панель генов комплемента, исследуемых с целью подтверждения клинического диагноза аГУС, включает в себя гены факторов H (CFH), I (CFI), B(CFB), C3, мембранного кофакторного протеина (MCP), тромбомодулина (THBD), белков, связанных с CFH (CFHR1-R5), а также гены диацилглицеролкиназы эpsilon (DGKE) и ADAMTS13 [35,41,42,57,60,61,66]. При этом необходимо отметить, что отсутствие генетических дефектов не исключает диагноза аГУС, особенно при спорадической форме заболевания.

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

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

3.1 Плазмотерапия

Рекомендуется проведение плазмотерапии (ПТ) в виде плазмообмена или трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) в качестве терапии первой линии всем взрослым больным с предполагаемым диагнозом аГУС или рецидивом заболевания, если диагноз был установлен ранее, в ожидании результатов обследования на STEC- ГУС и определения ADAMTS13 (1A) [35,39,41,42,57,66,70,71]. **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** проводить ПТ в режиме плазмообмена (ПО), а в случае невозможности немедленного начала ПО или его недоступности – в режиме трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) (1А) [35,39,41,42,57,66,70,71].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: у больных с подозрением на аГУС в момент острого эпизода ТМА эмпирическая плазмотерапия уже в течение нескольких десятилетий остается терапией первой линии, которую следует начинать в течение 4–8 час. от момента констатации ТМА и которая проводится до подтверждения диагноза, т.е. до исключения STEC-ГУС и ТТП. Используются два режима ПТ – ПО, который предпочтителен, и трансфузии СЗП в случае недоступности ПО [35,39,41,42,57,66,70,71]. При трансфузиях СЗП в кровоток попадают функционально активные белки-регуляторы комплемента, которые устраняют дефицит собственных регуляторов – факторов CFH и CFI, а также естественный компонент плазмы – металлопротеаза ADAMTS13, ограничивающая тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла за счет расщепления сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда [72]. При ПО, кроме того, происходит элиминация измененных эндогенных растворимых ингибиторов комплемента и, в случае антительного аГУС, циркулирующих антител к фактору CFH. Режим ПО также позволяет минимизировать риск перегрузки объемом, что особенно важно у пациентов с олигурией, поражением ЦНС и сердца [66]. Применение плазмотерапия привело к снижению смертности в момент острого эпизода ТМА при аГУС на 50%–60%, однако не предотвращает рецидивы заболевания и прогрессирование ХБП с достижением терминальной почечной недостаточности [35,59,73]. Ответ на ПТ варьирует в довольно широких пределах и зависит от того, в каком факторе комплемента локализованы мутации [42]. Чаще всего – в 55%–80% случаев – полный ответ отмечается у пациентов с мутациями в генах C3 и тромбомодулина (THBD) [42,59]. Однако несмотря на то, что восстановление гематологических показателей, в первую очередь, числа тромбоцитов, наблюдается в большинстве случаев, полный гематологический и почечный ответ демонстрируют менее 50% пациентов, а среди больных с мутациями CFH и CFI частота полного ответа не превышает 15%–25% [59,66]. Принимая во внимание неопределенную длительность терапевтического эффекта ПТ, высокую частоту рецидивов после ее завершения, а также появление препарата для патогенетической терапии аГУС – Экулизумаба – Американское общество афереза изменило категорию терапевтического плазмообмена для

комплемент-опосредованного ГУС с II (терапия второй линии) на III (роль ПО точно не установлена) [42,74]. Однако отсутствие полной доступности комплемент-блокирующей терапии для взрослых пациентов с аГУС в нашей стране дает основания сохранять ПО как терапию первой линии.

- **Рекомендуется** проводить ПО с объемом эксфузии и замещения СЗП, равном 1,5 объемам циркулирующей плазмы, что эквивалентно 60–75 мл/кг/ за процедуру всем взрослым пациентам с аГУС (1А) [35,39,41,42,57,66,70,71].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** проводить трансфузии СЗП из расчета 25-30мл/кг/сут в случае невозможности незамедлительного проведения ПО (1А) [35,39,41,42,57,66,70,71].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *об эффективности плазмотерапии при аГУС можно будет судить лишь при четком следовании протоколу лечения, согласно которому сначала в течение 5 дней подряд проводятся сеансы ПО [42,57,66,75], после чего принимается решение о дальнейшей тактике ведения пациента на основании наличия или отсутствия ответа на плазмотерапию. Если наблюдается ответ на терапию, определяемый как рост числа тромбоцитов и снижение ЛДГ, плазмотерапию следует продолжить в прежнем режиме, проводя по 5 сеансов ПО в течение следующих 2х недель, а затем – по 3 сеанса в неделю еще в течение 2х недель [15,57]. Критериями эффективности ПТ служат нормализация числа тромбоцитов и прекращение гемолиза, о чем свидетельствует нормализация ЛДГ. Продолжительность лечения СЗП не определена, однако показанием к прекращению ПТ является нормальное количество тромбоцитов и уровень ЛДГ в течение 2х дней подряд [76]. Следует отметить, что в некоторых случаях показатели ЛДГ остаются повышенными даже после прекращения гемолиза, поскольку основным источником ЛДГ в организме являются не только эритроциты, но и ткани внутренних органов, ишемия которых при развитии ТМА также вносит свой вклад в повышение ЛДГ [77]. Поэтому предлагается также использовать в качестве критерия эффективности ПТ снижение креатинина крови не менее чем на 25% от исходного уровня после 5 сеансов ПО [75,78].*

- **Рекомендуется** прекратить лечение СЗП и начать патогенетическую комплемент-блокирующую терапию Экулизумабом** пациентам с отсутствием ответа на

плазмотерапию после 5 процедур полнообъемного ПО или пациентам, демонстрирующим плазмозависимость (1A) [35,39,41,42,57,66,75].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: отсутствие тенденции к увеличению числа тромбоцитов, снижению уровня ЛДГ и/или креатинина крови в ходе лечения СЗП следует рассматривать как рефрактерность к плазмотерапии, что является абсолютным показанием к прекращению её и назначению Экулизумаба** [42,57]. Под плазмозависимостью понимается нормализация числа тромбоцитов в ходе плазмотерапии, но повторное снижение их и повышение уровня креатинина при перерыве в сеансах ПО, что требует возобновления процедур [42].

- **Рекомендуется** проводить терапию СЗП в комбинации с глюкокортикоидами** (ГК) или иммунодепрессантами пациентам с аутоиммунным аГУС, диагностируемым на основании обнаружения анти-CFH-антител (1C) [35,42,57,66,79,80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: лечение аутоиммунного аГУС требует сочетания плазмотерапии с глюкокортикоидами** и цитостатиками [35,42,57,66,79,80]. Добавление к плазмотерапии ГК изолированно или в сочетании с циклофосфамидом** или #ритуксимабом**, как было показано, может уменьшить риск смерти или достижения ХБП 4ст в течение первого года с 59% до 24%. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия ГК, азатиоприном** или #микофенолатом мофетила** в дальнейшем уменьшала однолетний риск рецидива этой формы аГУС с 21% до 8% [81].

3.2 Патогенетическая комплемент-блокирующая терапия

- **Рекомендуется** назначение Экулизумаба** взрослым пациентам с аГУС в случаях резистентности к плазмотерапии или плазмозависимости, развития нежелательных явлений в ходе лечения СЗП, рецидивах острых эпизодов ТМА или семейном характере заболевания (1A) [20,35,39,41,42,66,71,82-85].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: в основе терапевтического эффекта Экулизумаба** лежит прекращение микроциркуляторного тромбообразования вследствие блокады

неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента. Применение препарата приводит к уменьшению в крови уровня маркеров воспаления, активации комплемента и эндотелиального повреждения и тромбообразования, а также маркеров повреждения почек [82]. Проведённые исследования продемонстрировали высокую эффективность Экулизумаба** в отношении как гематологических (нормализация числа тромбоцитов и прекращение микроангиопатического гемолиза), так и почечных проявлений аГУС [83,84]. У пациентов, получавших Экулизумаб**, отмечалось восстановление или улучшение функции почек, исчезала потребность в гемодиализе, причем показатели функции почек улучшались по мере увеличения срока терапии: так, в исследовании С.М. Legendre и соавт. увеличение рСКФ ≥ 15 мл/мин через 26 нед. терапии наблюдалось у 5% больных, через 1 год – у 15%, а через 2 года – у 40% пациентов. Изменение стадии ХБП в сторону более ранних и \geq чем на одну стадию продемонстрировано у 35%, 45% и 60% больных, соответственно [83]. Примечательно, что подобный эффект наблюдался независимо от наличия или отсутствия мутаций в генах комплемента [83]. При долговременном применении Экулизумаб** предотвращает рецидивы острой комплемент-опосредованной ТМА [86].

- **Рекомендуется** производить вакцинацию против *Neisseria meningitidis* конъюгированной тетравакциной против серотипов возбудителя А, С, Y и W135** всех пациентов с аГУС за 2 недели до первого введения Экулизумаба** для профилактики менингококковой инфекции (1А) [2,35,66,88].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: при блокаде C5 компонента комплемента препаратом Экулизумаб** нарушается иммунный ответ на некоторые инкапсулированные бактерии, в первую очередь на один из видов *Neisseria* - менингококк. Это создает повышенный риск развития менингококковой инфекции во время лечения Экулизумабом**, для профилактики которой пациентов с аГУС необходимо иммунизировать до начала терапии [2,35,66,88].

- **Рекомендуется** проводить антибиотикопрофилактику препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер: ципрофлоксацином**, пенициллином или амоксициллином**, цефалоспорины III поколения** пациентам с аГУС, имеющим показания к срочному началу лечения

Экулизумабом**, которое исключает возможность предшествующей вакцинации, с целью предотвращения менингококковой инфекции (A1) [2,35,66,88].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: лечение антибиотиками необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2х недель в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии Экулизумаба**. Длительность применения и доза антибиотиков определяется лечащим врачом, исходя из конкретной клинической ситуации. 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 больным аГУС обусловлена отсутствием вакцины против серотипа *B N. meningitides*, в связи с чем проведение вакцинации полностью не исключает развития менингита [35,66].

- **Рекомендуется** назначать Экулизумаб** в стандартных дозировках, не зависящих от массы тела взрослым пациентам с аГУС. 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 5-ой неделе терапии внутривенно вводится 1200 мг препарата (5я инфузия), а затем по 1200 мг раз в 2 недели неопределенно длительно (Таблица 3) (A1) [20,35,39,41,42,66,83,84].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Таблица 3. Режим дозирования экулизумаба у пациентов с аГУС

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

- **Не рекомендуется** отмена Экулизумаба** после достижения ремиссии комплемент-опосредованной ТМА пациентам, у которых при генетическом

исследовании идентифицированы мутации генов факторов комплемента CFH, CFI, CFB, C3 (B2) [35,42,66,86,88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: первоначально считалось, что лечение Экулизумабом** должно проводиться пожизненно, поскольку основным механизмом развития аГУС является хроническая неконтролируемая гиперактивация комплемента, обусловленная генетическим дефектом. Однако проведенные в последнее время исследования показали, что отмена препарата возможна, хотя примерно у 30% пациентов после прекращения терапии развивается рецидив ТМА, причем чаще у имеющих мутации, ассоциированные с развитием аГУС. Именно поэтому принимать решение об отмене препарата можно, только имея результаты генетического исследования [42,66,86,88-90].

- **Рекомендуется** тщательное наблюдение пациентов в случаях отмены Экулизумаба** с мониторингом общего (клинического) анализа мочи, общего (клинического) анализа крови, исследованием уровня креатинина в крови и определением активности лактатдегидрогеназы в крови в течение не менее 12 недель с целью своевременной диагностики возможного рецидива аГУС и возобновления комплемент-блокирующей терапии (B2) [66,86,88-90].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: поскольку рецидивы аГУС чаще всего наблюдаются в течение первых 3х месяцев, и особенно первых 30 дней, после отмены патогенетической терапии, в этот период пациенты нуждаются в особо тщательном наблюдении и контроле основных лабораторных параметров, характеризующих ТМА. Такой режим позволяет обнаружить обострение заболевания в самом его начале, не допуская развития выраженной тромбоцитопении, МАГА и повышения креатинина [66,86,88-90].

- **Рекомендуется** проводить лечение Экулизумабом** не менее 3 месяцев пациентам с аГУС с острым повреждением почек, требующем проведения гемодиализа, чтобы было возможно оценить почечный ответ на комплемент-блокирующую терапию (C5) [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Экулизумаб** подавляет комплемент после первой же инфузии, и его сниженная активность сохраняется в течение всего срока лечения. Поэтому показатель функциональной активности комплемента (СН50) в процессе лечения стойко приближается к нулю. Критериями клинической эффективности Экулизумаба** являются прекращение микроангиопатического гемолиза (снижение уровня ЛДГ до нормальных значений) и нормализация числа тромбоцитов, а также улучшение функции почек. При этом гематологический ответ значительно опережает ответ почечный. Как правило, ЛДГ и число тромбоцитов нормализуются к концу индукционного курса терапии, тогда как креатинин крови снижается значительно медленнее, и пациент может оставаться диализзависимым более длительное время. Постепенное нарастание диуреза к концу 3го месяца служит важным показанием к продолжению комплемент-блокирующей терапии, поскольку улучшение функции почек нередко происходит замедленно. В этих случаях выполнение биопсии почки может помочь принять решение о продолжении либо отмене терапии. Если же в отмеченный срок ОПП не разрешилась и потребность в диализе сохраняется, Экулизумаб** следует отменить. Исключением являются лишь пациенты с полиорганным поражением, в случаях которого решение о продолжении терапии принимается индивидуально [66].

3.3 Сопутствующая терапия

- **Не рекомендуется** выполнение трансфузии тромбоконцентрата пациентам с аГУС, не имеющим выраженной тромбоцитопении (число тромбоцитов более 20000/мкл) и геморрагических осложнений (кровотечения) в связи с риском усугубления тромбоцитопении и генерализации микротромбообразования (**B2**) [2,35-37,42,66,71].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: трансфузии тромбоцитов могут усилить проявления ТМА у пациентов с аГУС, поскольку провоцируют дальнейшее потребление тромбоцитов, потенцируя тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла. Трансфузия тромбоцитов показана лишь при развитии кровотечения или при использовании инвазивных диагностических или терапевтических вмешательств с высоким риском кровоточивости [2,35-37,42,66,71].

- **Рекомендуется** коррекция анемии пациентам с аГУС, имеющим тяжелую МАГА (Hb менее 75г/л) (**A1**) [2, 35,66].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *см. рекомендации по лечению анемии при ХБП и ОПП*

- **Рекомендуется** назначение антигипертензивных препаратов, предусмотренных рекомендациями по лечению гипертонии при ХБП пациентам с аГУС, имеющим артериальную гипертонию (С3).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

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

- **Рекомендуется** проводить лечение ОПП пациентам с аГУС в соответствии с рекомендациями по лечению ОПП (В2) [65].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *см. рекомендации по ОПП [65].*

- **Рекомендуется** выявлять возможные триггеры заболевания у всех пациентов с аГУС и назначать лечение, направленное на их скорейшее устранение (С1). [35,39,42,57,66,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *даже у пациентов, имеющих генетический дефект системы комплемента для реализации предрасположенности к аГУС, требуется воздействие триггера, играющего роль «второго удара». Наиболее частыми триггерами являются инфекции, активное воспаление, беременность, хирургические операции, рентгеноконтрастные препараты и даже стресс. Любой идентифицированный триггер следует устранить так быстро, как это возможно. Особое значение имеет своевременная диагностика инфекций, наиболее часто предшествующих аГУС, и следующая за ней адекватная антибактериальная терапия [35,39,42,57,66].*

3.4 Хирургическое лечение

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

- **Рекомендуется** пересадка почки пациентам с аГУС, достигшим терминальной почечной недостаточности (ХБП 5 стадии) и не имеющим экстраренальных клинических проявлений ТМА (В3) [66].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *пациентам, достигшим терминальной почечной недостаточности, ТП выполняется, если период от начала диализа составляет не менее 6 месяцев для взрослых пациентов и не менее 9 месяцев – для детей [91]. К ограничениям выполнения ТП пациентам с аГУС относятся как общие противопоказания к трансплантации (злокачественные новообразования, активные инфекции, тяжелые хронические экстраренальные заболевания и др.), так и специфические для аГУС: продолжающаяся активация комплемента с внепочечными проявлениями и отсутствие возможности профилактического введения Экулизумаба** пациентам группы высокого и среднего риска.*

- **Рекомендуется** выполнить оценку риска рецидива заболевания (Таблица 4) после операции, включающую, помимо стандартного обследования, генетическое исследование с целью идентификации мутаций, ассоциированных с аГУС (молекулярно-генетическое исследование мутаций: факторов Н, I, В, С3, тромбомодулин, МСР) и определение в динамике содержания антител к Фактору Н – при антительном аГУС перед включением в «Лист ожидания» ТП пациента с аГУС (В4) [64,69].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *пациенты с аГУС могут иметь высокий, средний или низкий риск рецидива после ТП, при этом степень риска должна определяться как на основании результата генетического тестирования, так и с учетом клинического течения заболевания, частоты рецидивов ТМА и семейного анамнеза (Таблица 4). Следует помнить, что пациенты, у которых не выявлены генетические варианты, ассоциированные с развитием аГУС, должны быть отнесены к группе среднего риска рецидива, а пациенты с семейной формой аГУС и/или рецидивами ТМА в анамнезе, в том числе – ранее потерявшие почечный трансплантат из-за ТМА, имеют высокий риск развития рецидива после трансплантации независимо от характера выявленных мутаций. Хотя в целом риск определяется преимущественно типом мутаций, частично он зависит и от других перитрансплантационных факторов. К ним относят тяжелое*

ишемически-реперфузионное повреждение трансплантата, высокие концентрации в крови реципиента ингибиторов кальциневрина (циклоспорина А или такролимуса), острое отторжение трансплантата, особенно гуморальное, вирусные инфекции (цитомегаловирусная и другие герпес-вирусные инфекции, грипп, ВКV-инфекция, инфекция, вызванная парвовирусом В19, инфекционные гастроэнтериты и др.) [20,78].

Таблица 4. Оценка риска рецидива аГУС после трансплантации почки

Риск развития рецидива	Фактор риска
Высокий	Мутации <i>CFH</i> , <i>CFB</i> , <i>C3</i> , <i>CFH/CFHR1-5</i> , рецидивы аГУС в анамнезе, семейная форма аГУС
Средний	Изолированные мутации <i>CFI</i> , мутации с неизученными эффектами, неидентифицированные мутации, персистирующие низкие титры антиФН-антител
Низкий	Изолированные мутации <i>MCP</i> , нулевые титры анти ФН-антител в течение длительного времени

- **Рекомендуется** выполнять пересадку почки на фоне профилактического применения Экулизумаба** пациентам с установленным диагнозом аГУС, имеющим средний и высокий риск рецидива в посттрансплантационном периоде, чтобы предотвратить рецидив заболевания (A2) [92].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: профилактическое применение Экулизумаба** в группах риска рецидива аГУС более эффективно, чем лечение развившегося рецидива: если частота потерь трансплантата из-за ТМА в группе профилактического применения экулизумаба составила 5,5%, то у реципиентов, получавших препарат по поводу возвратного аГУС, этот показатель достиг 22,5% [92]. Выполнять ТП без проведения таргетной профилактики можно лишь пациентам с подтвержденным низким риском рецидива аГУС. Всем остальным необходимо профилактическое применение комплемент-блокирующей терапии, продолжительность которой пока окончательно не определена. Однако эксперты предполагают, что длительность применения Экулизумаба после ТП также может определяться на основании риска рецидива: пациенты с высоким риском должны получать препарат в течение всего периода функционирования ренального трансплантата, а у пациентов со средним риском при отсутствии даже субклинических рецидивов в посттрансплантационном периоде через 1 год после ТП можно предпринять контролируемую попытку отмены комплемент-блокирующей терапии [20, 78, 91] (Таблица 5).

Таблица 5. Длительность лечения Экулизумабом** после трансплантации почки в зависимости от риска рецидива атипичного ГУС

Риск развития рецидива	Длительность терапии Экулизумабом
Высокий	Введение экулизумаба показано в течение всего срока функционирования трансплантата
Средний	Через 12 мес. после ТП может быть предпринята контролируемая попытка отмены в отсутствие даже субклинических рецидивов
Низкий	После ТП пациентам можно не проводить специальной профилактики экулизумабом

- **Рекомендуется** начинать профилактическую терапию Экулизумабом** до выполнения пересадки почки пациентам с высоким и средним риском рецидива аГУС в посттрансплантационном периоде в целях предотвращения развития острой ТМА в пересаженной почке (A2) [92].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: при анализе данных Глобального регистра аГУС было показано, что начало введения Экулизумаба** до трансплантации по сравнению со стартом терапии после операции (с отсрочкой более 14 дней) ассоциировано с улучшением функции ренального трансплантата и снижением риска потребности в гемодиализе [93]. В день трансплантации независимо от того, получал пациент Экулизумаб** ранее или нет, не менее чем за один час до реперфузии донорского органа должна быть выполнена инфузия препарата. Доза Экулизумаба** для взрослых не зависит от массы тела и составляет 900 мг на введение. Следующая доза вводится через 24 часа после ТП. Последующее введение препарата осуществляется через неделю (900 мг) с дальнейшим переходом на режим 1 раз в 2 недели (1200 мг для взрослых) длительно (Таблица 6) [91].

Таблица 6. Схема профилактического применения экулизумаба при трансплантации почки взрослым пациентам с аГУС

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

В то же время у отдельных пациентов с высоким риском рецидива, осложненным течением послеоперационного периода с наличием дополнительных комплемент-активирующих состояний (тяжелое реперфузионное повреждение, отторжение трансплантата, хирургические осложнения, дополнительные оперативные

вмешательства) может быть использована более интенсивная схема введения Экулизумаба** в ранние сроки после ТП, с переходом на интервал введения 1 раз в 2 недели по 1200 мг после 36-го дня (Таблица 7). В случае необходимости проведения по жизненным показаниям плазмообмена или трансфузий СЗП на фоне таргетной терапии Экулизумабом** необходимо введение дополнительных доз препарата в соответствии с инструкцией по его применению [91].

Таблица 7. Интенсифицированная схема профилактического применения Экулизумаба при трансплантации почки взрослым пациентам с аГУС

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

- **Рекомендуется** вакцинация против менингококковой**, пневмококковой** и гемофильной инфекции типа b** в порядке подготовки к трансплантации почки и профилактическому применению Экулизумаба** взрослым пациентам с аГУС, если пациенты не были вакцинированы ранее для минимизации риска инфекционных осложнений (ВЗ) [35,94].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: механизм действия Экулизумаба** предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции и других инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, в связи с чем всех пациентов, получающих этот препарат, следует прививать против менингококковой инфекции, а педиатрических пациентов и кандидатов на ТП - также против пневмококковой и гемофильной инфекции, желательно до начала комплемент-блокирующей терапии. Поскольку ТП выполняется в большинстве случаев планово, вакцинацию целесообразно провести до включения в «Лист ожидания». У пациентов с аГУС следует также применять общие рекомендации по профилактике инфекций у реципиентов солидных органов [95,96]. Кроме того, практические рекомендации первичной и вторичной профилактики инфекций у взрослых и детей с аГУС разработаны российскими экспертами в 2016 г. и опубликованы в виде документа «Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию Экулизумабом» [97]. Следует помнить, что после трансплантации вакцинация любыми живыми вакцинами абсолютно противопоказана.

- **Не рекомендуется** использовать органы от доноров «с расширенными критериями», выполнять операцию при высоком проценте преобладающих анти-HLA антител у потенциального реципиента или АВО-несовместимости донора и реципиента при пересадке почки пациентам с аГУС в целях профилактики рецидива аГУС в пересаженной почке **(В4)** [66, 75].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- **Не рекомендуется** выполнение родственной пересадки почки пациентам с аГУС без генетического исследования системы комплемента не только у реципиента, но и у потенциального донора в целях профилактики посттрансплантационного рецидива заболевания, так как может привести к потере трансплантата **(В4)** [64,66,69,75].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *диагноз аГУС в большинстве случаев является противопоказанием к родственной трансплантации почки в связи с практически неизбежным рецидивом ТМА в трансплантате. Однако ТП может выполняться, если у пациента – кандидата на трансплантацию при исследовании генов системы комплемента выявляются мутации, ассоциированные с развитием аГУС, а у потенциального донора таковых не обнаруживается. При этом 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 возможного реципиента, или обнаружены генетические варианты с неясным клиническим значением, от родственной трансплантации следует отказаться.*

- **Рекомендуется** выбирать индукционную и поддерживающую иммунодепрессивную терапию в соответствии с известными факторами риска отторжения трансплантата для реципиентов почечного трансплантата, страдающих аГУС, избегая при этом высоких концентраций ингибиторов кальциневрина в крови, с целью не допустить развития лекарственно-индуцированной ТМА трансплантата **(В3)** [66,75,91].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: у пациентов с аГУС крайне желательна индукционная терапия антилимфоцитарными антителами, как существенно снижающая риск отторжения трансплантата. Применение циклоспорина** и такролимуса** после трансплантации может быть триггером развития ТМА трансплантата, однако данные препараты в настоящее время остаются основой иммуносупрессии. Кроме того, использование схем иммуносупрессии без циклоспорина/такролимуса не приводит к значимому снижению риска рецидива аГУС после трансплантации [98]. У реципиентов с диагнозом аГУС следует избегать чрезмерно высоких концентраций ингибиторов кальциневрина в крови: концентрация такролимуса** не должна превышать 12 нг/мл, циклоспорина А – 200 нг/мл (С0). В большинстве случаев ингибиторы mTOR не следует включать в схему посттрансплантационной иммуносупрессии пациентам с аГУС, поскольку использование данных препаратов может нарушать восстановление поврежденного эндотелия за счет антипролиферативного и прокоагулянтного эффектов [99,100], однако у отдельных пациентов при наличии показаний и тщательной оценке соотношения польза/риск ингибиторы mTOR могут применяться.

- **Рекомендуется** тщательный мониторинг клинико-лабораторных показателей, способствующих выявлению ТМА, и выполнение биопсии трансплантата при его дисфункции даже в отсутствие признаков МАГА пациентам с аГУС после пересадки почки для своевременной диагностики ТМА трансплантата (**В3**) [66,75,91].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: мониторинг лабораторных показателей ТМА (исследование уровня тромбоцитов в крови, исследование уровня общего гемоглобина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня креатинина в крови) после ТП следует проводить с частотой 1 раз в неделю в течение первого месяца, 1 раз в 2 недели в течение последующих 2–4 месяцев и далее 1 раз в месяц. Более частый мониторинг необходим при интеркуррентных инфекциях, развитии дисфункции почечного трансплантата и после отмены Экулизумаба**. Пациенты с аГУС после ТП, которым прекратили лечение Экулизумабом**, должны находиться под тщательным наблюдением врача-нефролога для обеспечения контроля за признаками возможной активации ТМА и развития ее тяжелых осложнений. Признаками рецидива аГУС после

*отмены Экулизумаба** служат (1) любые два или повторно выявляющиеся изменения одного из следующих показателей: снижение числа тромбоцитов на 25% и более от исходного значения или максимального числа тромбоцитов во время лечения препаратом Экулизумаб**;* *увеличение концентрации креатинина сыворотки на 25% и более по сравнению с исходным значением или минимальным уровнем во время терапии препаратом Экулизумаб** или увеличение сывороточной активности ЛДГ на 25% и более по сравнению с исходным или минимальным значением во время терапии препаратом Экулизумаб**, или (2) любой из следующих симптомов: изменение психики, судороги, стенокардия, одышка, тромбоз, тяжелый панкреатит, внезапное ухудшение зрения. Особое внимание нужно обращать на нарушение функции почек даже при отсутствии экстраренальных проявлений. Эти симптомы могут быть атрибутированы к аГУС после исключения ряда причин, которые также могут сопровождаться изменением перечисленных лабораторных параметров, особенно в раннем посттрансплантационном периоде (например, хирургические осложнения, инфекции, гематологическая токсичность иммуносупрессантов и др.). В случае изолированного повышения уровня креатинина сыворотки либо неполного симптомокомплекса ТМА обязательна морфологическая верификация причины дисфункции трансплантата, поскольку не исключается развитие ТМА, локализованной только в трансплантате [101,102].*

- **Рекомендуется** в качестве терапии первой линии применять Экулизумаб** в случае рецидива аГУС после пересадки почки (A2) [66, 75, 91,103].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *при возникновении рецидива аГУС после ТП или развитии de novo аГУС (ТМА с мутациями генов комплемента, впервые выявленными после трансплантации) показана высокая эффективность Экулизумаба**, особенно при раннем начале терапии [103- 105]. Ренальный трансплантат еще менее устойчив к комплемент-опосредованному повреждению, чем собственные почки, поэтому задержка с началом таргетной терапии даже на незначительный срок может привести к неполному восстановлению или потере функции трансплантированного органа [103]. В период ожидания поставки Экулизумаба** (при невозможности немедленного его введения) может проводиться плазмообмен с адекватным объемом эксфузии и замещения плазмой – 40–60 мл/кг массы тела пациента. Однократное введение Экулизумаба** для лечения рецидива аГУС после трансплантации не поддерживается. Продолжительность применения комплемент-блокирующей терапии у пациентов, перенесших рецидив аГУС*

после ТП, окончательно не установлена, но очевидно, что эти пациенты попадают в группу высокого риска повторного рецидива в случае отмены Экулизумаба**.

3.5 Мониторинг эффективности и безопасности лечения

В большинстве случаев при аГУС предусматривается пожизненное применение комплемент-блокирующей терапии. Подобный режим лечения абсолютно необходим пациентам с идентифицированными мутациями генов факторов комплемента CFH, CFI, CFB и C3, поскольку они относятся к категории высокого риска рецидива аГУС [35,42,66,86,88].

- **Не рекомендуется** лабораторное мониторирование степени блокады комплемента для оценки эффективности Экулизумаба** в ходе комплемент-блокирующей терапии пациента с аГУС (C5) [35,83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: блокада комплемента происходит в течение одного часа после первой инфузии Экулизумаба** и сохраняется на достигнутом уровне на протяжении интервала между введениями [35,83]. Единственным доступным маркером для оценки степени блокады является общая гемолитическая активность комплемента CH50 [106]. Как правило, она остается низкой в течение 12–14 дней, чем и обусловлен двухнедельный интервал в период поддерживающей терапии. Блокада комплемента достигнута, если значения CH50 составляют <10%. Подавляющее большинство пациентов, как было показано в проведенных исследованиях, достигают этого уровня сразу же после первой инфузии Экулизумаба**, поэтому в ходе лечения нет необходимости мониторировать CH50, если у пациента во время периода индукции наблюдается нормализация числа тромбоцитов, снижение ЛДГ и уровня креатинина более чем на 25% от исходного [66]. Показатель уровня C3 фракции комплемента не подходит для мониторинга эффективности проводимой терапии, поскольку у пациентов, имеющих мутации CFH и C3, он исходно снижен и повышения его нельзя ожидать в ходе лечения Экулизумабом** [35, 63].

- **Рекомендуется** определить общую гемолитическую способность комплемента (CH50) при отсутствии положительной динамики гематологических показателей пациента в период индукционной терапии для оценки эффективности блокады комплемента и для уточнения причины неэффективности Экулизумаба** (C5) [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: показатель CH50 более 10% свидетельствует об отсутствии полной блокады комплемента, являющемся причиной неэффективной терапии. Сегодня известно несколько причин, с которыми связана недостаточная блокада комплемента, причем все они крайне редки. Это могут быть индивидуальная недостаточность дозы (чаще у детей, однако возможно и у очень крупных взрослых пациентов), экскреция Экулизумаба** с мочой при наличии у пациента массивной протеинурии и нефротического синдрома. При адекватной дозе препарата причиной отсутствия блокады комплемента может быть генетический вариант C5 компонента, что предотвращает связь с ним Экулизумаба** и обеспечивает, таким образом, резистентность к последнему [35, 107]. В ходе комплемент-блокирующей терапии возможно появление антител к Экулизумабу**, также приводящих к неэффективности препарата.

3.6 Профилактика нежелательных явлений терапии

- **Рекомендуется** проводить ревакцинацию пациента против менингита конъюгированной тетравакциной против серотипов возбудителя А, С, Y и W135** через 2 года после первой вакцинации при длительной комплемент-блокирующей терапии рекомендуется для профилактики менингококковой инфекции (С3) [35, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

3.7 Лечение особых групп пациентов

3.7.1 Лечение пациентов с аГУС, ассоциированного с беременностью

ГУС-ассоциированный с беременностью (Б-ГУС) – это атипичный ГУС, развившийся в период от момента подтверждения факта беременности до 12 недель после родоразрешения или прерывания беременности [47,108]. Более чем у 50% пациенток аГУС развивается при повторных беременностях. Развитие заболевания возможно на любом сроке беременности, однако в подавляющем большинстве случаев (74 - 94%) аГУС возникает в III триместре и раннем послеродовом периоде, тогда как на I триместр приходится всего 11% случаев, а на II – до 15%. Б-ГУС характеризуется агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом: материнская смертность достигает 42%

[47,109]. Частота выявления генетических дефектов в системе комплемента при акушерском аГУС сопоставима с таковой в общей популяции пациентов с аГУС, что дает основания рассматривать это заболевание не как вторичную форму аГУС, а как истинную комплемент-опосредованную ТМА, для которой беременность явилась триггером. Проведенные исследования генетического профиля системы комплемента у женщин с акушерским аГУС выявили мутации, ассоциированные с развитием аГУС, у 46-56% пациенток [108,111]. Кроме того, важную роль в манифестации Б-ГУС играют осложнения беременности и родов – преэклампсия, кровотечения, оперативное родоразрешение, – представляющие собой дополнительные комплемент-активирующие состояния, рассматриваемые как триггеры острой ТМА [112-114]. Таким образом, лечение акушерского аГУС, безусловно, являющегося комплемент-опосредованной патологией, должно соответствовать тем же принципам, что и лечение аГУС во взрослой популяции пациентов.

- **Рекомендуется** раннее (в течение 24 часов) начало плазмотерапии всем пациенткам с подозрением на Б-ГУС после прерывания беременности/родоразрешения (A2) [47,76,108,109,112,115].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: хотя ASFA (американское общество по аферезу) в качестве терапии 1-ой линии рекомендует плазмообмен только больным с ТТП (A1) и больным с аГУС, имеющим антитела к фактору комплемента H (C2), относя при этом практически все остальные причины аГУС ко II и даже III классу (терапия 2ой линии, 2C) [115], провести дифференциальную диагностику в первые часы и дни заболевания не представляется возможным, в связи с чем может быть потеряно драгоценное время. Принимая во внимание особенно тяжелое, нередко катастрофическое течение акушерского аГУС, необходимо начинать плазмотерапию, как только будет констатирована ТМА.

- **Рекомендуется** начинать комплемент-блокирующую терапию препаратом Экулизумаб** пациенткам с Б-ГУС при неэффективности плазмотерапии, проводимой в течение не менее 3 дней (A1) [108,109,112,116].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

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

- **Рекомендуется** назначать терапию антибиотиками широкого спектра действия даже при одном только клиническом подозрении на появление инфекционных осложнений пациенткам с Б-ГУС, имеющим высокий риск развития системной инфекции (A2) [117,118].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *развитие ТМА следует рассматривать как фактор риска развития системной инфекции, поскольку ишемическое повреждение органов предрасполагает к инфицированию. Еще одним фактором риска инфекции является операция кесарева сечения, так как в подавляющем большинстве случаев преэклампсия, предшествующая развитию аГУС, служит показанием к оперативному родоразрешению. Таким образом, назначение антибиотиков у пациенток с аГУС является средством профилактики сепсиса [117,118].*

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

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

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

Методы первичной профилактики аГУС не разработаны. У пациентов с уже установленным диагнозом и получающим патогенетическую терапию следует реализовать ряд мер, направленных на предотвращение нежелательных явлений терапии, которые

изложены в разделе 3.6 **Профилактика нежелательных явлений терапии**. Принимая во внимание роль внешних факторов (в первую очередь, инфекции, а также стресс, травмы, внутривенное введение рентгеноконтрастных препаратов, осложнения беременности) в развитии острого эпизода ТМА у предрасположенных лиц, возможна профилактика рецидивов аГУС.

- **Рекомендуется** обучать пациентов тому, как и каких ситуаций следует избегать, чтобы не допускать развития повторных эпизодов заболевания для предотвращения рецидивов аГУС у пациентов, перенесших острый эпизод комплемент-опосредованной ТМА (C1) [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** осуществлять динамическое наблюдение всех пациентов, перенесших аГУС, независимо от того, получают ли они или нет комплемент-блокирующую терапию Экулизумабом** (C5).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** динамическое наблюдение всех пациентов, перенесших аГУС, для контроля АД, сывороточных уровней креатинина и альбумина, СКФ, протеинурии и осадка мочи, клинического анализа крови пациенту (C5).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациенткам, перенесшим аГУС и планирующим беременность, в плане прегравидарной подготовки предоставить информацию о возможных рисках рецидива и неблагоприятном исходе беременности, сформировать индивидуальный план ведения беременности с момента зачатия до родоразрешения, включая ранний послеродовой период (C5).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: беременным женщинам, ранее перенесшим аГУС, необходимо тщательно мониторировать АД, в первом и втором триместрах гестации следует ежемесячно выполнять клинический анализ крови с обязательным определением числа тромбоцитов, общий анализ мочи, определение сывороточного креатинина, АЛТ, АСТ, ЛДГ. Раз в триместр необходимо выполнять пробу Реберга для определения СКФ, бактериологический анализ мочи. В третьем триместре клинические анализы мочи и крови, определение креатинина и печеночных ферментов следует выполнять раз в 2 нед, посев мочи – ежемесячно. С 12 нед. беременности показана профилактика преэклампсии аспиринсодержащими препаратами. В случае протеинурии $\geq 1\text{г/сут}$ показано назначение низкомолекулярных гепаринов. В случае выявления инфекции мочевыводящих путей необходимо своевременное начало адекватной антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью возбудителя. Все указанные терапевтические меры направлены на недопущение акушерских осложнений, совокупность которых может привести к развитию акушерского аГУС.

6. Организация оказания медицинской помощи

Форма - экстренная, неотложная; условия - стационар

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) Развитие тяжелых органо- и жизнеугрожающих проявлений заболевания – острого повреждения почек с потребностью в проведении заместительной почечной терапии (гемодиализ), острой сердечной и дыхательной недостаточности, тяжелого поражения ЖКТ, ЦНС, органа зрения, гемолитической анемии, геморрагического синдрома с целью первичной диагностики, плазмотерапии и комплемент-блокирующей терапии
- 2) Необходимость экстренного начала комплемент-блокирующей терапии у пациентов с рецидивом острой ТМА

Форма - плановая; условия - стационар, дневной стационар:

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) Инициация комплемент-блокирующей терапии при нежизнеугрожающих вариантах течения заболевания;
- 2) Необходимость уточнения причины неэффективности комплемент-блокирующей терапии при нежизнеугрожающем течении заболевания
- 3) Необходимость выполнения нефробиопсии;
- 4) Проведение планового повторного введения Экулизумаба в отсутствие жизнеугрожающих проявлений заболевания

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) Стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях;
- 2) При необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения;
- 3) Грубое нарушение госпитального режима;
- 4) По письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

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

Наличие мутаций в генах того или иного фактора комплемента непосредственно влияет на характер течения аГУС, общий и почечный прогноз, а также определяет прогноз у пациентов с трансплантированной почкой (См. Таблица 2). Таким образом, у пациентов с аГУС прогноз варьирует в зависимости от генотипа. Так, пациенты с мутациями CFH имеют худший прогноз, а больные с мутациями MCP – лучший. Смертность во время первого эпизода болезни составляет у детей с мутациями фактора H 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 MCP 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 [1,35,42,66]. При естественном течении аГУС заболевание отличается неблагоприятным прогнозом независимо от того, в каких регуляторных белках и компонентах комплемента идентифицированы мутации, а также в случаях, когда выявить их не удалось. Применение комплемент-блокирующей терапии кардинально изменило прогноз пациентов с аГУС. Раннее – в течение первых 7 дней от дебюта заболевания – начало лечения Экулизумабом позволяет не только купировать гематологические проявления аГУС, но и восстановить функцию почек, избавив пациентов от потребности в диализной терапии [35,39,42,66,75,88].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено лабораторное обследование: общий (клинический) анализ крови развёрнутый, Выполнено исследование уровня шизоцитов в крови, общий (клинический) анализ мочи, анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, мочевины, мочевоа кислота, калий, натрий, ЛДГ, общий и прямой билирубин, общий белок, альбумин), непрямоа антиглобулиновый тест (тест Кумбса), прямоа антиглобулиновый тест (прямоа проба Кумбса), расчёт СКФ по СКD-EPI	A	1
2.	Выполнено определение гаптоглобина в крови	A	1
3.	Выполнен комплекс исследований на диарогенный эшерихиоз, вызванный инфекцией Escherichia Coli (EPEC/ETEC/EIEC/ENEC/EAgEC)	B	1
4.	Выполнено определение активности ADAMTS-13 в плазме крови	B	1
5.	Выполнено комплекс исследований для диагностики системной красной волчанки (определение антинуклеарного фактора на HEp-2 клетках, панели антиядерных антител, антител к двуспиральной ДНК, кардиолипину, β2-ГП1, волчаночного антикоагулянта)	B	2
6.	Выполнен скрининг на ВИЧ-инфекцию (Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1))	B	2
7.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	B	2
8.	Выполнено исследование уровня C3 фракции комплемента, исследование уровня C4 фракции комплемента	B	2
9.	Выполнено исследование антител к фактору комплемента H (CFH)	B	2
10.	Выполнена биопсия почки при сомнительном или неясном диагнозе	A	3
11.	В качестве терапии первой линии назначено лечение свежемороженой плазмой в виде плазмообмена или трансфузий	A	1
12.	При неэффективности СЗП назначен комплемент-блокирующий препарат Экулизумаб**	A	1
13.	При антительном аГУС в дополнение к СЗП назначены ГК** в сочетании с #ЦФ** или #РТМ**	C	1

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
14.	Перед началом лечения Экулизумабом** произведена вакцинация против <i>Neisseria meningitidis</i> конъюгированной тетравакциной против серотипов возбудителя А, С, Y и W135**	A	1
15.	При срочном начале лечения Экулизумабом** назначены ципрофлоксацин** или пенициллин** или амоксициллин** или цефалоспорины III поколения**	A	1
16.	Пересадка почки у пациентов с тХПН выполнена не ранее, чем через 6 мес. диализной терапии после оценки риска рецидива аГУС, сделанной на основании молекулярно-генетического исследования мутаций: факторов H, I, B, C3, тромбомодулин, МСР)	B	4
17.	Назначен Экулизумаб** для профилактики рецидива заболевания в пересаженной почке при высоком или среднем риске рецидива	A	2
18.	Перед выполнением АТП проведена вакцинация против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа b, если не проводилась ранее	B	3
19.	После операции АТП при назначении иммуносупрессивной терапии проведена коррекция дозы ингибитора кальцийневрина	B	3
20.	После АТП проводится регулярный мониторинг креатинина, общего (клинического) анализа крови	B	3
21.	Проведена биопсия трансплантата при выявлении его дисфункции	B	3
22.	Назначен Экулизумаб** при рецидиве заболевания в трансплантированной почке	A	2
23.	Проведено исследование общей гемолитической активности комплемента при отсутствии положительной динамики ЛДГ и тромбоцитов в период индукционной терапии Экулизумабом**	C	5
24.	Проводится мониторинг сывороточных уровней креатинина и альбумина, СКФ, протеинурии и осадка мочи, клинического анализа крови	C	5

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	Да/Нет
2	Выполнено исследование уровня шизоцитов в крови	Да/Нет
2.	Выполнен анализ мочи общий (при отсутствии анурии)	Да/Нет

3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, мочеви́на, лактатдегидрогеназа, общий билирубин, свободный и связанный билирубин, аспаргатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, натрий, калий, хлориды, фосфор, общий кальций)	Да/Нет
4.	Выполнен расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ	Да/Нет
5.	Выполнен не прямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) и/или прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)	Да/Нет
6.	Выполнено определение гаптоглобина в крови	Да/Нет
5.	Выполнено бактериологическое исследование кала и/или серологическое исследование кала для выявления шига-токсин продуцирующей <i>Escherichia coli</i> (Комплекс исследований на диарогенный эшерихиоз, вызванный инфекцией <i>Escherichia Coli</i> (EPEC/ETEC/EIEC/ENEC/EAgEC)	Да/Нет
6.	Выполнено определение активности ADAMTS-13 в плазме крови	Да/Нет
7.	Выполнен комплекс исследований для диагностики системной красной волчанки (определение антинуклеарного фактора на HEp-2 клетках, панели антиядерных антител, антител к двуспиральной ДНК, кардиолипину, β 2-ГП1, волчаночного антикоагулянта)	Да/Нет
8.	Выполнен скрининг на ВИЧ-инфекцию (Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1)	Да/Нет
9.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	Да/Нет
10.	Выполнено исследование уровня С3 фракции комплемента, исследование уровня С4 фракции комплемента	Да/Нет
11.	Выполнено исследование антител к фактору комплемента Н (CFH)	Да/Нет
12.	Выполнена биопсия почки при сомнительном или неясном диагнозе	Да/Нет
13.	Проведено лечение свежемороженой плазмой в виде плазмообмена или трансфузий в качестве терапии первой линии	Да/Нет
14.	Выполнено назначение комплемент-блокирующего препарата Экулизумаб** при неэффективности СЗП назначен	Да/Нет
15.	Выполнено назначение ГК** в сочетании с #ЦФ** или #РТМ** в дополнение к СЗП при антительном агУС	Да/Нет

16.	Произведена вакцинация против <i>Neisseria meningitidis</i> конъюгированной тетравакциной против серотипов возбудителя А, С, Y и W135** перед началом лечения Экулизумабом**	Да/Нет
17.	Назначены ципрофлоксацин** или пенициллин** или амоксициллин** или цефалоспорины III поколения** при срочном начале лечения Экулизумабом**	Да/Нет
18.	Выполнена терапия методами диализа (при анурии более 24 часов)	Да/Нет
19.	Выполнено генетическое исследование системы комплемента (молекулярно-генетическое исследование мутаций: факторов Н, I, В, С3, тромбомодулин, МСР) перед пересадкой почки для оценки риска рецидива, а ГУС в трансплантате	Да/Нет
20.	Пересадка почки у пациентов с тХПН выполнена не ранее, чем через 6 мес. диализной терапии после оценки риска рецидива аГУС	Да/Нет
21.	Назначен Экулизумаб** для профилактики рецидива заболевания в пересаженной почке при высоком или среднем риске рецидива	Да/Нет
22.	Проведена вакцинация против менингококковой**, пневмококковой** и гемофильной инфекции типа b** перед выполнением АТП, если не проводилась ранее	Да/Нет
23.	Проведена коррекция дозы ингибитора кальцийневрина после операции АТП при назначении иммуносупрессивной терапии	Да/Нет
24.	Проводится регулярный мониторинг креатинина, общего (клинического) анализа крови после АТП	Да/Нет
25.	Проведена биопсия трансплантата почки при выявлении его дисфункции	Да/Нет
26.	Назначен Экулизумаб** при рецидиве заболевания в трансплантированной почке	Да/Нет
27.	Проведено исследование общей гемолитической активности комплемента при отсутствии положительной динамики ЛДГ и тромбоцитов в период индукционной терапии Экулизумабом**	Да/Нет
28.	Проводится мониторинг сывороточных уровней креатинина и альбумина, СКФ, протеинурии и осадка мочи, клинического анализа крови	Да/Нет

Список литературы

1. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1676–1687
2. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013; 33(1): 27-45.
3. Gavriilaki E., Anagnostopoulos A., Mastellos D.C. Complement in thrombotic microangiopathies: unrevealing Ariadne's thread into labyrinth of complement therapeutics. *Front. Immunol.* 2019;10:337doi:10.3389/fimmu.2019.00337
4. Greenbaum LA. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Adv Pediatr.* 2014;61(1):335-356.
5. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 2180-2187
6. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554–562
7. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:99-110. <http://doi.org/10.5551/jat.RV17026>
8. Rodriguez de Cordoba S, Hidalgo MS, Pinto S, Tortajada A. Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:422-430 doi:10.1055/s-0034-1375296
9. Jozsi M, Licht C, Strobel S et al. Factor F autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 2008;111:1512-1514
10. Noris M., Mescia F., Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation // *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8 (11): 622–633.
11. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med* 2013; 24(6):496-502. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.009>
12. Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:444-464.
13. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2017;390:681-696 doi:10.1016/S0140-6736(17)30062-4
14. Cataland SR, Wu HM. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies . *Blood Rev.* 2014;28(2):67-74.

15. Loirat C., Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 60 doi:10.1186/1750-1172-6-60.
16. Yan K, Desai K, Gullapalli L et al. Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic literature review. *Clinical Epidemiology* 2020;12:295-305.
17. Besbas N, Karpman D, Landau, Daniel L.C. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, and related disorders. European Paediatric Research Group for HUS. *Kidney International* 2006;70:423-431.
18. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-1594
19. Moake J Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Best Practice&Research Clinical Haematology* 2009;22:567-576.
20. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F. Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusion from a “Kidney Disease: improving Global Outcomes” (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.*2017;91(3):539-551 doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
21. Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S. Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. *Clinical and Experimental Nephrology* <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1524-4>.
22. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provot F et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndrome have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int.* 2019;95:1443-1452; <https://doi.org/10.1016/j.kint2019.01.023>
23. Praga M, Rodriguez de Cordoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndrome in the era of complement blockade. *Kidney Int.* 2019; 95:1298-1300; <https://doi.org/10.1016/j.kint2019.01.043>
24. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:300–317,. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00620117>
25. Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clinical Kidney Journal*, 2019; 12(3): 333–337 doi: 10.1093/ckj/sfz040
26. Sallée M, Ismail K, Fakhouri F et al. Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. *BMC Nephrol.* 2013;14(3):1–6.
27. Hofer J, Rosales A, Fisher C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Pediatric Nephrol* 2014; 2, article 97:1-16.

28. Swisher KK, Doan JT, Vesely SK. et al. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica* 2007; 92:936-943
29. Noris M., Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10(3): 174-180
30. Sallee M, Daniel L, Piercecchi M et al. Myocardial infarction is a complication of factor H associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2028–2032.
31. Jokiranta S. HUS and atypical HUS *Blood.* 2017; 21 (129): 2847–2856.
32. Gulleroglu K, Fidan K, Hançer VS et al. Neurologic involvement in atypical hemolytic uremic syndrome and successful treatment with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(5): 827-30. doi: 10.1007/s00467-013-2416-9.
33. Кучиева А.М, Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Добросмыслов И.А. Рецидивирующий атипичный гемолитико-уремический синдром, манифестировавший поражением поджелудочной железы. *Нефрология и диализ* 2013;15 (3): 236-239.
34. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Бондаренко Т.В., Веселов Г.А. Особенности течения и лечения «акушерского» гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология*, 2015; 19 (2):76-81.
35. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A et al. An international consensus approach to the management of the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):15-39. doi:10.1007/s00467-015-3076-8.
36. Scully M, Goodship T. How I Treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *Br J Haematol* 2014;164(6):759-766/ doi:10.1111/bjh.12718.
37. Azoulay E., Knoeble P, Garnacho-Montero J. et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. // *Chest* 2017; 152(2):424-434.
38. Shen YM. Clinical evaluation of thrombotic microangiopathy: identification of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome. *Thrombosis Journal* 2016;14 (suppl 1):19. Doi:10.1186/s12959-016-0114-0
39. Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, Cho H, Kim JS, Kim YO et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2016; 31:1516-1528. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2016.31.10.1516>
40. 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

41. Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R et al. Clinical guides for atypical haemolytic uraemic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2016. Doi10/1007/s10157-016-1276-6
42. Go RS, Winters JL, Leug N, Murray DL, Willrich MA, Abraham RS 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.015>
43. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood*. 2015;125(4):616-618.
44. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-1136.
45. Asif A, Nayer A, Haas CS. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *J Nephrol* 2017 Jun;30(3):347-362. doi: 10.1007/s40620-016-0357-7
46. El-Husseini A, Hannan S, Awad A, Jennings S, Cornea V, Sawaya BP Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(1):127-130/
47. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:859-867.
48. Zhang B, Xing C, Yu X, Sun B, Zhao X, Qian J. Renal thrombotic microangiopathies induced by severe hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31:479-483.
49. Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int* 2017; 91:1420-1425.
50. Abbas F, El Kossi M, Kim JJ, Sharma A, Halawa A. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: current insights in de novo and recurrent disease. *World J Transplant* 2018; 8:122-141.
51. Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* 2012; Jul 19;345:e4565. doi: 10.1136/bmj.e4565.
52. Cataland SR, Wu HM. Atypical haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. // *Eur J Intern Med*. 2013; 24:486-491.

53. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. // *BJH* 2012; 158 (3): 323–335.doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
54. Cataland SR, Yang S, Wu HM. The use of ADAMTS13 activity, platelet count, and serum creatinine to differentiate acquired thrombotic thrombocytopenic purpura from other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;157(4):501-503.
55. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010; 5(4):e10208.
56. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, Iba T. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J* 2018; 16:14. doi: 10.1186/s12959-018-0168-2
57. Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ 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>
58. Lupu F, Keshari RS, Lambris JD, Coggeshall KM. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis. *Thromb Res* 2014;133 Suppl 1: S28-S31.
59. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, 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.
60. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554-62.
61. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013; 33:508-530. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.003
62. Cataland SR, Holers VM, Geyer S, Yang S, Wu HM. Biomarkers of the alternative pathway and terminal complement activity at presentation confirms the clinical diagnosis of aHUS and differentiates aHUS from TTP. *Blood* 2014; 123:3733-3738
63. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, Macor P, Banterla F, Bresin E. et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood* 2014; 124:1715-1726

64. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, Fakhouri F, Scully M, Isbel N et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int* 2018; 94: 408-418 doi: 10.1016/j.kint.2018.02.029
65. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.*2012;2:1-138
66. Campistol JM., Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2015;35(5):421-447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005.
67. De Serres SA, Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1048-1050
68. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Legendre C. et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7(1):23-35. doi: 10.1038/nrneph.2010.155.
69. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, Mele C et al. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP.Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006 15;108(4):1267-1279. doi: 10.1182/blood-2005-10-007252
70. Clark WF. Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange.*Seminars in Dialysis* 2012;25(2):214-219.DOI:10.1111/j.1525-139X.2011.01035x.
71. Fox LC, Cohn SJ, Kausman JY, Shortt J, Hughes PD, Wood EM et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand *Nephrology (Carlton)* 2018;23(6):507-517. doi: 10.1111/nep.13234
72. Loirat C, Grnir A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.*2010;36:673-681.
73. Clark WF, Huang SS, Walsh MW, Farah M, Hildebrand AM, Sontrop JM. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int* 2016; 90:974-984 doi: 10.1016/j.kint.2016.06.009.
74. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N., Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31:149-162. <https://doi.org/10.1002/jca.21470>
75. Claes KJ, Massart A, Collard L, Weekers L, Goffin E, Pochet JMet al. Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clin Belg* 2018; 73:80-89. <http://doi.org/10.1080/17843286.2017.1345185>

76. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth. special issue. *J Clin Apher* 2013;28(3):145-284
77. Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher.*1998;13(1):16-19
78. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:643-657. doi: 10.1038/nmeph.2012.214
79. Kise T, Fukuyama S, Uehara M Successful Treatment of Anti-Factor H Antibody-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Indian J Nephrol* 2020; 30(1):35-38. doi: 10.4103/ijn.IJN_336_18
80. Sana G, Dragon-Durey MA, Charbit M, Bouchireb K, Rousset-Rouvière C, Bérard E, et al. Long-term remission of atypical HUS with anti-factor H antibodies after cyclophosphamide pulses. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29:75–83.
81. Sincha A, Gulati A, Saini S, Blanc S, Gupta A, Gurjar BS et al. Indian HUS Registry. Prompt plasma exchange and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int.*2014;85(5):1151-1160.
82. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle A, Ogawa M et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS *Blood* 2015 21;125(21):3253-62. doi: 10.1182/blood-2014-09-600411.
83. Legendre CM, Licht C, Muus PL, Greenbaum A, Babu S, Bedrosian C et al. Terminal complement inhibitor Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368:2169–2181. doi:10.1056/ NEJMoa1208981
84. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ et al. Efficacy and safety of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015; 87:1061–1073. doi:10.1038/ki.2014.423
85. Krishnappa V, Gupta M, Shah H, Moflakhar B, Ensley MJ, Vachharajani TJ 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; 22:178–188. doi:10.1111/1744-9987.12641

86. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, Kincaid JF, Licht C, Minetti EE et al. Eculizumab prevents thrombotic microangiopathy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome in a long-term observational study. *Clin Kidney J* 2018;12(2):196-205. doi: 10.1093/ckj/sfy035.
87. Rondeau E, Cataland SR, Al-Dakkak I, Miller B, Webb NJA, Landau D. Eculizumab safety: five-year experience from the global atypical hemolytic uremic syndrome registry. *KIReports* 2019; 4:1568-1576; <http://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.07.016>
88. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, Licht C, Lommele A, Minetti EE et al. Outcome in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with Eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrology* 2019; 20:125-137. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1314-1>
89. Ardissino G, Possenti I, Tel F, Testa S, Salardi S, Ladisa V. Discontinuation of Eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 2015;66:172-173
90. Olson SR, Lu E, Sulpizio E, Shatzel JJ, Rueda JF, DelLoughery TG. When to stop Eculizumab in complement-mediated microangiopathies. *Am J Nephrol* 2018;48:96-107. Doi:10.1159/000492033
91. Каабак М.М., Молчанова Е.А., Нестеренко И.В., Пинчук А.В., Прокопенко Е.И., Столяревич Е.С., Сушков А.И., Томилина Н.А., Цыгин А.Н., Эмирова Х.М., Бабенко Н.Н. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов. Трансплантация почки у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом: клинические и организационно-методические аспекты ведения пациентов. *Нефрология*. 2018; 3: 8-14. doi: 10.18565/nephrology.2018.3.8-14
92. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA, Leeaphorn N, Bathini T, Cheungpasitporn W. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019; 8(7). pii: E919. doi: 10.3390/jcm8070919
93. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, James Eggleston J, Cohen DJ; Global aHUS Registry. Eculizumab use for kidney transplantation patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Rep*. 2018 Dec 3;4(3):434-446. doi: 10.1016/j.ekir.2018.11.010
94. Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs*. 2013;73(18):2053-66. doi: 10.1007/s40265-013-0147-7.
95. Avery RK, Ljungman P. Prophylactic measures in the solid-organ recipient before transplantation. *Clin. Infect. Dis*. 2001; 33(1):S. 15–21. doi: 10.1086/320899

96. Danzinger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am. J. Transplant.* 2009;9(4):258–262. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02917.x.
97. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017; 1 (92): 51–55
98. Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, Goodship TH, Remuzzi G. 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: 88–99. doi: 10.2215/CJN.00050505
99. Keller K, Daniel C, Schöcklmann H, Endlich KH, Kerjaschki D, Johnson RJ, Hugo C. Everolimus inhibits glomerular endothelial cell proliferation and VEGF, but not long-term recovery in experimental thrombotic microangiopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 2724–2735. doi: 10.1093/ndt/gfl340
100. Nava F, Cappelli G, Mori G, Granito M, Magnoni G, Botta C, Solazzo A, Fontana F, Baisi A, Bonucchi D. Everolimus, cyclosporine, and thrombotic microangiopathy: clinical role and preventive tools in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2014; 46: 2263-2268. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.062
101. Schwimmer J., Nadasdy T.A., Spitalnik P.F., Kaplan KL, Zand MS. De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: a comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 471-479. doi: 10.1053/ajkd.2003.50058
102. Rolla D, Fontana I, Ravetti JL, Marsano L, Bellino D, Panaro L, Ansaldo F, Mathiasen L, Storace G, Trezzi M. De novo post-transplant thrombotic microangiopathy localized only to the graft in autosomal dominant polycystic kidney disease with thrombophilia. *J. Renal. Inj. Prev.* 2015; 4(4):135-138. doi: 10.12861/jrip.2015.28
103. Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J. Nephrol.* 2017; 30(1):127-134. doi: 10.1007/s40620-016-0288-3
104. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, Heyne N, Ardissino G, Chatelet V, Noël LH, Hourmant M, Niaudet P, Frémeaux-Bacchi V, Rondeau E, Legendre C, Loirat C; French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical

- hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 3337-3354. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012. 04252.x
105. Matar D, Naqvi F, Racusen LC, Carter-Monroe N, Montgomery RA, Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014; 98(11): 1205-1212. doi: 10.1097/TP.0000000000000200
106. Cugno M, Gualtierotti R, Possenti I, Testa S, Tel F, Griffini S et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1440-1448
107. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab *N Engl J Med* 2014;370:632-639
108. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug 7; 12(8):1237-1247 doi: <http://doi.org/10.2215/CJN.00280117>
109. Gupta M, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. A systematic review. *Obstetrics & Gynecology* 2020; 135: 46-58 Doi:10.1097/AOG00000000000003554
110. Grand'Maison S, Lapinsky S. Insights into pregnancy associated and atypical hemolytic uremic syndrome [published correction appears in *Obstet Med.* 2018 Dec;11(4):198]. *Obstet Med.* 2018;11(3):137–140. doi:10.1177/1753495X18780099
111. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и соавт. Генетические аспекты акушерского гемолитико-уремического синдрома. // *Клиническая нефрология* 2017; №1:12-17
112. Huerta A., Arjona E., Portoles J. et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2018 Feb;93(2):450-459. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022.
113. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Шифман Е.М., Кудлай Д.А. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: виновата беременность или её осложнения? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2020; том 19 (№4): 81–91 DOI: 10.20953/1726–1678-2020-4-81-91
114. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А. Имитаторы тяжелой преэклампсии и HELLP- синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью *Акушерство и гинекология* 2016; 12: 5-14 DOI: 10.18565/aig.2016.12.5-14

115. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019 Jun;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705.
116. Stefanovic V. The Extended Use of Eculizumab in pregnancy and complement activation-associated diseases affecting maternal, fetal and neonatal kidneys - the future is now? *J Clin Med.* 2019;8(3):407. Published 2019 Mar 24. doi:10.3390/jcm8030407
117. Burlinson CEG, Sirounis D, Wally KR, Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. *Int J Obstet Anesth* 2018 Nov; 36:96-107. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.04.010.
118. Nabhan AF, Allam NE, Hamed Abdel-Aziz Salama M. Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 17;(6):CD011876. doi: 10.1002/14651858.CD011876.pub2

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

1. Боброва Лариса Александровна – к.м.н., ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), mrlee2005@yandex.ru
2. Демьянова Ксения Андреевна – к.м.н, ассистент кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева РУДН, врач-нефролог центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, ksedem@gmail.com
3. Кирсанова Татьяна Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, a_tatya@mail.ru
4. Козловская Наталья Львовна – д.м.н., профессор, руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева РУДН, nkozlovskaya@yandex.ru
5. Прокопенко Елена Ивановна – д.м.н., профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, председатель Ассоциации нефрологов ЦФО России, renalnephron@gmail.com

Конфликт интересов:

Ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной

выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами группы. Для обзорного изучения были представлены все статьи, опубликованные до 2020г. Эксперты в составе группы выполнили обзор этих данных и отдельных статей с максимальным уровнем доказательности.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-нефрологи
2. Врачи-гематологи
3. Врачи-терапевты

Таблица 8. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

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

Таблица 9. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

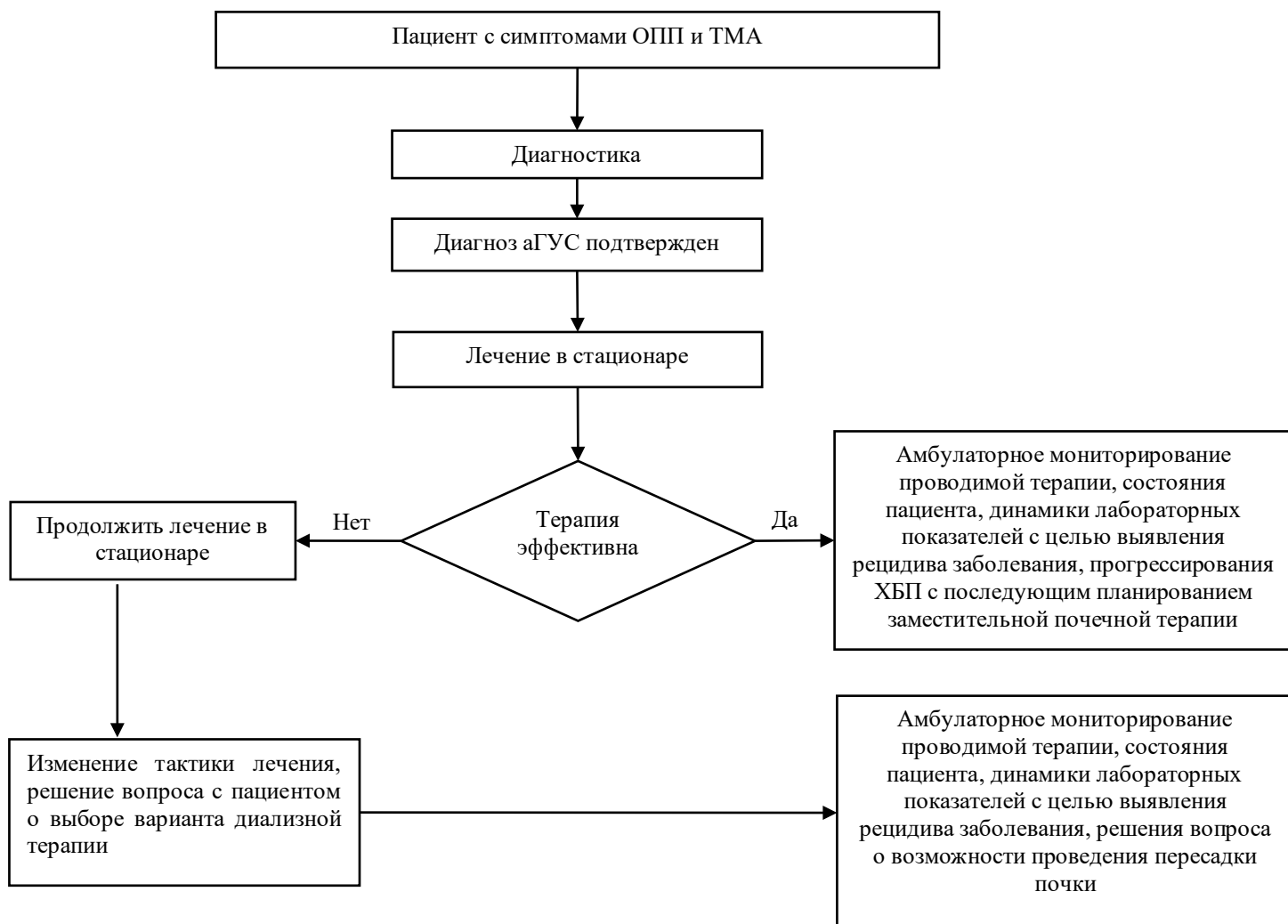
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных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

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

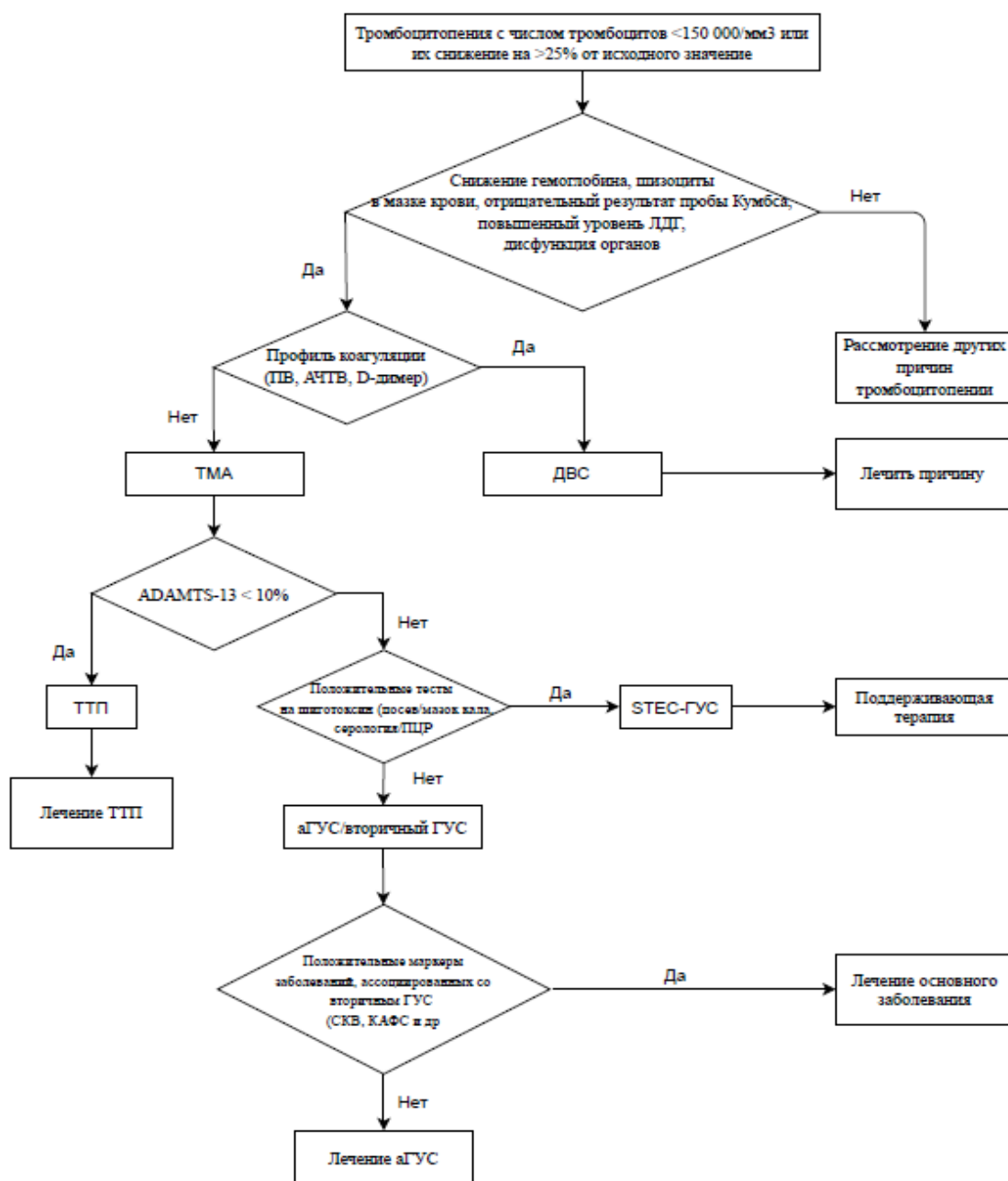
1. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/623_4
2. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/62_2
3. <https://crprodapi.nitrosbase.com/static/ПП4.PDF>
4. <http://static.government.ru/media/files/XSa8p7I5b5HKbAYd2xmfvVzBsosxagSe.pdf>

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

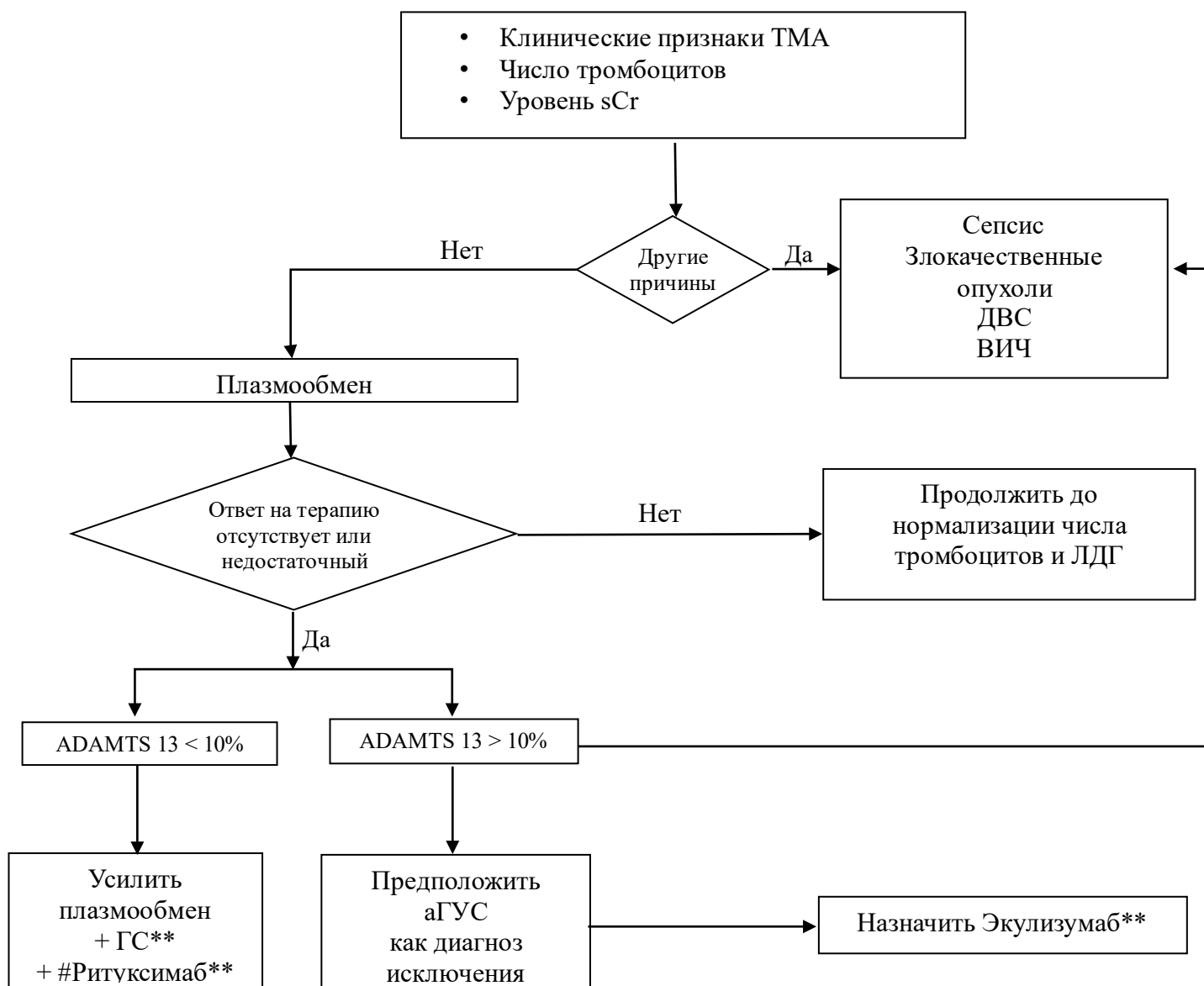
Алгоритм ведения пациента с атипичным гемолитико - уремическим синдромом



Алгоритм диагностики аГУС у взрослых пациентов



Алгоритм действий при подозрении на ТМА



Приложение В. Информация для пациента

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) - заболевание из группы тромботических микроангиопатий чаще наследственной, реже – приобретённой природы, связанное с неконтролируемой активацией системы комплемента, что приводит к тромбообразованию в мелких сосудах и сопровождается снижением числа тромбоцитов, развитием гемолитической анемии и поражением жизненно важных органов, в первую очередь, почек. В большинстве случаев заболевание развивается после перенесенной инфекции дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, при беременности, приеме некоторых лекарств. Иногда развитию болезни может предшествовать тяжёлая артериальная гипертензия. Как правило, заболевание развивается бурно и в ряде случаев может привести к инвалидизации или даже смерти пациента. Поэтому очень важна своевременная госпитализация в стационар, где будет проводиться необходимая современная терапия и определена дальнейшая тактика лечения, поскольку после купирования острого эпизода болезни пациент нуждается в длительном наблюдении врача-нефролога и проведении поддерживающей терапии. Так как заболевание имеет наследственную природу, очень важно предоставить врачам информацию о болезнях родственников, в том числе о заболеваниях почек, случаях инфарктов и инсультов, внезапной смерти в семье, особенно у лиц молодого возраста. В случаях несвоевременно установленного диагноза, неэффективной терапии во время острого эпизода болезни может развиваться прогрессирующая почечная недостаточность, которая приведет к необходимости проведения заместительной почечной терапии – гемодиализа и пересадки почки. При планировании трансплантации почки обязательно возникает необходимость в проведении генетического исследования системы комплемента. Его результаты нужны, чтобы оценить риск рецидива аГУС в пересаженной почке и в случае, если он высок, предпринять необходимые профилактические меры.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Не разработаны