

УТВЕРЖДЕНО

Президент Национальной Ассоциации нефрологов,
д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой
трансплантологии, нефрологии и искусственных
органов ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского



А.В. Ватазин

Клинические рекомендации

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем связанных со
здоровьем:

N08.2*/D59.3/M31.1/N17.0/N17.1

Возрастная категория:

взрослые

Год утверждения:

2025

Профессиональные некоммерческие медицинские организации-разработчики:

- Национальная Ассоциация нефрологов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	9
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	14
2.1 Жалобы и анамнез	15
2.2 Физикальное обследование.....	15
2.3 Лабораторные диагностические исследования	16
2.4 Инструментальные диагностические исследования	22
2.5 Иные диагностические исследования.....	22
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	24
3.1 Плазмотерапия	25
3.2 Патогенетическая комплемент-блокирующая терапия.....	28
3.3 Сопутствующая терапия.....	34
3.4 Трансплантация (пересадка) почки	36
3.5 Мониторинг эффективности лечения.....	44

3.6 Лечение аГУС, ассоциированного с беременностью	46
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.....	49
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	50
6. Организация оказания медицинской помощи	52
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния)	53
Критерии оценки качества медицинской помощи	54
Список литературы.....	56
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	72
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	74
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	76
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	79
Приложение В. Информация для пациента	82
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	83

Список сокращений

- аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром
- АПК – альтернативный путь активации комплемента
- АТIII – антитромбин III (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Определение активности антитромбина III в крови»)
- АФС – антифосфолипидный синдром
- Б-ГУС – ГУС-ассоциированный с беременностью
- ГУС – гемолитико-уремический синдром
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Определение активности лактатдегидрогеназы в крови»)
- МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия
- МАК (C5b-9) – мембраноатакующий комплекс
- ОПП – острое повреждение почек
- ПО – плазмообмен (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Плазмообмен»)
- СЗП – свежезамороженная плазма
- СКВ – системная красная волчанка
- ТВ – тромбиновое время (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Определение тромбинового времени в крови»)
- ТМА – тромботическая микроангиопатия
- ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ЦНС – центральная нервная система
- CFH – фактор H комплемента
- СКD-EPI – формула для расчета скорости клубочковой фильтрации (CKD-Epidemiology Collaboration 2009)
- СТЕС-ГУС – типичный гемолитико-уремический синдром
- THBD – тромбомодулин

Термины и определения

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

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

Комплемент-блокирующая терапия – терапия, направленная на подавление активности системы комплемента и способствующая тем самым прекращению процессов микроциркуляторного тромбообразования. В настоящих клинических рекомендациях – осуществляется с помощью двух препаратов – экулизумаб** и равулизумаб.

Микроангиопатический гемолиз – внутрисосудистый неиммунный (Кумбс-негативный) механический гемолиз в результате повреждения эритроцитов при циркуляции в суженных сосудах микроциркуляции за счет тромбов и отека эндотелия.

Тромботическая микроангиопатия – 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 приобретенного (аутоантитела) или наследственного (мутации гена) дефицита ADAMTS13.

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

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

CFH (фактор Н комплемента) – основной регуляторный фактор альтернативного пути комплемента, контролирующей его активность.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

ТМА – гетерогенная группа синдромов/заболеваний, имеющих сходный клинικο-морфологический фенотип [1-4]. Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией (механический гемолиз), лихорадкой и ишемическим поражением различных органов, главным образом, почек и центральной нервной системы (ЦНС). Гистологическая картина острой ТМА представлена отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала и образованием тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин, и нередко вызывающих полную окклюзию просвета сосуда.

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

аГУС обусловлен генетическими нарушениями или, реже, аутоиммунными реакциями, приводящими к патологии системы комплемента, что послужило основанием для появления термина «комплемент-опосредованная ТМА», который является синонимом термина «аГУС». В большинстве случаев аГУС ассоциирован с генетически обусловленными дефектами регуляции АПК, результатом чего является его хроническая неконтролируемая активация [1,5]. Кроме того, почти у 20% пациентов, преимущественно детей, выявляют аутоантитела к фактору Н комплемента (CFH) – основному регуляторному протеину АПК, наличие которых приводит к тем же последствиям, что и его мутации. «Антительный» аГУС склонен к частому рецидивированию [1,6,7]. У

пациентов с аГУС могут быть идентифицированы следующие дефекты, приводящие к избыточной активации АПК [6-9]:

- 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 [8,10].

Помимо генетического или приобретенного дефекта в системе комплемента к развитию аГУС могут приводить также мутации в генах, относящихся к свертывающей системе крови: THBD, диацилглицеролкиназы эпсилон (DGKE), плазминогена (PLG), которые включены в панель генов, исследуемых при подозрении на аГУС [127].

Идентифицировать мутации удается лишь у 50-70% пациентов с аГУС [7], а отсутствие семейной истории не исключает возможности генетической природы заболевания (пенетрантность генов составляет около 50%).

Имеющиеся у пациентов с аГУС мутации приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации комплемента вследствие дефицита или, чаще, функциональных нарушений белков-регуляторов. В норме регуляторы активности АПК и факторы, усиливающие его активность (CFB и C3), находятся в строго сбалансированном состоянии. Генетический дефект регуляторных протеинов – CFH, CFI, MCP и THBD – вызывает снижение их функциональной активности. Напротив, мутации в генах CFB и C3 усиливают их активность. Дисрегуляция комплемента ведет к непрекращающемуся расщеплению компонента C5 на мощный провоспалительный анафилаксин C5a и C5b, который инициирует образование мембраноатакующего комплекса C5b-9, обладающего протромботическим и цитолитическим действием. Таким образом, у пациентов с аГУС неконтролируемую активацию комплемента вызывают либо сниженная функция факторов, регулирующих действие АПК, либо усиление активности факторов, активирующих его. В обоих случаях развивается дисбаланс между факторами контроля и активации в сторону преобладания последних [8,11]. Результатом избыточной активации АПК на поверхности эндотелиальных клеток является нарастающее образование мембраноатакующего комплекса, вызывающее их повреждение с обнажением

субэндотелиального матрикса, трансформацией атеротического фенотипа в протромботический и провоспалительный и последующим образованием тромбов [1,2,11]. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с CFH может вносить также активация комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности. Преимущественное поражение почек при аГУС, по-видимому, связано с особой чувствительностью фенестрированного гломерулярного эндотелия к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента [1,12,13].

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 CFH, которые раньше рассматривали как основную причину аГУС, лишь предрасполагают к развитию ТМА – «первый удар». Для реализации этой предрасположенности требуется дополнительные факторы («второй удар»), которые могут повлиять на развитие или прогрессирование аГУС [4,14]. Такими факторами, вызывающими дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц и потому названными комплемент-активирующими состояниями, служат инфекции, в первую очередь, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (30% случаев), беременность (7-17%), трансплантация солидных органов и костного мозга (у 5%), аутоиммунные заболевания, хирургические операции и пр. Однако почти у половины пациентов с аГУС триггерные факторы неочевидны и идентифицировать их не удастся [2,15].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

аГУС представляет собой редкое (орфанное) заболевание, которое встречается в любом возрасте, однако чаще поражает детей и молодых взрослых. По данным разных авторов, в мире заболеваемость составляет 0,23-1,9 новых случаев на 1 млн населения в популяции в целом, распространенность – примерно 4,9 на 1 млн с колебаниями от 2,2 до 9,4 на 1 млн среди детей и подростков [16,17]. Заболеваемость и распространенность в нашей стране неизвестны. аГУС одинаково часто развивается у мужчин и женщин. При манифестации в более старшем возрасте болезнь несколько чаще поражает женщин.

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

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

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Исторически ТМА классифицировали как первичные и вторичные. Первичные ТМА включали в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС) [18]. Частой причиной последнего является инфекция шига-токсин продуцирующей *Escherichia coli* (STEC), и такой вариант болезни определяется как 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 [19,20]. STEC-ГУС – наиболее частая форма ГУС, на долю которой приходится почти 90% в его структуре. Около 10% случаев ГУС, несвязанные со STEC-инфекцией, относятся к аГУС. В 80-х годах XX века была установлена связь аГУС с наследственными или приобретенными аномалиями АПК, которые были обнаружены в 50-60% случаев, что послужило основанием классифицировать аГУС как комплемент-опосредованный. Прочие ТМА, ассоциированные с беременностью, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, лекарственными средствами, злокачественной артериальной гипертонией, трансплантацией солидных органов и костного мозга составили группу вторичных ТМА [18]. В настоящее время предпринимаются попытки обновления этой классификации. В частности, решением конференции KDIGO было предложено заменить термин «аГУС» термином «первичный аГУС», обозначая им случаи с четко установленными генетическими дефектами АПК или антителами к CFH, а вторичные ТМА именовать в зависимости от вызвавшей их причины, например, «лекарственный аГУС» или «ассоциированный с беременностью аГУС» [21,22]. Другим предложением, представляющимся более обоснованным, является разделение аГУС на комплемент-опосредованный ГУС (собственно аГУС или первичный аГУС) и вторичный ГУС, под которым понимаются ситуации, обозначаемые ранее как вторичные ТМА [23,24]. 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 [25]. 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 приобретенных ТМА, а аГУС, ассоциированный с генетическими дефектами АПК, входит в группу первичных наследственных ТМА [25,26]. Таким образом, сегодня не существует общепринятых классификаций ТМА и аГУС. В этой связи, в настоящих рекомендациях используется классификация, в соответствии с которой аГСУ (комплемент-опосредованная ТМА) относится к первичным ТМА, все остальные перечисленные выше ТМА рассматриваются как вторичные. аГУС также подразделяется на семейную и спорадическую формы. В структуре аГУС на долю семейного (диагностируемого по крайней мере у двух членов семьи) приходится, по разным данным, всего 10-20%, тогда как спорадический аГУС, при котором отсутствует семейный анамнез, встречается у 80-90% пациентов с этой патологией. Следует помнить, что отсутствие заболевания у родственников не исключает его наследственный характер [1,16].

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 [1,2,15]. Почти у половины пациентов с аГУС заболевание развивается после воздействия триггеров, наиболее частыми из которых служат инфекции: в первую очередь, дыхательных путей (у 18% пациентов) и желудочно-кишечного тракта (23-30% случаев). Нередко аГУС развивается или рецидивирует после перенесенных вирусных инфекций – гриппа H1N1, ветряной оспы. Важным фактором, способствующим развитию или рецидиву аГУС, является беременность, которая предшествует заболеванию у 7-17% пациентов, и трансплантация органов – у 5% пациентов [1,16].

В большинстве случаев аГУС начинается внезапно. Нередко болезнь манифестирует неспецифическими симптомами – слабостью, утомляемостью, общим недомоганием, гриппоподобным синдромом. У взрослых пациентов в 20% случаев отмечается стертое начало с медленным прогрессированием. При этом может длительно, до нескольких месяцев, персистировать анемия легкой степени при незначительной

тромбоцитопении или ее отсутствии и сохранной функции почек. Возможно также развитие «неполной» ТМА без тромбоцитопении или, реже, МАГА. В ряде случаев описано развитие только почечных признаков ТМА в отсутствие гематологических нарушений [27].

У большинства пациентов клиническая картина представлена тромбоцитопенией, неиммунной МАГА и ОПП [1,2,16]:

- Тромбоцитопения (менее $150000/\text{мм}^3$ или быстрое снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного) развивается вследствие потребления тромбоцитов в процессах микроциркуляторного тромбообразования.
- МАГА (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 – лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 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% пациентов демонстрируют лишь умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек. В редких случаях аГУС может дебютировать изолированной протеинурией и умеренным повышением креатинина в 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 [1,2,16].
- У большинства пациентов с аГУС развивается артериальная гипертензия вследствие перегрузки объемом в случае олиго/анурии и/или гиперренинемии вследствие ишемии ткани почек, обусловленной ТМА.

- аГУС 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. [4,28-31]. 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 С3а и С5а, образующихся в процессе активации АПК и вызывающих освобождение гистамина, усиливающего сосудистую проницаемость [32].
- Поражение ЦНС разной степени выраженности (сонливость, раздражительность, судороги, нарушения зрения, гемипарез или гемиплегия, ступор, кома) развивается почти у половины пациентов с аГУС. В ряде случаев возможно развитие отека головного мозга, обусловленное повышенной сосудистой проницаемостью [33].
- У 40% пациентов с 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 [30,31].
- 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 [28].
- Поражение желудочно-кишечного тракта встречается приблизительно у 30% пациентов с аГУС. Наиболее часто наблюдается ишемическое поражение кишечника, часто проявляющееся диареей, в том числе и кровавой, 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 [28,29,34].

- Поражение кожи, представленное развитием обширных очагов некроза, у взрослых пациентов встречается редко. Описана также дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног [28].
- Примерно у 5% пациентов, чаще всего при акушерском аГУС, развивается полиорганная недостаточность, обусловленная генерализованной ТМА с поражением сосудов микроциркуляторного русла жизненно важных органов [1].

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

До настоящего времени специфические диагностические маркеры аГУС отсутствуют. Диагноз аГУС – это диагноз исключения. Он устанавливается 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 клинико-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 (системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), склеродермия), злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, сепсисом, злокачественной артериальной гипертензией, лекарственной терапией, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом). Таким образом, диагностику аГУС можно представить как двухуровневый процесс, причем диагностические исследования 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 [1,2,15,16,35,36].

Критерии диагноза аГУС

- 1) Наличие симптомокомплекса острой ТМА: тромбоцитопения, микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия, острое повреждение почек
- 2) Исключение первичных ТМА: ТТП и STEC-ГУС
- 3) Исключение вторичных ТМА

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

2.1 Жалобы и анамнез

Клинические данные, полученные при анализе жалоб и анамнеза и указывающие на вероятное наличие аГУС, приведены в разделе 1.6.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования, указывающие на вероятное наличие аГУС, приведены в разделе 1.6.

- Мы рекомендуем при физикальном обследовании пациентов с подозрением на аГУС с целью диагностики ренальных и экстраренальных проявлений заболевания оценить наличие: повышенной температуры тела; изменения кожных покровов (бледность, желтуха, геморрагии); периферических отеков; влажных хрипов в легких; расширения границ сердца; повышенного артериального давления; тахикардии или нарушений ритма сердца [1,2,3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Основной целью физикального обследования является обнаружение ренальных и экстраренальных проявлений болезни [1-3].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Пока не разработаны специфические диагностические маркеры аГУС, поэтому последний 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 (ассоциированных с инфекцией, лекарственными препаратами, беременностью и родами, аутоиммунными заболеваниями, опухолями, злокачественной артериальной гипертонией, трансплантацией костного мозга и солидных органов) [4,16,25,35,37-49].

- Мы рекомендуем всем пациентам с подозрением на ТМА для ее диагностики выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня тромбоцитов в крови и исследованием уровня шизоцитов в крови, анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием уровня креатинина в крови, определением активности ЛДГ в крови и исследованием уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса), прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса), исследование уровня гаптоглобина крови [1,14-16,35,37-39,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: диагностика ТМА основана на наличии тромбоцитопении и МАГА 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%) [1,14-16,35,37-39].

При подозрении на ТМА необходимо определение всех трех указанных маркеров гемолиза (ЛДГ, шизоциты, гаптоглобин), поскольку в отсутствие изменений

одного из них и невыполненных исследованиях двух других диагноз ТМА установить невозможно (ложноотрицательный результат!) [37]. Всем пациентам с подозрением на ТМА необходимо также выполнять непрямой антиглобулиновый тест (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.

- Мы рекомендуем пациентам с симптомокомплексом ТМА устанавливать диагноз аГУС только после исключения диагнозов STEC-ГУС и ТТП, а также вторичных ТМА [1,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем всем пациентам с подозрением на аГУС и признаками поражения желудочно-кишечного тракта, особенно имеющим диарею, выполнять необходимые лабораторные исследования для исключения STEC-ГУС (см. комментарии) при поступлении в стационар до начала антибактериальной терапии [2,39,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *поскольку около 30% пациентов с аГУС в дебюте болезни имеют симптомы поражения желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты, диареи, болей в животе, необходим скрининг на STEC-ГУС. Диагноз STEC-ГУС основывается на идентификации возбудителя (бактерий, продуцирующих шига-токсин) микробиологическими (культуральными) исследованиями кала: Определение антигена E coli O 157:H7 в фекалиях, Определение токсинов энтерогеморрагических эшерихий (EHEC) в образцах фекалий) или молекулярно-генетическими методами (полимеразной цепной реакции в стуле или ректальном мазке). Определение антител к возбудителю в сыворотке крови методами иммуноферментного анализа (Определение антител к Шига-токсину в сыворотке крови) может выявить недавно перенесенную инфекцию [2,35,39,51,128].*

- Мы рекомендуем всем пациентам с подозрением на аГУС определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови для исключения ТТП [2,37,39,52,53,54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: металлопротеиназа ADAMTS-13 играет ключевую роль в патогенезе ТТП, поэтому определение ее 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 определение содержания антител к металлопротеиназе ADAMTS-13 в плазме крови ~~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% [2,35,37,39,52,53,54]. При исключенных вторичных ТМА значения ADAMTS-13 более 10% позволяют диагностировать аГУС. Определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови следует выполнять до начала плазмотерапии.

- Для диффдиагностики аГУС и ТТП в случаях недоступности оперативного определения активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови у пациентов с ТМА с жизнеугрожающими проявлениями болезни и/или высоким риском тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, требующими неотложного начала лечения, мы рекомендуем считать маловероятным диагноз ТТП при значениях уровня креатинина крови >150 мкмоль/л (1,7 мг/дл) в сочетании с уровнем тромбоцитов в крови $>30\ 000/1$ мкл [52-57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Мы рекомендуем всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС с целью дифференциальной диагностики проводить обследование, направленное на исключение наиболее часто встречающихся в клинической практике вторичных ТМА (таблица 1) [16,38-49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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. 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 пациентов 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 [38-49]

Заболевания и состояния	Подходы к диагностике
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 иммунноблоттинга на ВИЧ-инфекцию
Злокачественная артериальная гипертензия	Анамнез артериальной гипертензии, характерные изменения глазного дна при офтальмоскопии, регистрации электрокардиограммы, эхокардиографии
Злокачественные новообразования	Онкомаркеры, онкопоиск с использованием различных визуализирующих методов
ТМА, ассоциированная с лекарствами	Анамнез лекарственной терапии: антибактериальные препараты системного действия антибиотики , противоопухолевые препараты (соединения платины, средства, препятствующие новообразованию сосудов (ингибиторы VEGF), ингибиторы кальциневрина, интерфероны, антитромботические средства: тиклопидин , клопидогрел**), гормональные контрацептивы системного действия (комбинированные оральные контрацептивы) и пр.
Трансплантация костного мозга и солидных органов	Соответствующий анамнез

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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 [58]. Панель исследования для диагностики ДВС-синдрома включает в себя: определение активированного частичного тромбопластинового времени, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение тромбинового времени в крови (ТВ), исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови (АТIII) и определение концентрации Д-димера в крови или исследование уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови. В большинстве случаев аГУС показатели коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) не изменены [2,39,41,58,59]. Однако у ряда пациентов аГУС может осложниться развитием ДВС-синдрома, что найдет отражение в удлинении временных параметров свертывания крови, снижении концентрации фибриногена и АТIII, увеличении содержания Д-димера. Сочетание аГУС с ДВС-синдромом возможно из-за тесного взаимодействия систем гемостаза и комплемента, способных взаимно активировать одна другую [60].

- Для выявления патологической активации системы комплемента мы рекомендуем, как минимум, исследование уровня С3 фракции комплемента, исследование уровня С4 фракции комплемента в сыворотке крови, всем пациентам с предполагаемым или известным диагнозом аГУС [1,38,39,41,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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]. Нормальный показатель С3 не исключает диагноза аГУС, но выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу данного диагноза.

Кроме уровней С3 и С4 фракций комплемента, целесообразно определение общей гемолитической активности комплемента (CH50, AP50), а также регуляторных факторов комплемента CFH, CFI, CFB, при доступности этих исследований. В рутинной клинической практике сегодня доступно, в основном, исследование в крови уровней 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 [61-67].

С целью дифференциальной диагностики между аГУС и ТТП у пациентов с острым эпизодом ТМА целесообразно 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 [35,64,65]. Однако для подтверждения их диагностического значения требуются дополнительные исследования.

- Мы рекомендуем определение содержания антител к фактору Н (CFH) всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС для исключения или подтверждения аутоиммунного (антительного) варианта аГУС, забирая кровь для их определения до начала плазмотерапии [1,39,42,67].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: аутоантитела к CFH обнаруживают у 5-20% пациентов с аГУС [7,61,66]. 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 часто связано с дефицитом CFH-связанных белков 1 и 3 (CFHR1 и CFHR3), возникающим вследствие мутаций соответствующих генов. Установлено, что у 90% пациентов 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.

- Мы рекомендуем у пациентов с предполагаемым аГУС использовать критерии KDIGO 2012 года для диагностики ОПП [39,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Специфическая инструментальная диагностика для аГУС не предусмотрена.

- Мы рекомендуем дополнительное обследование с использованием визуализирующих методов исследования по показаниям, определяемым наличием клинических признаков поражения того или иного органа, пациентам с экстраренальными проявлениями заболевания [2,3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- Мы рекомендуем пациентам с предполагаемым или известным аГУС и признаками ренальной дисфункции с целью подтверждения диагноза ТМА в сомнительных и неясных случаях выполнять биопсию почки под контролем ультразвукового исследования с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала [26,45,49,69,70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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 повышенным риском кровотечений [35,69]. 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 биопсии почки 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 [69]. Однако она может помочь в верификации диагноза в следующих случаях [26,45,49,69,70]:

- Необходимость определения причины ОПП при сомнении в диагнозе аГУС;
 - Отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении);
 - Массивная протеинурия у пациентов с гематологическими проявлениями ТМА;
 - Подозрение на вторичные формы ТМА;
 - Предполагаемая хроническая ТМА.
- Мы рекомендуем выполнять генетическое исследование пациентам с клинически установленным диагнозом аГУС для определения генетического варианта болезни, прогноза и тактики ведения в отдаленном периоде [42,59,69,129-137].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Молекулярно-генетическое исследование должно включать исследование мутаций генов факторов H (CFH), I (CFI), B (CFB), C3, тромбомодулина (THBD), мембранного кофакторного протеина (MCP), структурных белков, связанных с CFH (CFHR1-R5), а также генов, не относящихся к системе комплемента, но связанных с системой гемостаза – диацилглицеролкиназы эpsilon ((DGKE) и плазминогена (PLG) и гена ADAMTS13.

Генетическое исследование не является необходимым для первичной диагностики аГУС и не играет роли в решении вопроса о тактике лечения пациента в момент острого эпизода, однако имеет существенное значение для определения прогноза, продолжительности лечения и его отмены. Понимание отсутствия необходимости генетического скрининга для первичной диагностики аГУС основано на том, что мутации генов регуляторных белков АПК выявляются у пациентов с наследственным аГУС в 60-70% случаев, а при спорадической форме болезни – в 30% [1,15,35,62,63]. Таким образом, отрицательный результат генетического скрининга у пациента с несомненным симптомокомплексом ТМА не исключает наличия аГУС. Выполнение генетического исследования занимает не

менее двух месяцев, а прогноз одинаков у пациентов как с идентифицированными, так и с неидентифицированными мутациями [61,62]. Поэтому для диагностики аГУС и назначения лечения генетическое исследование не требуется. Особенное значение это исследование имеет при планировании трансплантации почки, поскольку после нее риск рецидива аГУС, определяющего прогноз, зависит от вида мутаций (таблица 2) [61,62,71,72]. 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%
MCP	0-6%	70-90%	6-38%	<20%
C3	60%	50%	75%	40-70%
CFB	50%	3/3 без ТПН	75%	100%
THBD	50%	30%	54%	1 пациент
Анти-CFH-АТ	30-40%	40-60%	35-60%	Выше у пациентов с высоким уровнем

Примечание: ТПН – терминальная почечная недостаточность.

Следует отметить, что генетический скрининг необходим, чтобы подтвердить или опровергнуть связь заболевания с патологией комплемента, что имеет значение при развитии терминальной почечной недостаточности, причина которой неясна, в особенности у молодых пациентов, а также для определения прогноза, риска рецидивов и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) (таблица 2) [35]. В настоящее время генетическое исследование проводится методом секвенирования последнего поколения [35,41,42,59,62,63,69].

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

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

органов, кроме почек), улучшение качества жизни пациентов. Алгоритм ведения пациента с аГУС представлен в «Приложении Б», п.3.

3.1 Плазмотерапия

- Мы рекомендуем проведение плазмотерапии в виде плазмообмена (ПО) в качестве терапии первой линии всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС в ожидании результатов обследования на STEC-ГУС и ТТП для снижения выраженности жизнеугрожающих клинических проявлений болезни [39,41,42,59,69,73-76].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Плазмотерапию следует начинать до получения результатов обследования на STEC-ГУС и ТТП (определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови, далее – ADAMTS13), а при исключении этих диагнозов рассмотреть возможность комплемент-блокирующей терапии.

- Пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС мы рекомендуем проводить плазмотерапию в виде трансфузий свежзамороженной плазмы (СЗП) только в случае невозможности немедленного начала ПО или его недоступности [39,41,42,59,69,73,74,75,77].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: у пациентов с подозрением на аГУС в момент острого эпизода ТМА эмпирическая плазмотерапия уже в течение нескольких десятилетий остается терапией первой линии, которую следует начинать как можно раньше после констатации ТМА и проводить до подтверждения диагноза, т.е. до исключения STEC-ГУС и ТТП. Используют два режима плазмотерапии – ПО, который предпочтителен, и трансфузии СЗП в случае недоступности ПО [39,41,42,69,73,74,77]. 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 [78]. 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 [69]. Применение плазмотерапии привело к снижению смертности в момент острого эпизода ТМА при аГУС на 50-60%, однако не предотвращает рецидивы заболевания и прогрессирование ХБП с достижением терминальной почечной недостаточности [61,79]. Ответ на плазмотерапию 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) [42,61]. 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 пациентов с мутациями CFH и CFI частота полного ответа не превышает 15-25% [61,69].

Появление эффективных лекарственных препаратов для патогенетической терапии аГУС – экулизумаба** и равулизумаба привело к уменьшению значения ПО в ведении пациентов [42,80]. Вместе с тем, ПО сохраняет свою роль как лечения первой линии для пациентов с аГУС в ожидании конверсии на комплемент-блокирующую терапию.

- Пациентам с первым эпизодом аГУС или его рецидивом, не получающим экулизумаб** или равулизумаб, мы рекомендуем проводить терапию ПО с объемом эксфузии и замещения СЗП, равном 1,5 объемам циркулирующей плазмы (примерно, 60-75 мл плазмы/кг) для снижения выраженности клинических проявлений болезни [39,41,42,59,69,73,74,91,138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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 [42,59,69,81], 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 2-х недель, а затем – по 3 сеанса в неделю еще в течение 2-х недель [15,59]. Критериями эффективности плазмотерапии служат нормализация числа тромбоцитов и прекращение гемолиза, о чем свидетельствует нормализация ЛДГ. Продолжительность лечения СЗП не определена, однако показанием к прекращению плазмотерапии является нормальное количество тромбоцитов и уровень ЛДГ в течение 2-х дней подряд [80]. 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 [82]. Поэтому предлагается также использовать в качестве критерия эффективности плазмотерапии снижение креатинина крови не менее чем на 25% от исходного уровня после 5 сеансов ПО [81,83].

- Мы рекомендуем прекратить лечение СЗП и начать патогенетическую комплемент-блокирующую терапию экулизумабом** или равулизумабом пациентам с подтвержденным аГУС с недостаточным ответом на плазмотерапию или пациентам, демонстрирующим плазмозависимость, для достижения ремиссии и улучшения прогноза [39,41,42,59,69,81,84,91,99,138].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: отсутствие тенденции к увеличению числа тромбоцитов, снижению уровня ЛДГ и/или креатинина крови в ходе лечения СЗП (после нескольких процедур полного ПО) следует рассматривать как рефрактерность к плазмотерапии, что является абсолютным показанием к прекращению ее и назначению экулизумаба** или равулизумаба [42,59]. Под плазмозависимостью понимается нормализация числа тромбоцитов в ходе

плазматерапии, но повторное снижение их и повышение уровня креатинина при перерыве в сеансах ПО, что требует возобновления процедур [42].

- Пациентам с аутоиммунным аГУС, определенным на основании обнаружения антител к фактору Н (анти-CFH-антител,) мы рекомендуем проводить плазмообмены в комбинации с индукционной терапией глюкокортикоидами и/или иммунодепрессантами для снижения риска неблагоприятных клинических событий [42,59,69,85,86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: лечение аутоиммунного аГУС требует сочетания плазматерапии с глюкокортикоидами и противоопухолевыми препаратами [35,42,59,66,82,86]. Добавление к плазматерапии глюкокортикоидов в виде монотерапии или в сочетании с #ритуксимабом** (внутривенно, в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 введения [125]) или с #циклофосфамидом** (внутривенно 6 введений по 500 мг в течение 3 месяцев [126]) может уменьшить риск смерти или достижения ХБП 4 стадии в течение первого года с 59% до 24%. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия в дальнейшем снижала однолетний риск рецидива этой формы аГУС с 21% до 8% [86].

3.2 Патогенетическая комплемент-блокирующая терапия

- Пациентам с подтвержденным аГУС мы рекомендуем назначение экулизумаба** или равулизумаба в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата, для снижения выраженности клинических проявлений болезни, риска смерти и улучшения почечных исходов [20,39,41,42,69,78,84,87-91,138].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: в основе терапевтического эффекта экулизумаба** лежит прекращение микроциркуляторного тромбообразования вследствие блокады неконтролируемой активации АПК. Применение препарата приводит к уменьшению в крови уровня маркеров воспаления, активации комплемента и эндотелиального повреждения и тромбообразования, а также маркеров повреждения почек [87]. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность экулизумаба** в отношении как гематологических (нормализация числа тромбоцитов и прекращение микроангиопатического гемолиза), так и

почечных проявлений аГУС [88,89]. 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 расчетной скорости клубочковой фильтрации ≥ 15 мл/мин/1,73 м² через 26 недель терапии наблюдалось у 5% пациентов, через 1 год – у 15%, а через 2 года – у 40%. Изменение стадии ХБП в сторону более ранних и \geq чем на одну стадию продемонстрировано у 35%, 45% и 60% пациентов, соответственно [88]. Примечательно, что подобный эффект наблюдался независимо от наличия или отсутствия мутаций в генах комплемента [88]. При долговременном применении экулизумаб** предотвращает рецидивы острой комплемент-опосредованной ТМА [92].

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 (5-я инфузия), а затем по 1200 мг раз в 2 недели неопределенно длительно (таблица 3). Способ применения лекарственного препарата соответствует инструкции по применению («Приложение А3», п.1).

Альтернативой экулизумабу** является равулизумаб, продемонстрировавший аналогичную эффективность [91]. Последний также представляет собой гуманизированное моноклональное антитело с константной областью легкой каппа-цепи человека и константной областью тяжелой цепи «IgG2/4». Аналогично экулизумабу** препарат специфически и с высокой аффинностью связывается с C5 компонентом комплемента, тем самым ингибируя его расщепление до C5a (провоспалительный анафилатоксин) и C5b (инициирующая субъединица терминального комплекса комплемента [C5b-9]) и предотвращая образование мембраноатакующего комплекса C5b-9.

Генноинженерные модификации молекулы позволили существенно увеличить время ее полувыведения, превышающее таковое экулизумаба** в 4 раза, что обеспечивает непрерывное подавление C5 и увеличенный интервал дозирования (каждые 4–8 недель). В отличие от экулизумаба** дозирование равулизумаба у взрослых пациентов зависит от массы тела (таблица 3). Способ применения лекарственного препарата соответствует инструкции по применению («Приложение А3», п.2).

*Полное и устойчивое ингибирование комплемента C5 приводило к быстрому улучшению гематологических и почечных параметров в течение 26 недель и дальнейшему увеличению частоты ответа в течение более длительного времени без каких-либо неожиданных проблем с безопасностью у взрослых пациентов с aГУС, ранее не получавших ингибиторы комплемента (входящие в группу L04AA – селективные иммунодепрессанты). При переходе с лечения экулизумабом** на равулизумаб последний приводил к устойчивому поддержанию стабильных показателей почек и гематологических показателей в течение 1 года.*

*Таблица 3. Режим дозирования экулизумаба** и равулизумаба у пациентов с aГУС*

	Индукционный период	Поддерживающая терапия
Экулизумаб**	По 900 мг 1 раз в неделю в течение 4-х недель	1200 мг через неделю после завершения курса индукции (5-я неделя терапии). Далее по 1200 мг каждые 2 недели
Равулизумаб	Однократное введение (нагрузочная доза), в зависимости от массы тела: ≥ 40 и < 60 кг (2400 мг) ≥ 60 и < 100 кг (2700 мг) ≥ 100 кг (3000 мг)	Через 2 недели после получения нагрузочной дозы, затем – каждые 8 недель, в зависимости от массы тела: ≥ 40 и < 60 кг (3000 мг) ≥ 60 и < 100 кг (3300 мг) ≥ 100 кг (3600 мг)

- Мы рекомендуем производить вакцинацию против *Neisseria meningitidis* вакциной для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, конъюгированной** всех пациентов с aГУС за 2 недели до первого введения экулизумаба** или равулизумаба [2,69,93,138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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 aГУС необходимо иммунизировать до начала терапии [2,69,93].

- Мы рекомендуем пациентам с aГУС, имеющим показания к срочному началу лечения экулизумабом** или равулизумабом, которое исключает возможность предшествующей вакцинации против менингококка, проводить антибиотикопрофилактику препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер (пенициллины широкого спектра действия,

цефалоспорины третьего поколения, ципрофлоксацин**) с целью предотвращения менингококковой инфекции [2,69,93,138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: лечение антибактериальными препаратами системного действия необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2-х недель в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии экулизумаба** или равулизумаба. Выбор антибактериального препарата системного действия широкого спектра, длительность его применения и доза 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 антибактериальные препараты системного действия могут назначаться даже своевременно вакцинированным пациентам. Показания к их применению определяет лечащий врач. Необходимость профилактического назначения антибактериальных препаратов системного действия пациентам с aГУС обусловлена отсутствием вакцины против серотипа B *N. meningitidis*, в связи с чем проведение вакцинации полностью не исключает развития менингита [69].

- Мы рекомендуем принимать решение об отмене экулизумаба** или равулизумаба не ранее 3х месяцев после достижения ремиссии комплемент-опосредованной ТМА и стабилизации функции почек для снижения рисков осложнений терапии и достижения экономического эффекта [133-136].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Мы рекомендуем принимать решение об отмене экулизумаба** или равулизумаба после достижения ремиссии комплемент-опосредованной ТМА и после получения данных генетического исследования, идентифицировавшего мутации генов факторов комплемента CFH, MCP, CFI, CFB, C3 [133].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: При анализе когорты 280 случаев намеренной отмены комплемент-блокирующей терапии на фоне достижения гематологической

ремиссии и стабильной функции почек, не требующей заместительной почечной терапии [133], общая частота рецидивов ТМА после прекращения терапии составила 29,6% (n=83).

Среди пациентов, у которых имелась информация о времени наблюдения после отмены экулизумаба** (n=218), медиана наблюдения составила 23 месяца (95% ДИ, 20-24). Наибольшая частота рецидивов в когорте наблюдалась среди пациентов с одиночными вариантами CFH (57,4%), особенно если они затрагивали экзон 22 (90,9%); пациентов с одиночными вариантами MCP/CD46 (51,4%); и пациентов с множественными сопутствующими генетическими вариантами (50%). Среди пациентов с одиночными вариантами MCP/CD46 вероятность рецидива была выше, чем у пациентов, не имеющих сплайс-регионов (83,3 % против 35,7 %; P=0.021). При мутациях в генах CFH, MCP, C3 после отмены препаратов необходим более частый мониторинг для своевременной диагностики рецидива болезни и возобновления терапии [133].

- Мы рекомендуем тщательное наблюдение пациентов в случаях отмены экулизумаба** или равулизумаба с применением всех необходимых тестов (см. раздел «Диагностика») для своевременной диагностики возможного рецидива аГУС и возобновления комплемент-блокирующей терапии [69,92,95,96,133-136].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: тщательное наблюдение после отмены экулизумаба** или равулизумаба показано пациентам в течение одного года. Помимо самоконтроля протеинурии и гематурии с помощью тест-полосок для анализа мочи, необходимо контролировать АД, гематологические показатели, включая признаки МАГА, значения протеинурии и креатинина крови. В первый месяц после прекращения комплемент-блокирующей терапии анализы необходимо выполнять 1 раз в неделю, со второго по шестой месяц включительно – 1 раз в месяц, начиная с седьмого месяца – каждые 2-3 месяца. Кроме того, следует контролировать экстраренальные проявления и следить за появлением клинических признаков инфекции [139,140].

Поскольку рецидивы аГУС чаще наблюдают 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 поражения почек [69,92,95,96]. Вместе с тем, при медиане времени до рецидива 3,60 месяца (диапазон 0,50-31,75) вероятность рецидива в более отдаленном периоде сохранялась [133]. Важно отметить, что среди пациентов с рецидивом, которым был возобновлен прием экулизумаба**, у большинства восстановилась исходная функция почек и редко (в нескольких случаях) наблюдали прогрессию до начала ЗПТ. Это позволяет предположить, что тщательный мониторинг и гарантия немедленного возобновления терапии может позволить прекратить прием препарата и у пациентов из группы риска. Результаты исследований подчеркнули целесообразность и социальную ответственность контролируемой отмены экулизумаба** у пациентов с аГУС [133-136].

- Пациентам с аГУС с дисфункцией почек, потребовавший проведения гемодиализа, мы рекомендуем продолжить лечение экулизумабом** или равулизумабом не менее 3 месяцев после достижения ремиссии болезни, для достижения максимального почечного ответа на комплемент-блокирующую терапию [69,91,138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: экулизумаб** или равулизумаб подавляют комплемент после первой же инфузии, и его сниженная активность сохраняется в течение всего срока лечения. Поэтому показатель функциональной активности комплемента (CH50) в процессе лечения стойко приближается к нулю. Критериями клинической эффективности экулизумаба** или равулизумаба 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 3-го 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** или равулизумаб следует отменить. Исключением являются лишь пациенты с полиорганным поражением, в случаях которого решение о продолжении терапии принимается индивидуально.*

3.3 Сопутствующая терапия

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем назначение антигипертензивных препаратов, средств предусмотренных рекомендациями по лечению гипертонии Общероссийской общественной организации «Российское кардиологическое общество», общероссийской общественной организации "Российское научное медицинское общество терапевтов" Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2024 https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/62_4 [97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В подавляющем большинстве случаев пациенты с аГУС имеют тяжелую гипертензию, а почти у четверти из них развивается злокачественная артериальная гипертензия, характерной особенностью которой является резистентность к многокомпонентной антигипертензивной терапии. Следует помнить, что основным патогенетическим механизмом гипертензии у пациентов с аГУС служит активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) вследствие ишемического повреждения почек. Поэтому средствами первой линии при лечении такой гипертензии должны быть средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА). Препараты следует назначать даже при выраженном нарушении функции почек, начиная с минимальной дозы и постепенно увеличивая ее под контролем уровня креатинина и калия в крови. [165.] Мы рекомендуем проводить лечение ОПП пациентам с аГУС в соответствии с рекомендациями по лечению ОПП [68].

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: см. рекомендации по ОПП.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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, контрастные средства 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 [39,42,59,69,74].

3.4 Трансплантация (пересадка) почки

- Мы рекомендуем рассмотреть возможность выполнения пересадки почки пациентам с аГУС, достигшим терминальной почечной недостаточности (ХБП 5 стадии) и не имеющим экстраренальных клинических проявлений ТМА, с целью увеличения продолжительности и улучшения качества жизни [37,39,69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: пациентам, достигшим терминальной почечной недостаточности, пересадку почки следует рассматривать, если период от начала гемодиализа составляет не менее 6 месяцев [98]. Срок от старта заместительной почечной терапии до включения в «Лист ожидания» трансплантации может быть увеличен. Если почечная недостаточность развилась остро, имеются перспективы восстановления функции почек и прекращения гемодиализа в результате таргетного лечения, то пациентов не следует рассматривать как кандидатов на трансплантацию (пересадку) почки до окончательной оценки ответа на терапию, из-за высокого риска потеритрансплантированной почки. К ограничениям выполнения пересадки почки 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** или равулизумаба пациентам группы высокого и среднего риска.

- Пациентам с аГУС, являющихся потенциальными кандидатами на пересадку почки мы рекомендуем учитывать данные генетического исследования и уровень антител к CFH (см. раздел «Диагностика») для оценки риска рецидива заболевания в посттрансплантационном периоде [66,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: пациенты с аГУС могут иметь высокий, средний или низкий риск рецидива после пересадки почки, 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 пересадки почки независимо от характера выявленных мутаций. Целесообразно проводить молекулярно-генетическое исследование мутаций генов факторов H (CFH), I (CFI), B (CFB), C3, тромбомодулина (THBD), мембранного кофакторного протеина (MCP), структурных белков, связанных с CFH (CFHR1-R5), генов диацилглицеролкиназы эпсилон (DGKE) и плазминогена (PLG) также кандидатам на трансплантацию (пересадку) почки с ХБП С5 с установленным диагнозом STEC-ГУС, поскольку показано, что в ряде случаев STEC-инфекция может быть триггером аГУС, рецидивирующего после пересадки почки [141-143]. 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, острое отторжение трансплантата, особенно гуморальное, вирусные инфекции (цитомегаловирусная и другие герпес-вирусные инфекции, грипп, ВКВ-инфекция, инфекция, вызванная парвовирусом В19, инфекционные гастроэнтериты и др.) [20,83].

Таблица 4. Оценка риска рецидива аГУС после трансплантации (пересадки) почки

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

- Мы рекомендуем выполнять пересадку почки на фоне профилактического применения экулизумаба** или равулизумаба пациентам с установленным диагнозом аГУС, имеющим средний и высокий риск рецидива в посттрансплантационном периоде, чтобы предотвратить рецидив заболевания [91,99,144].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Недавний МА показал эффективность такой терапии [144]. Профилактическое применение экулизумаба** или равулизумаба 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% [99]. «Терапия спасения» экулизумабом** или равулизумабом (экстренное начало лечения развившегося рецидива аГУС после пересадки почки) купировала рецидивы аГУС после пересадки почки, но была менее эффективной в сравнении с профилактикой, не предотвращая прогрессирующую дисфункцию ренального трансплантата у ряда больных [145]. Как показал мета-анализ, включавший 18 исследований, применение экулизумаба** после пересадки почки у пациентов с аГУС уменьшало потребность в гемодиализе, снижало частоту отторжения трансплантата, способствовало улучшению почечной функции и качества жизни [144].

Учитывая сходный механизм действия экулизумаба** и равулизумаба, а также данные исследований эффективности и безопасности последнего, равулизумаб также может применяться для профилактики рецидива аГУС после трансплантации (пересадки) почки, хотя опыт применения препарата в данной клинической ситуации пока меньше по сравнению с экулизумабом** [146,147].

У реципиентов, ранее получавших экулизумаб**, с целью улучшения качества жизни может выполняться конверсия на равулизумаб в соответствии с инструкцией к препарату [148].

Выполнять пересадку почки 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** или равулизумаба после пересадки почки 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 пересадки почки можно предпринять контролируемую попытку отмены комплемент-блокирующей терапии [20,83,98] (таблица 5).

Таблица 5. Длительность лечения экулизумабом** после трансплантации (пересадки) почки в зависимости от риска рецидива аГУС

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

При анализе данных Глобального регистра аГУС было показано, что начало введения экулизумаба** до пересадки почки по сравнению со стартом терапии после операции (с отсрочкой более 14 дней) ассоциировано с улучшением функции ренального трансплантата и снижением риска потребности в гемодиализе [100]. 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** не зависит от массы тела и составляет 900 мг на введение. Следующая доза #экулизумаба ** вводится через 24 часа после пересадки почки [160], необходимость введение дополнительной дозы #экулизумаба через 1 сутки после операции является особенностью ведения пациентов при пересадке почки и связано с наличием большого количества комплемент-активирующих состояний в ранний посттрансплантационный период. Последующее введение препарата осуществляется через неделю (900 мг) с дальнейшим переходом на режим 1 раз в 2 недели (1200 мг) длительно (таблица 6) [98, 161].

Таблица 6. Схема профилактического применения #экулизумаба** при трансплантации (пересадке) почки 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 пересадки почки, 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 ПО или трансфузий СЗП на фоне таргетной терапии #экулизумабом** необходимо введение дополнительных доз препарата в соответствии с инструкцией по его применению [98].

Таблица 7. Интенсифицированная схема профилактического применения #экулизумаба** при трансплантации (пересадке) почки 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

При использовании равулизумаба дозирование препарата зависит от массы тела: в нулевой день вводится в/в нагрузочная доза, на 15-е сутки – поддерживающая доза, затем каждые 8 недель – поддерживающая доза (таблица 8) [138,146].

Таблица 8. Схема применения равулизумаба при трансплантации (пересадке) почки пациентам с аГУС

Масса тела пациента, кг	День 0, нагрузочная доза, мг	День 15, поддерживающая доза, мг	Каждые 8 недель, поддерживающая доза, мг
40 – менее 60	2400	3000	3000
60 – менее 100	2700	3300	3300
100 кг и более	3000	3600	3600

- Мы рекомендуем вакцинацию против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа b в порядке подготовки к пересадке почки и профилактическому применению экулизумаба** или равулизумаба пациентам с аГУС, если они не были вакцинированы ранее, для минимизации риска инфекционных осложнений [39,91,101,138, 159].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: механизм действия экулизумаба** и равулизумаба 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 кандидатов на трансплантацию (пересадку) почки – также против пневмококковой и гемофильной инфекции, желательно до начала комплемент-блокирующей терапии. Поскольку пересадка почки 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 [102,103]. Кроме того, практические рекомендации первичной и вторичной профилактики инфекций

у взрослых и детей с аГУС разработаны российскими экспертами в 2016 и опубликованы в виде документа «Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом» [104]. Следует помнить, что после пересадки почки вакцинация любыми живыми вакцинами абсолютно противопоказана.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Мы не рекомендуем выполнение родственной пересадки почки пациентам с аГУС без молекулярно-генетического исследования мутаций генов факторов H (CFH), I (CFI), B (CFB), C3, тромбомодулина (THBD), мембранного кофакторного протеина (MCP), структурных белков, связанных с CFH (CFHR1-R5), генов диацилглицеролкиназы эпсилон (DGKE) и плазминогена (PLG) не только у реципиента, но и у потенциального донора в целях профилактики посттрансплантационного рецидива заболевания [65,69,72,81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *диагноз аГУС в большинстве случаев является противопоказанием к родственной пересадке почки в связи с практически неизбежным рецидивом ТМА в трансплантате. Однако пересадка почки может выполняться, если у пациента – кандидата на пересадку почки при молекулярно-генетическом исследовании мутаций генов факторов H (CFH), I (CFI), B (CFB), C3, тромбомодулина (THBD), мембранного кофакторного протеина (MCP), структурных белков, связанных с CFH (CFHR1-R5), генов диацилглицеролкиназы эпсилон (DGKE) и плазминогена (PLG) 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 пересадки почки. 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 пересадки почки следует отказаться.

- У реципиентов почечного трансплантата, страдающих аГУС, мы рекомендуем выбирать индукционную и поддерживающую иммуносупрессивную терапию с учетом риска отторжения, избегая высоких концентраций ингибиторов кальциневрина в крови, чтобы снизить вероятность преждевременной потери и развития лекарственно-индуцированной ТМА трансплантированной почки [69,81,98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с аГУС крайне желательна индукционная терапия антилимфоцитарными антителами – иммуноглобулином антилимфоцитарным** (кроличьим) или иммуноглобулином антилимфоцитарным лошадиным, как существенно снижающая риск отторжения трансплантата. Применение циклоспорина** и такролимуса** после пересадки почки 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 пересадки почки [105]. У реципиентов с диагнозом аГУС следует избегать чрезмерно высоких концентраций ингибиторов кальциневрина в крови: концентрация такролимуса** не должна превышать 12 нг/мл, циклоспорина** – 200 нг/мл (C0). В большинстве случаев ингибиторы mTOR (сиролимус или эверолимус**) 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 [106,107], однако у отдельных пациентов при наличии показаний и тщательной оценке соотношения польза/риск сиролимус или эверолимус** могут применяться.

- Пациентам с аГУС после пересадки почки мы рекомендуем тщательный мониторинг клинико-лабораторных показателей, способствующих выявлению ТМА, и выполнение биопсий трансплантата (биопсии почки под контролем ультразвукового исследования с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала) для своевременной диагностики и лечения ТМА трансплантата [69,81,98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: мониторинг лабораторных показателей ТМА (исследование уровня тромбоцитов в крови, исследование уровня общего гемоглобина в крови, определение активности ЛДГ в крови, исследование уровня креатинина в крови) после пересадки почки 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 пересадки почки, 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 иммунодепрессантов 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 [108,109].

- Для лечения рецидива аГУС у пациентов после пересадки почки, не получавших комплемент-блокирующую терапию, мы рекомендуем в качестве терапии первой линии применение экулизумаба** или равулизумаба [69,81,98,110,111,147,148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при возникновении рецидива аГУС после пересадки почки или развитии *de novo* аГУС (ТМА с мутациями генов комплемента, впервые выявленными после пересадки почки) показана высокая эффективность экулизумаба**, особенно при раннем начале терапии [110,111]. 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. В период ожидания поставки экулизумаба** (при невозможности немедленного его введения) может проводиться ПО с адекватным объемом эксфузии и замещения свежесзамороженной плазмой – 40-60 мл/кг массы тела пациента. Однократное введение экулизумаба** для лечения рецидива аГУС после пересадки почки 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 лечения

Во многих случаях аГУС требуется длительное применение комплемент-блокирующей терапии. Подобный режим лечения может быть необходим пациентам с идентифицированными мутациями генов факторов комплемента CFH, CFI, CFB и C3, поскольку они относятся к категории высокого риска рецидива аГУС [42,69,92,93].

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: блокада комплемента происходит в течение одного часа после первой инфузии экулизумаба** и сохраняется на достигнутом уровне на протяжении интервала между введениями [88]. Единственным доступным маркером для оценки степени блокады является общая гемолитическая активность комплемента CH50 [112]. Как правило, она остается низкой в течение 12-14 дней, чем и обусловлен двухнедельный интервал в период поддерживающей терапии. Блокада комплемента достигнута, если значения CH50 составляют <10%. Подавляющее большинство пациентов, 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 [69]. Показатель уровня C3 фракции комплемента не подходит для мониторирования эффективности проводимой терапии, поскольку у пациентов, имеющих мутации CFH и C3, он исходно снижен и повышения его нельзя ожидать в ходе лечения экулизумабом** [65]. Вместе с тем, внедрение в клиническую практику более точных способов оценки активности комплемента может быть полезным для персонифицированного ведения пациентов с аГУС.

- При отсутствии положительной динамики гематологических показателей в период индукционной терапии у пациентов, получающих лечение экулизумабом** или равулизумабом, мы рекомендуем определить общую гемолитическую активность комплемента (CH50) для оценки эффективности блокады комплемента [91,113,138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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. В ходе комплемент-блокирующей терапии возможно появление антител к экулизумабу**, также приводящих к неэффективности препарата.

3.6 Лечение аГУС, ассоциированного с беременностью

ГУС-ассоциированный с беременностью (Б-ГУС) – это аГУС, развившийся в период от момента подтверждения факта беременности до 12 недель после родоразрешения или прерывания беременности [47,114]. Более чем у 50% пациенток аГУС развивается при повторных беременностях. 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% [47,115]. Частота выявления генетических дефектов в системе комплемента при акушерском аГУС сопоставима с таковой в общей популяции пациентов с аГУС, что дает основания рассматривать это заболевание не как вторичную форму аГУС, а как истинную комплемент-опосредованную ТМА, для которой беременность явилась триггером. Проведенные исследования генетического профиля системы комплемента у женщин с акушерским аГУС выявили мутации, ассоциированные с развитием аГУС, у 46-56% пациенток [116,117,149]. 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 [118-120]. Таким образом, лечение акушерского аГУС, безусловно, являющегося комплемент-опосредованной патологией, должно соответствовать тем же принципам, что и лечение аГУС.

- Мы рекомендуем начало плазмотерапии всем пациенткам с симптомокомплексом ТМА и подозрением на Б-ГУС в течение 24 часов после прерывания беременности/родоразрешения для предотвращения прогрессирования болезни и развития ее жизнеугрожающих осложнений [47,80,114,115,118,121].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Принимая во внимание особенно тяжелое, нередко катастрофическое течение акушерского аГУС, необходимо начинать плазмотерапию, предпочтительно в режиме ПО, незамедлительно после выявления признаков ТМА. Следует отметить, что эффект плазмотерапии наблюдается лишь у половины пациентов; по данным ретроспективного исследования риск ТПН у пациенток, перенесших акушерский ГУС, был одинаково высок (около 50%) как у 56 женщин, получавших ПО, так и у 16, которым данная терапия не проводилась [114].

- При неэффективности плазмотерапии, проводимой в течение не менее 3 дней подряд, мы рекомендуем начинать комплемент-блокирующую терапию экулизумабом** или равулизумабом для предотвращения прогрессирования болезни, развития ее жизнеугрожающих осложнений и достижения ремиссии пациенткам с Б-ГУС [114,115,118,122,150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: эффективность и безопасность экулизумаба** при беременности первоначально была установлена у пациенток с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, а затем и при аГУС [122,151-153]. Протокол лечения акушерского аГУС полностью аналогичен протоколу лечения пациентов с аГУС в отношении доз препарата и интервалов между введениями, если заболевание развилось в послеродовом периоде. Максимальная эффективность экулизумаба**, проявляющаяся не только в купировании гематологических показателей, но и полном восстановлении функции почек у большинства пациенток, отмечалась при раннем, в течение первой недели от дебюта заболевания, назначении терапии: так, среди пациенток, получавших раннюю, отсроченную и позднюю терапию экулизумабом**, частота полного восстановления функции почек составила 100% (28/28), 78,6% (11/14) и 54,5%(6/11), соответственно, а частота диализзависимой хронической почечной недостаточности – 0% (0/28), 21,4% (3/14) и 45,5% (5/11) [115,154]. При развитии аГУС во время беременности для полной блокады C5 могут потребоваться бо́льшие дозы экулизумаба** и/или сокращение интервалов между его введениями из-за увеличения объема циркулирующей крови, повышенного синтеза C5 или потери препарата с мочой при массивной протеинурии [149,156].

*Продолжительность комплемент-блокирующей терапии пациенток с акушерским аГУС не определена. Она зависит от наличия генетического дефекта, выраженности полиорганной недостаточности, наблюдающегося ответа на экулизумаб** и должна определяться индивидуально [149,156].*

- При клиническом подозрении на развитие инфекционных осложнений пациенткам с Б-ГУС мы рекомендуем своевременно назначать терапию антибактериальными препаратами системного действия широкого спектра с целью их купирования [123,124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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, раннее назначение антибактериальных препаратов системно действия широкого спектра у пациенток с аГУС является средством профилактики сепсиса [123,124].

Разумеется, для выявления возбудителя необходимо микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность ~~забрать биоматериал для бактериологических исследований~~ до начала эмпирической антибактериальной терапии.

В тех случаях, когда системная инфекция осложняет аГУС или, напротив, акушерский сепсис является его триггером, возможно применение комплементблокирующей терапии. Однако экулизумаб** или равулизумаб следует назначать лишь после того, как проявления инфекции купированы антибактериальными препаратами системного действия, в противном случае блокада комплемента и спровоцированная этим генерализация инфекционного процесса может привести к смерти пациенток [157,158].

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. При адекватной своевременно начатой терапии у части пациентов не только купируются гематологические проявления заболевания, но и полностью восстанавливается функция почек. В этих случаях необходимости применения методов медицинской реабилитации нет. Однако у ряда пациентов, несмотря на купирование гематологических симптомов, функция почек может не восстановиться или восстановиться не полностью, в результате чего они могут остаться диализ-зависимыми, или в исходе ОПП у них сформируется ХБП. Следует помнить, что подавляющее большинство пациентов, перенесших острый аГУС, это молодые взрослые. Именно поэтому целью их реабилитации должно стать максимальное сохранение и при возможности наращивание физической активности. В этих случаях следует применять методы реабилитации, показанные пациентам с ХБП независимо от ее причины.

У пациентов с аГУС, имеющих ХБП С3б-С5Д, мы рекомендуем составление индивидуализированного плана мероприятий для поддержания или увеличения физической активности с привлечением врача лечебной физкультуры для определения объема и методики физических упражнений с учетом противопоказаний с целью улучшения общего здоровья, состояния опорно-двигательного аппарата и повышения толерантности к аэробным нагрузкам [163]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Общая цель реабилитации состоит в том, чтобы предоставить пациентам максимальные возможности для снижения выраженности любых ограничений, налагаемых на их жизнедеятельность вследствие нарушений, вызванных ХБП. Клиницисты должны информировать пациентов с ХБП с ограничениями жизнедеятельности о пользе регулярных физических упражнений, поскольку существуют достаточные доказательства того, что регулярные физические упражнения полезны для реабилитации в отношении общего здоровья, снижения выраженности или предупреждения прогрессирования нарушений жизнедеятельности у пациентов с ХБП, включая ХБП С5Д [163]. Имеются убедительные данные о значительном благоприятном влиянии регулярных физических упражнений на физическую форму, ходьбу, сердечно-*

сосудистые параметры (АД и частоту сердечных сокращений), качество жизни, связанное со здоровьем, и некоторые параметры питания у взрослых с ХБП [163].

- У пациентов с аГУС, имеющих ХБП С3б-С5Д и нарушениями повседневной деятельности, мы рекомендуем консультации врача по медицинской реабилитации и других необходимых специалистов с целью разработки индивидуализированного плана реабилитационных мероприятий [164].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Конкретные реабилитационные вмешательства должны учитывать сопутствующие заболевания. Индивидуальный подход должен учитывать предпочтения пациента и учитывать сложную взаимосвязь между многими различными факторами, а не только основным заболеванием. Реабилитационный подход должен включать меры по снижению неблагоприятных последствий ХБП. Основным видом физических нагрузок являются занятия аэробикой или упражнения на выносливость. Правильные реабилитационные вмешательства должны планироваться с учетом функциональных способностей пациентов с ХБП и основываться на междисциплинарных подходах. Междисциплинарная помощь, включающая врача по лечебной физкультуре, врача по медицинской реабилитации, врача-физиотерапевта, врача-гериатра, врача-нефролога и других необходимых специалистов, может быть более эффективной, чем стандартный, ориентированный только на ХБП подход. Привлечение лиц, обладающих знаниями в области ухода за пожилыми людьми (медсестры, социальные работники и специалисты по физиотерапевтическим процедурам), а также использование простых вспомогательных устройств (перевязочные палочки, рожки для обуви с длинной ручкой, губки с длинной ручкой, крючки для пуговиц, сиденья для душа и комоды «три в одном») увеличивает вероятность достижения целей реабилитации [164].

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. Принимая во внимание роль внешних факторов (в первую очередь, инфекции, а также стресс, травмы, внутривенное введение контрастных средств, осложнения беременности) в развитии острого эпизода ТМА у предрасположенных лиц, возможна профилактика рецидивов аГУС.

- Мы рекомендуем обучать пациентов, перенесших острый эпизод комплемент-опосредованной ТМА с очевидным или вероятным триггерным фактором, тому, как снизить риск его развития для предупреждения рецидива заболевания [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем осуществлять динамическое наблюдение всех пациентов, перенесших аГУС, независимо от того, получают ли они или нет комплемент-блокирующую терапию экулизумабом** или равулизумабом для своевременного выявления и лечения вероятных рецидивов болезни [2,69,91,138].

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.*

- Мы рекомендуем индивидуализированное динамическое наблюдение всех пациентов, перенесших аГУС, с измерением артериального давления на периферических артериях (при наличии показаний – проведение суточного мониторинга артериального давления), исследованием уровня креатинина в крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации, исследованием уровня альбумина в крови, определением белка в моче, определением количества белка в суточной моче, микроскопического исследования осадка мочи, общего (клинического) анализа крови для контроля рецидивов болезни и оценки выраженности дисфункции почек [2,69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем всем пациенткам, перенесшим аГУС и планирующим беременность, для прегравидарной подготовки предоставить информацию о

возможных рисках рецидива и неблагоприятном исходе беременности, сформировать индивидуальный план ведения беременности с момента зачатия до родоразрешения, включая ранний послеродовый период [114,115,116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: беременным, ранее перенесшим аГУС, необходимо тщательно мониторировать артериальное давление, в первом и втором триместрах гестации следует ежемесячно выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый с обязательным исследованием уровня тромбоцитов в крови, общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня креатинина в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, ЛДГ в крови. Раз в триместр необходимо выполнять пробу Реберга (Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина) для определения скорости клубочковой фильтрации, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены. В третьем триместре общие (клинические) анализы крови и мочи, исследование уровня креатинина в крови и определение активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови следует выполнять раз в 2 недели, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены – ежемесячно. С 12 недели беременности показана профилактика преэклампсии ~~аспиринсодержащими~~ препаратами ацетилсалициловой кислоты**. В случае протеинурии ≥ 1 г/сут показано назначение низкомолекулярных гепаринов (группа гепарина). 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 – ОПП с потребностью в проведении заместительной почечной терапии (гемодиализ), острой сердечной и дыхательной недостаточности, тяжелого поражения желудочно-кишечного, ЦНС, органа зрения, гемолитической анемии,

геморрагического синдрома с целью первичной диагностики, плазмотерапии и комплемент-блокирующей терапии;

- 2) необходимость экстренного начала комплемент-блокирующей терапии у пациентов с рецидивом острой ТМА.

Форма - плановая; условия - стационар, дневной стационар

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) инициация комплемент-блокирующей терапии при нежизнеугрожающих вариантах течения заболевания;
- 2) необходимость уточнения причины неэффективности комплемент-блокирующей терапии при нежизнеугрожающем течении заболевания;
- 3) необходимость выполнения биопсии почки;
- 4) проведение планового повторного введения комплемент-блокирующего лекарственного препарата (селективные иммунодепрессанты) (экулизумаба** или равулизумаба) 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. таблицу 2). Таким образом, у пациентов с аГУС прогноз варьирует в зависимости от генотипа. Так, пациенты с мутациями CFH имеют худший прогноз, а пациенты с мутациями MCP – лучший. Смертность во время первого эпизода болезни с мутациями CFH составляет 4%. Терминальной почечной недостаточности в исходе острого эпизода среди выживших достигают 48%. Не

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Пациенту с симптомокомплексом ТМА диагноз аГУС установлен после исключения диагнозов STEC-ГУС и ТТП, а также вторичных ТМА	Да/Нет
2.	Пациенту с предполагаемым или установленным диагнозом аГУС для выявления патологической активации системы комплемента выполнено, как минимум, исследование уровня С3 фракции комплемента, исследование уровня С4 фракции комплемента в сыворотке крови	Да/Нет
3.	Пациенту с предполагаемым диагнозом аГУС выполнено определение содержания антител к фактору Н (CFH) для исключения или подтверждения аутоиммунного (антительного) варианта аГУС	Да/Нет
4.	Пациенту с клинически установленным диагнозом аГУС выполнено генетическое исследование для определения генетического варианта болезни, прогноза и тактики ведения в отдаленном периоде	Да/Нет
5.	Пациенту с предполагаемым диагнозом аГУС или рецидивом заболевания, если диагноз был установлен ранее, в качестве терапии первой линии проведена плазмотерапия в виде плазмообмена (или, в случае невозможности немедленного начала ПО или его недоступности, в виде трансфузий свежзамороженной плазмы) для снижения выраженности жизнеугрожающих клинических проявлений болезни	Да/Нет
6.	Пациенту с аутоиммунным аГУС, диагностированным на основании обнаружения антител к фактору Н анти-CFH-антител проведена терапия свежзамороженной плазмой в комбинации с глюкокортикоидами или иммунодепрессантами пациентам	Да/Нет
7.	Пациенту с подтвержденным диагнозом аГУС с отсутствием ответа на плазмотерапию после 5 процедур	Да/Нет

	полнообъемного ПН или пациентам, демонстрирующим плазмозависимость, для достижения ремиссии и улучшения прогноза заболевания прекращена плазмотерапия и начата патогенетическая комплемент-блокирующая терапия экулизумабом** или равулизумабом	
8.	Пациенту с подтвержденным аГУС назначен экулизумаб** или равулизумаб в стандартных дозировках, не зависящих от массы тела в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для снижения выраженности клинических проявлений болезни, риска смерти и улучшения почечных исходов достижения эффекта лечения	Да/Нет
9.	Пациенту с аГУС за 2 недели до первого введения экулизумаба** или равулизумаба произведена вакцинация против <i>Neisseria meningitidis</i> вакциной для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, конъюгированной**	Да/Нет
10.	Пациенту с аГУС, имеющему показание к срочному началу лечения экулизумабом** или равулизумабом**, которое исключает возможность предшествующей вакцинации против менингококка, проведена антибиотикопрофилактика препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер (пенициллины широкого спектра действия, цефалоспорины третьего поколения, ципрофлоксацин**)	Да/Нет
11.	Пациентке с <u>симптомокомплексом ТМА и подозрением на Б-ГУС в течение 24 часов после прерывания беременности или родоразрешения</u> начата плазмотерапия для предотвращения прогрессирования болезни и развития ее жизнеугрожающих осложнений	Да/Нет
12.	Пациентке с Б-ГУС начата комплемент-блокирующая терапия экулизумабом** или равулизумабом** для достижения ремиссии при неэффективности плазмотерапии, проводимой в течение не менее 3 дней	Да/Нет

Список литературы

1. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676-1687
2. Campistol JM, 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. Демьянова КА. Роль изменений комплемента в развитии поражения почек у больных с микроангиопатическими синдромами: дис. канд. мед. наук: 14.01.29. - М., 2018. - 152 с
4. Gavrilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC. Complement in thrombotic microangiopathies: unveiling Ariadne's thread into labyrinth of complement therapeutics. *Front Immunol* 2019;10:337. doi: 10.3389/fimmu.2019.00337
5. Greenbaum LA. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Adv Pediatr* 2014;61(1):335-356
6. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2180-2187
7. 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
8. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:99-110. doi: 10.5551/jat.RV17026
9. 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
10. 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
11. 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

12. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med* 2013;24(6):496-502. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.009
13. 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
14. 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
15. Cataland SR, Wu HM. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Rev* 2014;28(2):67-74
16. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60. doi: 10.1186/1750-1172-6-60
17. Yan K, Desai K, Gullapalli L et al. Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic literature review. *Clinical Epidemiology* 2020;12:295-305
18. Besbas N, Karpman D, Landau, Daniel LC. 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
19. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-1594
20. Moake J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Best Practice&Research Clinical Haematology* 2009;22:567-576
21. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusion from a “Kidney Disease: improving Global Outcomes” (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2017;91(3):539-551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
22. Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S. Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. *Clinical and Experimental Nephrology* 2017;22(1). doi: 10.1007/s10157-017-1524-4
23. 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. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.023
24. Praga M, Rodriguez de Cordoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndrome in the era of complement blockade. *Kidney Int* 2019;95:1298-1300. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.043

25. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:300-317. doi: 10.2215/CJN.00620117
26. 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
27. 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
28. Hofer J, Rosales A, Fisher C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Pediatric Nephrol* 2014;2:1-16
29. 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
30. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(3):174-180
31. 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
32. Jokiranta S. HUS and atypical HUS. *Blood* 2017;129(129):2847-2856
33. 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
34. Кучиева АМ, Козловская НЛ, Демьянова КА, Добросмыслов ИА. Рецидивирующий атипичный гемолитико-уремический синдром, манифестировавший поражением поджелудочной железы. *Нефрология и диализ* 2013;15(3):236-239
35. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):15-39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
36. Scully M, Goodship T. How I Treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *Br J Haematol* 2014;164(6):759-766. doi: 10.1111/bjh.12718

37. Azoulay E, 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 et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2016;31:1516-1528. doi: 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 et al. Clinical guides for atypical haemolytic uraemic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2016;20(4):536-543. doi: 10.1007/s10157-016-1276-6
42. Go RS, Winters JL, Leug N et al. Thrombotic microangiopathy care pathway: a consensus statement for the Mayo Clinic complement alternative pathway - thrombotic microangiopathy (CAP-TMA) disease-oriented group. *Mayo Clin Proc* 2016;91(9):1189-1211. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.015
43. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR et al. 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;30(3):347-362. doi: 10.1007/s40620-016-0357-7
46. El-Husseini A, Hannan S, Awad A et al. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. *Am J Kidney Dis* 2015;65(1):127-130
47. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859-867
48. Zhang B, Xing C, Yu X et al. 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. Шевченко ЮЛ, Новик АА, Мельниченко ВЯ. Анемии (руководство по диагностике и лечению). М.: РАЕН, 2012. – 350 с. <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2019/07/Anemii-rukovodstvo-po-diagnostike-i-lecheniyu.pdf>
51. Menne J, Nitschke M, Stinge R et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* 2012;19;345:e4565. doi: 10.1136/bmj.e4565
52. Shah N, Rutherford C, Matevosyan K et al. Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol* 2013;163(4):514-9. doi: 10.1111/bjh.12569
53. Bendapudi PK, Li A, Hamdan A et al. Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: the experience of the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol* 2015;171(5):836-44. doi: 10.1111/bjh.13658
54. Hassan S, Westwood JP, Ellis D et al. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br J Haematol* 2015;171(5):830-5. doi: 10.1111/bjh.13654
55. Coppo P, Schwarzing M, Buffet M et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;5(4):e10208
56. 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
57. Phillips EH, Westwood JP, Brocklebank V et al. The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2016;14(1):175-85. doi: 10.1111/jth.13189
58. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J* 2018;16:14. doi: 10.1186/s12959-018-0168-2
59. Lee H, Kang E, Kang HG et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med* 2020;35(1):25-40. doi: 10.3904/kjim.2019.388

60. Lupu F, Keshari RS, Lambris JD, Coggeshall KM. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis. *Thromb Res* 2014;133(suppl 1):S28-S31
61. Noris M, Caprioli J, Bresin E et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1844-1859
62. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(4):554-62
63. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013;33:508-530. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.003
64. Cataland SR, Holers VM, Geyer S et al. Biomarkers of the alternative pathway and terminal complement activity at presentation confirms the clinical diagnosis of aHUS and differentiates aHUS from TTP. *Blood* 2014;123:3733-3738
65. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood* 2014;124:1715-1726
66. Schaefer F, Ardisino G, Ariceta G et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int* 2018;94:408-418. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.029
67. Jiang H, Fan MN, Yang M et al. Association among Complement Factor H Autoantibodies, Deletions of CFHR, and the Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(12):1209. doi: 10.3390/ijerph13121209
68. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138
69. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2015;35(5):421-447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005
70. De Serres SA, Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1048-1050
71. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(1):23-35. doi: 10.1038/nrneph.2010.155

72. Caprioli J, Noris M, Brioschi S et al. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108(4):1267-1279. doi: 10.1182/blood-2005-10-007252
73. 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
74. Fox LC, Cohn SJ, Kausman JY et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton)* 2018;23(6):507-517. doi: 10.1111/nep.13234
75. Michael M, Elliott EJ, Craig JC et al. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009;53(2):259-72. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.038
76. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher* 2002;6(4):320-8. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x
77. Coppo P, Bussel A, Charrier S et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(1):27-38. doi: 10.1097/00005792-200301000-00003
78. Loirat C, Grnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673-681
79. Clark WF, Huang SS, Walsh MW et al. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int* 2016;90:974-984. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.009
80. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 2016;31:149-162. doi: 10.1002/jca.21470
81. Claes KJ, Massart A, Collard L et al. Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clin Belg* 2018;73:80-89. doi: 10.1080/17843286.2017.1345185

82. 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
83. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT et al.; 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/nrneph.2012.214
84. Krishnappa V, Gupta M, Elrifai M et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-Analysis of Case Reports Confirms the Prevalence of Genetic Mutations and the Shift of Treatment Regimens. *Ther Apher Dial* 2018;22(2):178-188. doi: 10.1111/1744-9987.12641
85. Kise T, Fukuyama S, Uehara M. Successful Treatment of Anti-Factor H Antibody-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Indian J Nephrol* 2020;30(1):35-38. doi: 10.4103/ijn.IJN_336_18
86. Sana G, Dragon-Durey MA, Charbit M et al. Long-term remission of atypical HUS with anti-factor H antibodies after cyclophosphamide pulses. *Pediatr Nephrol* 2014;29:75-83
87. Cofield R, Kukreja A, Bedard K et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood* 2015;125(21):3253-62. doi: 10.1182/blood-2014-09-600411
88. Legendre CM, Licht C, Muus PL et al. Terminal complement inhibitor Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981
89. Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015;87:1061-1073. doi: 10.1038/ki.2014.423
90. Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA et al. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3(3):CD012862. doi: 10.1002/14651858
91. Bernuy-Guevara C, Chehade H, Muller YD et al. The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. *Biomedicines* 2020;8(9):355. doi: 10.3390/biomedicines8090355

92. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F et al. Eculizumab prevents thrombotic microangiopathy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome in a long-term observational study. *Clin Kidney J* 2018;12(2):196-205. doi: 10.1093/ckj/sfy035
93. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F et al. Outcome in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with Eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrology* 2019;20:125-137. doi: 10.1186/s12882-019-1314-1
94. Walle JV, Delmas Y, Ardissino G et al. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol* 2017;30(1):127-134. doi: 10.1007/s40620-016-0288-3
95. Ardissino G, Possenti I, Tel F et al. Discontinuation of Eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 2015;66:172-173
96. Olson SR, Lu E, Sulpizio E et al. When to stop Eculizumab in complement-mediated microangiopathies. *Am J Nephrol* 2018;48:96-107. doi: 10.1159/000492033
97. **Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2024.** https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/62_4
98. Каабак ММ, Молчанова ЕА, Нестеренко ИВ и др. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов. Трансплантация почки у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом: клинические и организационно-методические аспекты ведения пациентов. *Нефрология* 2018;3:8-14. doi: 10.18565/nephrology.2018.3.8-14
99. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA et al. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019;8(7):pii:E919. doi: 10.3390/jcm8070919
100. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J et al.; Global aHUS Registry. Eculizumab use for kidney transplantation patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Rep* 2018;4(3):434-446. doi: 10.1016/j.ekir.2018.11.010
101. Keating 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
102. Avery RK, Ljungman P. Prophylactic measures in the solid-organ recipient before transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(1):15-21. doi: 10.1086/320899
103. Danzinger-Isakov L, Kumar D. AST Infectious Diseases Community of Practice Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2009;9(4):258-262. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02917.x

104. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2017;1(92):51-55
105. Bresin E, Daina E, Noris M et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:88-99. doi: 10.2215/CJN.00050505
106. Keller K, Daniel C, Schöcklmann H et al. Everolimus inhibits glomerular endothelial cell proliferation and VEGF, but not long-term recovery in experimental thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2724-2735. doi: 10.1093/ndt/gfl340
107. Nava F, Cappelli G, Mori G et al. Everolimus, cyclosporine, and thrombotic microangiopathy: clinical role and preventive tools in renal transplantation. *Transplant Proc* 2014;46:2263-2268. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.062
108. Schwimmer J, Nadasdy TA, Spitalnik PF et al. De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: a comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2003;41:471-479. doi: 10.1053/ajkd.2003.50058
109. Rolla D, Fontana I, Ravetti JL et al. De novo post-transplant thrombotic microangiopathy localized only to the graft in autosomal dominant polycystic kidney disease with thrombophilia. *J Renal Inj Prev* 2015;4(4):135-138. doi: 10.12861/jrip.2015.28
110. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S et al.; French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:3337-3354. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x
111. Matar D, Naqvi F, Racusen LC et al. Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Transplantation* 2014;98(11):1205-1212. doi: 10.1097/TP.0000000000000200
112. Cugno M, Gualtierotti R, Possenti I et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost* 2014;12:1440-1448

113. Wehling C, Amon O, Bommer M et al. Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumab in complement-mediated renal disorders. *Clin Exp Immunol* 2017;187(2):304-315. doi: 10.1111/cei.12890
114. Bruel A, Kavanagh D, Noris M et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(8):1237-1247. doi: 10.2215/CJN.00280117
115. Gupta M, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. A systematic review. *Obstetrics&Gynecology* 2020;135:46-58. doi: 10.1097/AOG0000000000003554
116. Grand'Maison S, Lapinsky S. Insights into pregnancy associated and atypical hemolytic uremic syndrome [published correction appears in *Obstet Med* 2018;11(4):198]. *Obstet Med* 2018;11(3):137-140. doi: 10.1177/1753495X18780099
117. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Демьянова КА и соавт. Генетические аспекты акушерского гемолитико-уремического синдрома. *Клиническая нефрология* 2017;1:12-17
118. Huerta A, Arjona E, Portoles J et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2018;93(2):450-459. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022
119. Козловская НЛ, Коротчаева ЮВ, Шифман ЕМ, Кудлай ДА. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: виновата беременность или ее осложнения? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2020;19(4):81-91. doi: 10.20953/1726-1678-2020-4-81-91
120. Кирсанова ТВ, Виноградова МА, Федорова ТА. 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
121. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705
122. Stefanovic V. The Extended Use of Eculizumab in pregnancy and complement activation-associated diseases affecting maternal, fetal and neonatal kidneys - the future is now? *J Clin Med* 2019;8(3):407. doi: 10.3390/jcm8030407

123. Burlinson CEG, Sirounis D, Wally KR, Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. *Int J Obstet Anesth* 2018;36:96-107. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.04.010
124. 125. 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;6:CD011876. doi: 10.1002/14651858.CD011876.pub2
125. Lionet A, Provôt F, Glowacki F et al. A case of adult atypical haemolytic uraemic syndrome related to anti-factor H autoantibodies successfully treated by plasma exchange, corticosteroids and rituximab. *NDT Plus* 2009;2(6):458-60. doi: 10.1093/ndtplus/sfp109
126. Breville G, Zamberg I, Sadallah S et al. Case Report: Severe Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathy in IgG4-Related Disease Secondary to Anti-Factor H IgG4 Autoantibodies. *Front Immunol* 2021;11:604759. doi: 10.3389/fimmu.2020.604759
127. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:99-110. doi: 10.5551/jat.RV17026
128. Liu Y, Thaker H, Wang C et al. Diagnosis and Treatment for Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *Toxins (Basel)* 2022;15(1):10. doi: 10.3390/toxins15010010
129. Osborne AJ, Breno M, Borsa NG et al. Statistical Validation of Rare Complement Variants Provides Insights into the Molecular Basis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy. *J Immunol* 2018;200(7):2464-2478. doi: 10.4049/jimmunol.1701695
130. Valoti E, Alberti M, Iatropoulos P et al. Rare Functional Variants in Complement Genes and Anti-FH Autoantibodies-Associated aHUS. *Front Immunol* 2019;10:853. doi: 10.3389/fimmu.2019.00853
131. Bu F, Maga T, Meyer NC et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(1):55-64. doi: 10.1681/ASN.2013050453
132. Bu F, Zhang Y, Wang K et al. Genetic Analysis of 400 Patients Refines Understanding and Implicates a New Gene in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(12):2809-2819. doi: 10.1681/ASN.2018070759

133. Acosta-Medina AA, Moyer AM, Go RS et al. Complement gene variant effect on relapse of complement-mediated thrombotic microangiopathy after eculizumab cessation. *Blood Adv* 2023;7(3):340-350. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006416
134. Chaturvedi S, Dhaliwal N, Hussain S et al. Outcomes of a clinician-directed protocol for discontinuation of complement inhibition therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood Adv* 2021;5:1504-1512
135. Fakhouri F, Fila M, Hummel A et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021;137:2438-2449
136. Bouwmeester R, Duinveld C, Wijnsma KL et al. Early eculizumab withdrawal in patients with atypical hemolytic uremic syndrome in native kidneys is safe and cost-effective: results of the CUREiHUS study. *Kidney Int Rep* 2022;8:91-102
137. Piras R, Valoti E, Alberti M et al. *CFH* and *CFHR* structural variants in atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Prevalence, genomic characterization and impact on outcome. *Front Immunol* 2023;13:1011580. doi: 10.3389/fimmu.2022.1011580
138. Rondeau E, Scully M, Ariceta G et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020;97(6):1287-1296. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.035
139. Olson SR, Lu E, Sulpizio E et al. When to Stop Eculizumab in Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. *Am J Nephrol* 2018;48(2):96-107. doi: 10.1159/000492033
140. Ávila A, Cao M, Espinosa M et al. Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1264310. doi: 10.3389/fmed.2023.1264310
141. Alberti M, Valoti E, Piras R et al. Two patients with history of STEC-HUS, posttransplant recurrence and complement gene mutations. *Am J Transplant* 2013;13:2201-2206. doi:10.1111/ajt.12297
142. Dowen F, Wood K, Brown AL et al. Rare genetic variants in Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome: genetic analysis prior to transplantation is essential. *Clin Kidney J* 2017;10(4):490-493. doi: 10.1093/ckj/sfx030
143. Korzycka J, Pawłowicz-Szlarska E, Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. Novel Complement Factor B Gene Mutation Identified in a Kidney Transplant Recipient

- with a Shiga Toxin-Triggered Episode of Thrombotic Microangiopathy. *Am J Case Rep* 2022;28:23:e936565. doi: 10.12659/AJCR.936565
144. Tang ZC, Hui H, Shi C, Chen X. New findings in preventing recurrence and improving renal function in AHUS patients after renal transplantation treated with eculizumab: a systemic review and meta-analyses. *Ren Fail* 2023;45(1):2231264. doi: 10.1080/0886022X.2023.2231264
 145. Duineveld C, Bouwmeester RN, Wijnsma KL et al. Eculizumab Rescue Therapy in Patients With Recurrent Atypical Hemolytic Uremic Syndrome After Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep* 2023;8(4):715-726. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.016
 146. Barbour T, Scully M, Ariceta G et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney Int Rep* 2021;6(6):1603-1613. doi: 10.1016/j.ekir.2021.03.884
 147. Schmidt T, Göde M, Mahmud M et al. Ravulizumab in Preemptive Living Donor Kidney Transplantation in Hereditary Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transplant Direct* 2022;8(2):e1289. doi: 10.1097/TXD.0000000000001289
 148. Jehn U, Altuner U, Pavenstädt H, Reuter S. First Report on Successful Conversion of Long-Term Treatment of Recurrent Atypical Hemolytic Uremic Syndrome With Eculizumab to Ravulizumab in a Renal Transplant Patient. *Transpl Int* 2022;35:10846. doi: 10.3389/ti.2022.10846
 149. Fakhouri F, Scully M, Provo F et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood* 2020;136(19):2103-2117. doi: 10.1182/blood.2020005221
 150. Gäckler A, Schönermarck U, Dobronravov V et al. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis. *BMC Nephrol* 2021;22(1):5. doi: 10.1186/s12882-020-02190-0
 151. Kelly RJ, Hochsmann B, Szer J et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015;373:1032-1039. doi: 10.1056/NEJMoa1502950
 152. Sarno L, Tufano A, Maruotti GM et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol* 2019;32:17-25. doi: 10.1007/s40620-018-0517-z

153. Burwick RM, Burwick N, Feinberg BB. Response: maternal and cord C5a in response to eculizumab. *Blood* 2015;126:279-280. doi: 10.1182/blood-2015-06-642553
154. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Шифман ЕМ, Моисеев СВ. Экулизумаб в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома, связанного с беременностью: ретроспективное исследование у 85 пациенток. *Клиническая фармакология и терапия* 2023; 32(3):36-43. doi: 10.32756/0869-5490-2023-3-36-43
155. Servais A, Devillard N, Fremeaux-Bacchi V et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy: outcome with ongoing eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(12):2122-2130. doi: 10.1093/ndt/gfw314
156. Che M, Moran SM, Smith RJ et al. A case-based narrative review of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome/complement-mediated thrombotic microangiopathy. *Kidney International* 2024;105:960-970. doi: 10.1016/j.kint.2023.12.021
157. Abe T, Sasaki A, Ueda T et al. Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(6):e6056, doi: 10.1097/MD.0000000000006056
158. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Шифман ЕМ. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром и сепсис: есть ли связь? *Тромбоз, гемостаз и реология* 2022;3:62-73. doi: 10.25555/THR.2022.3.1031
159. Брико НИ, Намазова-Баранова ЛС, Королева ИС и др. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 16(1): 51-54
160. Levi C, Frémeaux-Bacchi V, Zuber J et al. Transplantation. 2017;101(12):2924-2930. doi: 10.1097/TP.0000000000001909
161. Midterm outcomes of 12 renal transplant recipients treated with eculizumab to prevent atypical hemolytic syndrome recurrence.
162. Glover EK, Smith-Jackson K, Brocklebank V. et al. Assessing the impact of prophylactic eculizumab on renal graft survival in atypical hemolytic uremic

syndrome. Transplantation. 2023;107(4):994-1003. doi:
10.1097/TP.0000000000004355

163. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD003236. doi: 10.1002/14651858.CD003236.pub2
164. Intiso D, Di Rienzo F, Russo M et al. Rehabilitation strategy in the elderly. *J Nephrol* 2012;25 Suppl 19:S90-5. doi: 10.5301/jn.5000138
165. F Fakhouri, N Schwotzer, V Fremeaux-Bacchi. How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2023;141(9):984-995

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, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).
2. Ватазин Андрей Владимирович – д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения трансплантации почки, зав. кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по ЦФО. Президент Национальной Ассоциации нефрологов. Заслуженный врач РФ. Заслуженный деятель науки РФ.
3. 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, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы.
4. Добронравов Владимир Александрович (соруководитель рабочей группы) – д.м.н., проф., директор научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Правления Национальной Ассоциации нефрологов.
5. Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., проф., Член-корреспондент РАН, директор НМИЦ ТПМ, Главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава РФ, Заслуженный врач РФ.
6. Карунная Анна Викторовна (секретарь рабочей группы) – врач-нефролог, заведующая отделением хронического гемодиализа клиники научно-исследовательского института нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Национальной Ассоциации нефрологов.

7. Кирсанова Татьяна Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова МЗ РФ.
8. Козловская Наталья Львовна (руководитель рабочей группы) – д.м.н., профессор, руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы
9. Прокопенко Елена Ивановна – д.м.н., профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, председатель Ассоциации нефрологов ЦФО России.

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

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

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

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (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, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (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 утвержденным 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. Способ применения лекарственного препарата экулизумаб**

Болюсный способ введения препарата строго запрещен. Применение препарата возможно только путем внутривенной инфузии в соответствии с описанием ниже.

Приготовленный раствор препарата необходимо вводить посредством внутривенной инфузии длительностью 25-45 минут (35 ± 10 минут) у взрослых пациентов.

Для внутривенного введения приготовленного раствора препарата необходимо использовать специальные инфузионные системы с контролируемой доставкой. Во время введения нет необходимости защищать приготовленный раствор препарата от света.

Инфузионный раствор должен использоваться сразу после приготовления.

Неиспользованный раствор подлежит утилизации.

После окончания введения препарата наблюдение за пациентом должно продолжаться в течение 1 часа. Если нежелательные явления развиваются во время введения препарата, скорость инфузии может быть уменьшена вплоть до полной остановки введения по усмотрению врача. При уменьшении скорости введения общее время инфузии не должно превышать 2 часа для взрослых пациентов.

Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инфузии

Не смешивать препарат при внутривенном введении с другим препаратом в одном шприце или флаконе!

Используя стерильный шприц с иглой (не прилагаются), необходимо отобрать все содержимое флакона с препаратом и перенести рекомендуемую дозу во флакон с одним из следующих растворов для инъекций: 0,9% раствор натрия хлорида**, 0,45% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы** для получения инфузионного раствора с концентрацией 5,0 мг/мл.

Объем приготовленного инфузионного раствора, содержащего препарат в концентрации 5,0 мг/мл, должен составлять: 60 мл (для дозы 300 мг), 120 мл (для дозы 600 мг), 180 мл (для дозы 900 мг) и 240 мл (для дозы 1200 мг).

Приготовленный инфузионный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Температура раствора для инфузионного введения должна составлять 20-25°C.

Детально информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средств, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

2. Способ применения лекарственного препарата равулизумаб

Препарат должен быть подготовлен к применению квалифицированным медицинским работником с соблюдением техники асептики.

Визуально проверяют раствор препарата на наличие механических включений и изменение цвета.

С помощью стерильного шприца извлекают необходимое количество раствора из флакона (флаконов).

Переносят рекомендованную дозу в пакет для инфузий.

Разводят препарат до конечной концентрации 50 мг/мл (начальная концентрация, разделенная на 2), добавляя соответствующее количество 0,9% раствора натрия хлорида** в инфузионный пакет в соответствии с инструкциями.

Осторожно перемешивают содержимое инфузионного пакета, содержащего разведенный препарат, чтобы обеспечить тщательное смешивание лекарственного средства и разбавителя. Препарат нельзя встряхивать.

Перед введением температуру разведенного раствора препарата следует довести до комнатной (18–25 °С) путем выдерживания в помещении в течение примерно 30 минут.

Разведенный раствор запрещено нагревать в микроволновой печи или с помощью какого-либо источника тепла, кроме преобладающей комнатной температуры.

Утилизируют неиспользованную часть препарата, оставшуюся во флаконе, поскольку лекарственный препарат не содержит консервантов.

Приготовленный раствор следует вводить незамедлительно после приготовления.

Инфузию нужно выполнять через фильтр с размером пор 0,2 мкм.

Если лекарственное средство не используется сразу после разведения, время хранения не должно превышать 24 часа при температуре 2–8 °С или 4 часа при комнатной температуре с учетом ожидаемого времени инфузии.

Запрещено вводить препарат внутривенно струйно или болюсно.

Раствор препарата следует вводить только в виде внутривенной инфузии.

Разведенный раствор препарата следует вводить путем внутривенной инфузии в течение примерно 45 минут с использованием шприцевого насоса или инфузионного

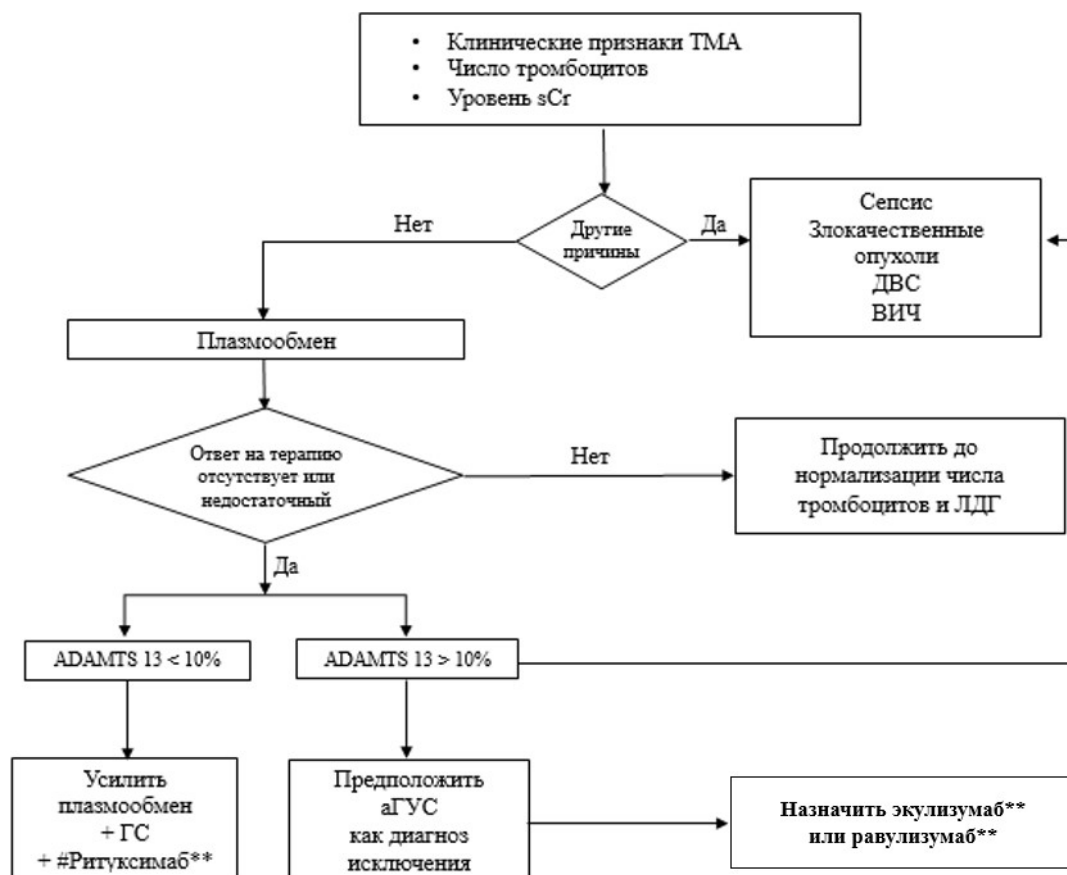
насоса. Нет необходимости защищать разведенный раствор препарата от света во время введения пациенту.

После инфузии препарата за состоянием пациента следует наблюдать в течение одного часа. Если во время инфузии препарата возникает нежелательная реакция, скорость инфузии можно снизить или прекратить инфузию по усмотрению врача.

Детально информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средств, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

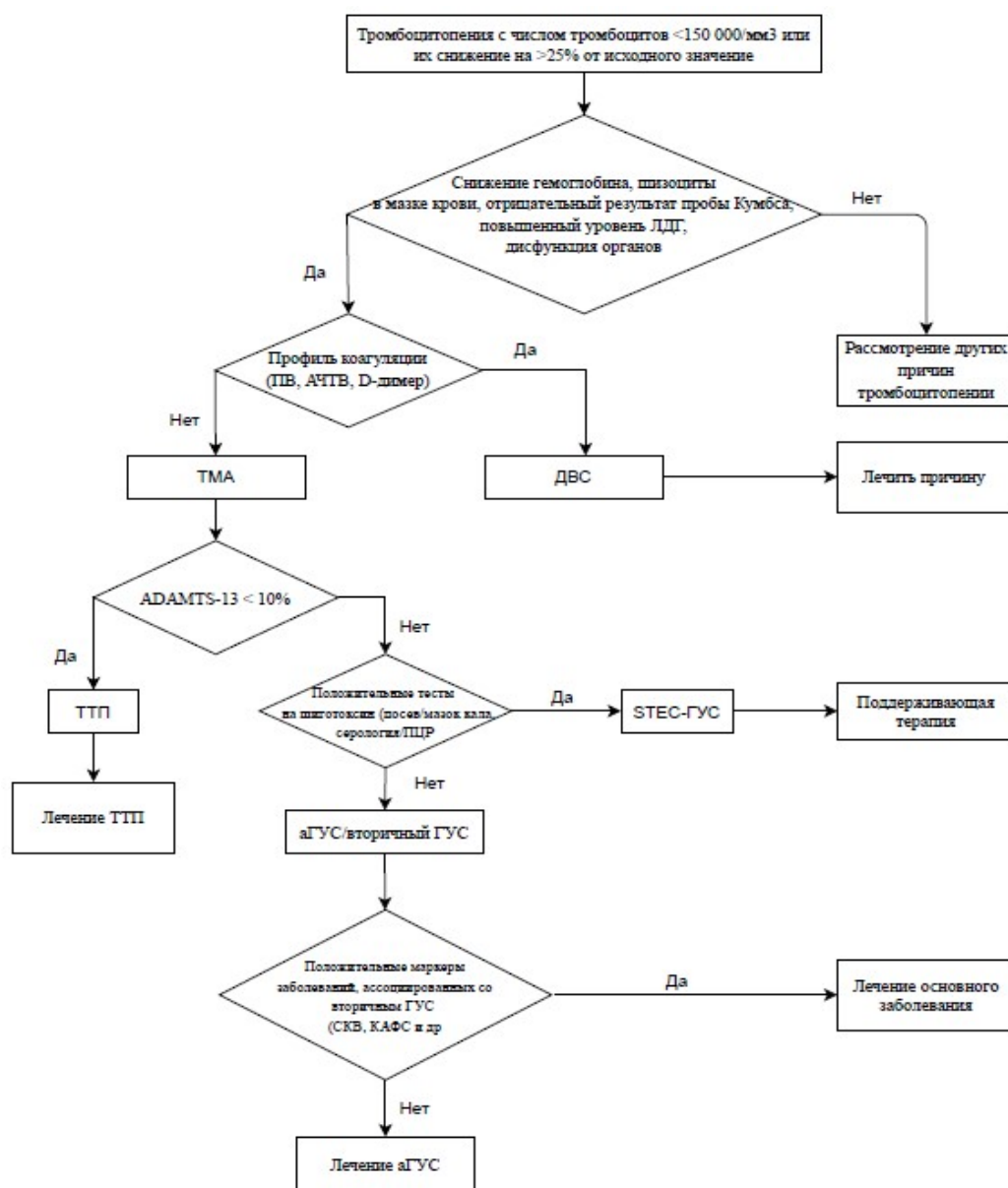
Приложение Б. Алгоритмы действий врача

1. Алгоритм действий при подозрении на ТМА

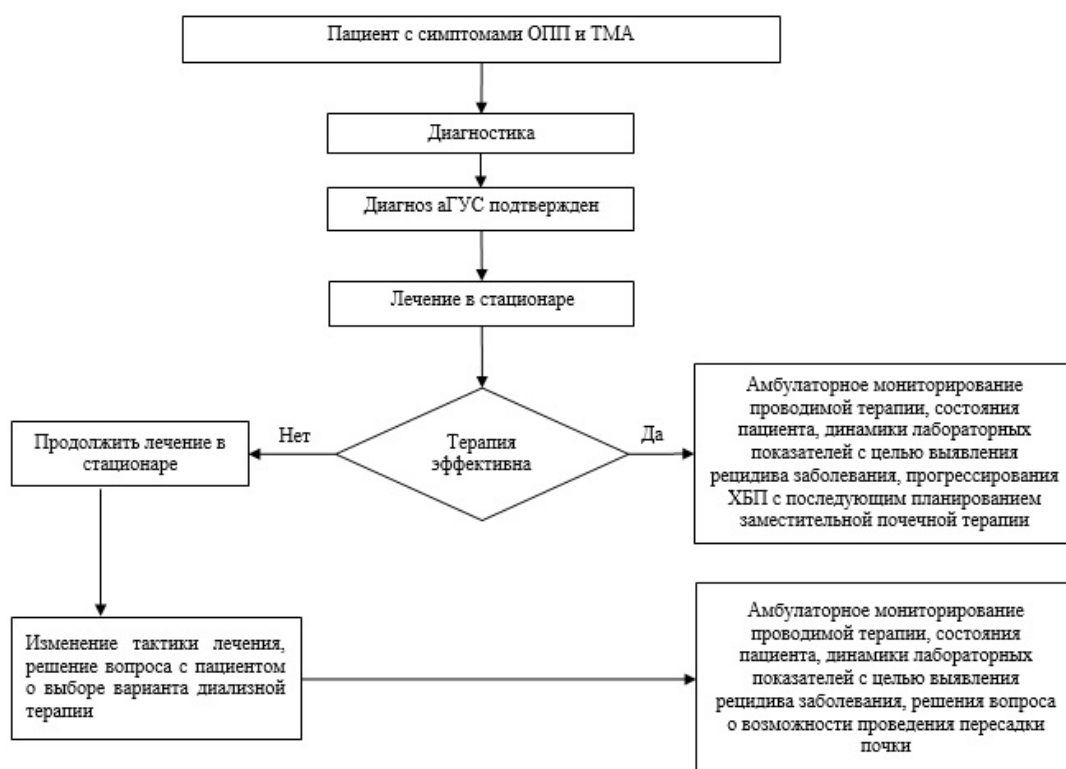


Примечание: sCr – уровень креатинина в крови; ГС – глюкокортикоиды; равулизумаб – не включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 16.04.2024) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»)

2. Алгоритм диагностики аГУС



3. Алгоритм ведения пациента с атипичным гемолитико-уремическим синдромом



Приложение В. Информация для пациента

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – заболевание из группы тромботических микроангиопатий чаще наследственной, реже – приобретенной 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 лекарственных препаратов. Иногда развитию болезни может предшествовать тяжелая 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 (при необходимости – и других специалистов) и проведении поддерживающей терапии. Так как заболевание имеет наследственную природу, очень важно предоставить лечащему врачу 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 (пересадки) почки обязательно возникает необходимость в проведении генетического исследования системы комплемента (Молекулярно-генетическое исследование мутаций: факторов H, I, B, C3, тромбомодулин, MCP). 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.

Специфические шкалы, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента с аГУС не разработаны.