Клинические рекомендации

Гемолитико-уремический синдром

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	D59.3
Возрастная группа:	дети
Год утверждения:	**202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Научное общество нефрологов России**
- **Ассоциация нефрологов**
- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Творческое объединение детских нефрологов**

Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений....4
Термины и определения....6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) ....**Ошибка! Закладка не определена.**
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....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)....9
1.6 Клиническая картиназа болевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики....10
2.1 Жалобы и анамнез 10
2.2 Физикальное обследование....10
2.3 Лабораторные диагностические исследования....10
2.4 Инструментальные диагностические исследования 11
2.5 Иные диагностические исследования....11
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 13
3.1 Консервативное лечение 55
3.Хирургическое лечение....55
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 72
5. Профилактика и диспансерное наблюдение,медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики....72
6. Организация оказания медицинской помощи 20

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния) 21
Критерии оценки качества медицинской помощи 22
Список литературы.....24
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....27
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 28
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....31
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 31
Приложение В. Информация для пациента 32
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....33

Список сокращений

ADAMTS 13 – специфическая металлопротеиназа (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13), ответственная за деградацию фактора фон Виллебранда;

C3 – компонент комплемента C3;

cblC-ГУС – гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с дефектным метаболизмом кобаламина

CFB – фактор B комплемента;

CFH – фактор H комплемента;

CFI – фактор I комплемента;

CH50 – общая гемолитическая активность комплемента;

DGKE – диацилглицеролкиназа ε;

EHEC – энтерогеморрагическая *Escherichia coli;*

Gb3 – глоботриазилцерамид;

IgG – иммуноглобулин G;

IgM – иммуноглобулин M;

INF2 – инвертированный формин-2;

HELLP-синдром – аббревиатура симптомокомплекса гемолиза (***H****emolysis*), повышения активности ферментов печени ~~печеночных~~ ~~энзимов~~ (***E****levated* ***L****iver enzymes*) и тромбоцитопении (***L****ow* ***P****latelet count*), ассоциированного с преэклампсией;

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген;

KDIGO - инициативная группа по улучшению глобальных исходов заболеваний почек [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)];

MCP – мембранный кофакторный протеин;

MLPA – мультиплексная амплификация лигированных проб;

NGS – секвенирование нового поколения (*next generation sequencing*);

PLG – плазминоген;

pnГУС – гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с *Streptococcus pneumoniae;*

STEC – шига-токсин продуцирующая *Escherichia coli*; ~~E.Coli~~;

SD1 – *Shigella dysenteriae* 1 типа;

Stx – шига-токсин;STEC-ГУС – гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин продуцирующей *Escherichia coli;*

TF-антиген – антиген Томсена—Фриденрейха

THBD – тромбомодулин;

АГ – артериальная гипертензия;

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром;

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АСТ – аспартатаминотрансфераза;

АФС – антифосфолипидный синдром;

ГУС – гемолитико-уремический синдром;

ДВС – диссеменированное внутрисосудистое свертывание;

~~Д+ГУС – гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с диареей~~иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;ЗПП – заменное переливание плазмы;

ЗПТ – заместительная почечная терапия;КТ – компьютерная томография;

КФК – креатинфосфокиназа;

КФК-МВ – МВ-изофермент креатинфосфокиназы, наиболее характерный для сердечной мышцы;

ЛДГ – лактатдегидрогеназа;

МАК – мембранно-атакующий комплекс;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

ОПП – острое повреждение почек;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

СЗП – свежезамороженная плазма;

СКВ – системная красная волчанка;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

СРБ – С-реактивный белок;

ТМА – тромботическая микроангиопатия;

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;

тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность;

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦНС – центральная нервная система;

ЩФ – щелочная фосфатаза

Термины и определения

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

cblC-ГУС – гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с дефектным метаболизмом кобаламина у пациентов с метилмалоновой ацидемией (ацидурией)

pnГУС – инфекционно-опосредованный гемолитико-уремический синдром, развивающийся вследствие *Streptococcus pneumoniae*.

STEC-ГУС – инфекционно-опосредованный гемолитико-уремический синдром, развивающийся вследствие повреждения эндотелия сосудов микроциркуляторного русла шига-токсином, продуцирующимся энтерогеморрагической или энтероаггрегативной E.coli или Shigella dysenteriae I типа. Синоним: типичный ГУС

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 (мутации генов, кодирующие белки комплемента) или приобретённой природы (антитела к фактору Н), приводящая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия).

Метилмалоновая ацидемия (ацидурия) – генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное блокированием обмена пропионатов на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА и нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

Острое повреждение почек (ОПП) – острое, потенциально обратимое изменение в почечной паренхиме, сопровождающееся снижением функции почек различной степени. Термин, общепринятый в настоящее время вместо устаревшего – острая почечная недостаточность. Последнее предложение по своей сути неверное, так как термины ОПП и ОПН не являются синонимами. Международные критерии консенсуса для ОПП предназначены для описания трех уровней почечной недостаточности (риск, травмы, недостаточность) и двух клинических исходов (потеря почечной функции и терминальная стадия).

Острое повреждение почек – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7-ми суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности.

«Острая почечная недостаточность» – термин, который в настоящее время не рекомендуется к использованию, поскольку характеризует состояние выраженной дисфункции всех нефронов (соответствует 3-ей стадии острого повреждения почек), требующего начала заместительной почечной терапии и не соответствующий превентивной парадигме современной медицины.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – тяжёлое поражение двух и более функциональных систем организма.

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

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

Хроническая болезнь почек (ХБП) – стойкие нарушения функции почек (в течение 3-х месяцев и более), определяемые как структурные и/или функциональные изменения с различной степенью снижения клиренсной функции.

Хроническая болезнь почек – патологическое состояние, возникающее либо в результате перманентного (первично хронического) воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, либо являющегося исходом острой болезни почек, продолжающейся свыше 90 суток и характеризующееся персистенцией признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одной из ведущих причин развития острого повреждения почек (ОПП) у детей [1]. ГУС характеризуется триадой признаков с развитием Кумбс-негативной микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и острым повреждением почек. Указанные признаки являются составляющими клинико-морфологического синдрома – тромботической микроангиопатии (ТМА), характеризующейся окклюзионным поражением сосудов микроциркуляторного русла, возникшим вследствие повреждения эндотелия. При эндотелиальной дисфункции происходит активация тромбоцитов с образованием тромбов, что приводит к механическому повреждению эритроцитов и к тромбированию просвета сосудов с последующей ишемией органа, в первую очередь почек [1-3] В основе ТМА лежит повреждение и дисфункция эндотелия, вызванные различными причинами, что и обуславливает разнообразие её форм [1, 4].

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

Большинство случаев (до 90%) ГУС возникают в результате инфицирования бактериями, продуцирующими шига-токсин (Stx): энтерогеморрагической *Escherichia coli* (STEC) или *Shigella dysenteriae type1* [5]. Данная форма ТМА называется типичным ГУС/STEC-ГУС. STEC-ГУС является одним из наиболее распространенных заболеваний, требующих экстренной заместительной почечной терапии (ЗПТ) у детей [2, 6]. Летальность при типичном ГУС во всем мире в период острой фазы достигает 2-5% [7].

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

болезни почек (ХБП) развивается реже, но смертность у детей выше, чем у взрослых [1, 5].

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

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

1.2.1 Типичный ГУС

У большинства детей (85-90%) диагностируется типичная форма ГУС (STEC-ГУС), этиологически связанная с кишечной инфекцией шига-токсин (Stx) продуцирующими штаммами энтерогеморрагической *E.coli* или *S.disenteriae type1*. Острая кишечная инфекция, вызванная этими штаммами бактерий, осложняется ГУС в 10-15% случаев [2, 8].

Энтероколит в продромальном периоде STEC-ГУС вызывается различными штаммами EHEC: чаще всего серотипом *O157:H7* (45-80%), отличающимся от других штаммов неспособностью ферментировать сорбитол, реже - O26:H11/H−, O145:H28/H−, O103:H2/H−, O111:H8/H−, O118:H2/H−, O113:H21/H−, O45:H2/H−, O80:H2/H− [7, 9].

Ежегодно STEC инфекция диагностируется в 2,8 млн. случаях, которые осложняются развитием ГУС у 3890 пациентов [10]. Заболеваемость ГУС в результате STEC-инфекции зависит от патогенности бактерий и для серотипа *E.coli O157:H7* составляет 3-7% в случае спорадической заболеваемости и около 20% - при эпидемической форме. Во время вспышки кишечной инфекции в Европе в 2011г. (n=3816), обусловленной новым гипервирулентным штаммом энтерогеморрагической *E.coli* (EHEC) O104:H4 с уникальными энтероаггрегативными свойствами, риск ГУС составил 22% (n=845) [11, 12].

Основным резервуаром STEC-инфекции является крупный рогатый скот, а переносчиками могут быть также овцы, козы, лошади, олени, кошки, собаки, птицы и мухи. Причина заражения – бактериальная контаминация воды, мясных и молочных

продуктов. Возможна передача инфекции при контакте с животными, а также от человека к человеку и от матери ребенку. STEC–ГУС чаще встречается летом и осенью [6, 9, 13].

После употребления контаминированной пищи бактерии попадают в кишечник, где шига-токсин (Stx) секретируется *E.coli*. Выделяют два семейства Stx - Stx1 и Stx2. Показано, что *E.coli,* выделенная от пациентов с ГУС, продуцирует либо оба токсина (Stx1 и Stx2), либо только Stx2. Гены Stx спонтанно реплицируются на очень низком уровне. Воздействие стимулирующих факторов – перекиси водорода, выделяемой нейтрофилами, антибиотиков – усиливают продукцию Stx. Анализ методом «поверхностного плазмонного резонанса» (surface plasmon resonance) обнаружил, что Stx1 легко связывается и отсоединяется от гликосфинголипидного рецептора - глоботриазилцероми да (Gb3), в отличие от Stx2, который связывается и диссоциирует очень медленно, оставаясь таким образом на клеточной поверхности достаточно долго, чтобы быть поглощенным. Это может объяснить, почему для эндотелиальных клеток человека in vitro Stx2 в 1000 раз токсичнее, чем Stx1. При выделении Stx происходит лизис бактериальной клетки. Показано, что в течение болезни штаммы *E.coli* могут потерять способность к выделению Stx, что приводит к ложноотрицательным результатам при поздней диагностике инфекции [14].

В основе патогенеза ГУС лежит повреждение эндотелия из-за воздействия шига-токсина. После заражения патогенные *E.coli* связываются с ворсинками терминального отдела подвздошной кишки и эпителием Пейеровых бляшек, затем происходит колонизация толстой кишки. Бактерии адгезируют к эпителиальным клеткам посредством мембранного белка интимина. Stx играет роль в усилении адгезии *E. coli* к эпителию за счет увеличения экспрессии нуклеолина, другого поверхностного рецептора интимина По мере постепенного повреждения кишечных ворсинок, развивается сначала диарея калового характера, позже гемоколит [15].

В кровотоке свободный Stx не обнаруживается. Его транспортерами служат полиморфноядерные нейтрофилы, моноциты, эритроциты, тромбоциты, а также тромбоцитарно-моноцитарные и тромбоцитарно-нейтрофильные комплексы. Количество связанного Stx коррелирует с выраженностью почечного повреждения. Нормальные энтероциты не экспрессируют Gb3. Считается, что Stx перемещается через плотное соединение кишечного эпителия за счет связывания с Gb3, экспрессируемым на клетках Панета, которые располагаются в глубоких криптах тонкого кишечника. На клеточном уровне Stx связывается с Gb3, который локализован на клетках гломерулярного эндотелия, мезангиальных клетках, подоцитах, клетках канальцевого эпителия, также он

представлен и в других органах, особенно в большом количестве в нейронах и глиальных клетках головного мозга. После этого активная часть Stx, внедряясь в клетку, блокирует синтез белков, вызывая апоптоз клеток [1, 16].

В культуре клеток эндотелий микроциркуляторного русла более подвержен воздействию Stx в сравнении с более крупными сосудами. В результате Stx-опосредованные изменения эндотелиального фенотипа приводят к протромбогенной среде, о чем свидетельствуют более высокие медианные концентрации в плазме фрагментов протромбина, тканевого активатора плазминогена и D-димера у детей со STEC-ГУС. В гломерулярных сосудах, кроме того, экспрессия Gb3 и воздействие Stx возрастает в результате воздействия фактора некроза опухолей альфа (ФНОα) и других провоспалительных цитокинов, которые способны увеличить плотность рецепторов на поверхности клетки [16]. Токсин также активируют Р-селектин, который является молекулой адгезии и участвует в регуляции системы комплемента. Активация комплемента при STEC-ГУС рассматривается как механизм «второго удара», который усиливает повреждение эндотелия микроциркуляторного русла [4, 18, 19].

Еще одним патогенным фактором STEC является липополисахарид клеточной стенки бактерии (O157LPS), связанный в кровотоке с тромбоцитами, моноцитами и нейтрофилами. Связывание O157LPS с тромбоцитами приводит к активации и агрегации последних, а Stx присоединяется к активированным тромбоцитам и моноцитам [20].

Инфекционный энтероколит, предшествующий типичному ГУС, может быть вызван также *S.dysenteriae type 1* (SD1), так как Stx *E.coli* идентичен Stx SD1. *S.dysenteriae type 1* продуцирует кодируемый хромосомами токсин, почти идентичный Stx1/ Но, в отличие от STEC, сама бактерия SD1 обладает энтероинвазивными свойствами, что может привести к бактериемии и септическому шоку [7, 21]. ГУС развивается в 13% случаев шигеллеза, вызванного SD1, встречается в основном в странах Африки и Азии у детей до 5 лет, характеризуется тяжелым течением и в 36% случаев заканчивается летальным исходом [8, 21]. Кроме того, фаги Stx иногда можно обнаружить в других грамотрицательных бактериях, поэтому в литературе можно встретить единичные сообщения о других этиологических факторах ГУС (*Citrobacter, Salmonella, Clostridium difficile*) [7].

Серотип *E.coli O104:H4*, продуцирующей Stx, вызвавший вспышку типичного ГУС в Европе в 2011г., в дополнение к продукции Stx *E.coli O104:H4* обладает энтероаггрегативными свойствами, что может привести к более длительной колонизации кишечника и выделению токсина в сосудистое русло. Особая вирулентность данного

штамма объясняется комбинацией хромосомно интегрированного бактериофага, кодирующего Stx, и плазмидой *E.coli,* обеспечивающих прочную адгезию энтероагрегативных фимбрий к клеткам эпителия [22]. Исключительная вирулентность штамма *O104:H4* подтверждается неблагоприятными исходами вспышки по сравнению со всеми ранее описанными вспышками инфекции *E.coli O157:H7* и других энтерогеморрагических штаммов [11, 12, 23].

1.2.2 Атипичный ГУС

.

Атипичный ГУС – ультраредкое хроническое системное заболевание генетической природы с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит хроническая неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к комплемент-опосредованной ТМА [1, 5, 8, 18].

Система комплемента представляет собой сложную сеть из более чем 40 белков, которая составляет основную часть врожденной иммунной системы и способствует контролю адаптивного иммунного ответа. Комплемент активируется тремя разными путями (приложение Г5, рис.1). Общей точкой, на которой сходятся все три пути, является расщепление С3 компонента комплемента. Нарушения, лежащие в основе развития аГУС, касаются альтернативного пути активации.

В отличие от первых двух путей, активация которых начинается после связывания с иммунными комплексами или микроорганизмами, альтернативный путь находится в состоянии постоянной активации, исходный уровень которой низок (т.н. механизм «холостого хода»), что обеспечивается спонтанным гидролизом С3 компонента комплемента. Образующийся при этом фрагмент С3b может связываться как с патогенами, так и с собственными клетками организма. На чужеродной (например, бактериальной) поверхности С3b связывается с фактором В (CFB), в результате чего образуется С3-конвертаза (комплекс C3bBb). Последняя многократно усиливает расщепление С3 за счет формирования так называемой «петли амплификации». При присоединении к С3-конвертазе дополнительных фрагментов С3b образуется С5-конвертаза (C3bBb(C3b)) – энзиматический комплекс, расщепляющий С5-компонент комплемента. При расщеплении С5 образуется С5b фрагмент, запускающий сборку мембраноатакующего комплекса C5b9 (МАК), который вызывает лизис бактериальных клеток.

Поверхность клеток хозяина в норме защищена от локальной амплификации и депозиции C3b. Эту защиту обеспечивает жесткий контроль со стороны ряда регуляторных факторов комплемента, представленных как плазменными, так и мембраносвязанными белками, фиксированными на поверхности эндотелиальных клеток. Основными плазменными протеинами, регулирующими альтернативный путь активации комплемента, служат факторы H (CFH) и I (CFI), мембраносвязанными – мембранный кофакторный протеин (MCP) и тромбомодулин (THBD).

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

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

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

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

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

Предполагается, что имеющиеся у пациентов с аГУС мутации в генах, кодирующих регуляторные белки, приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента вследствие дефицита или, чаще, функциональных нарушений этих протеинов. В результате этого на поверхности клеток эндотелия усиливается образование МАК, вызывающее их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией атромботического фенотипа в протромботический и последующим образованием тромбов. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с мутациями CFH может вносить также активация комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности [1, 5, 8, 24, 25, 27].

Наряду с наиболее часто встречающимися мутациями белков-регуляторов, приводящих к нарушению их функции по контролю за активностью альтернативного пути комплемента (loss-of-function), описаны также мутации фактора В (CFB) и С3 компонента комплемента, обеспечивающие значительное нарастание активности (gain-of-function) за счет стабилизации С3-конвертазы и её резистентности к инактивации, соответственно, что вызывает избыточную активацию системы комплемента. Преимущественное поражение почек при аГУС, по-видимому, обусловлено особенной чувствительностью фенестрированного гломерулярного эндотелия к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента [1, 5, 18, 24, 25].

Молекулярная диагностика аГУС сложна и включает в настоящее время не менее 9 различных генов (CFH, CD46/MCP, CFI, C3, CFB, THBD, CFHR1-5 и DGKE), включает поиск гаплотипов с высоким риском (CFH-CFHR3 и MCPggaac) и определение количества копий вариации, гибридные гены и другие сложные геномные перестройки в геномной области CFH / CFHRs [24, 28].

аГУС ассоциируется с мутациями CFH у 20-30 % пациентов, MCP у ≈8-10% % и CFI у ≈6%. Мутации фактора В (CFB) встречаются в 104% случаев, в то время как мутации С3 фракции комплемента идентифицируется у 6-10% пациентов. Редкими являются мутации гена тромбомодулина (THBD) – 3-5%. Около 12% больных аГУС имеют мутации двух и более генов системы комплемента. Ген CFH существует в кластере генов (кластер регуляторов активации комплемента) вместе с пятью высоко-гомологичными генами, кодирующими белки, связанные с фактором Н (CFHR1–5) [27]. В настоящее время известно, что мутации, делеции и геномные перестройки распространены в этой области. Частота встречаемости генов, кодирующих белки CFHR1–5, составляет 3-10%. Более чем у 10% пациентов с аГУС, преимущественно у

детей, выявляют аутоантитела к CFH – основному регуляторному протеину альтернативного пути комплемента, наличие которых приводит к тем же последствиям, что и его мутации. «Антительный» аГУС склонен к частому рецидивированию. В 30-48% случаев аГУС сегодня не находит должного объяснения с позиций молекулярной генетики [29-32]. Однако данная группа пациентов демонстрирует аналогичную тяжесть заболевания с рецидивирующим характером течения, как и при аГУС, с генетически подтвержденной природой заболевания.

Мутации CFH, CFI, THBD и C3 преобладают у пациентов младше 1 года, в возрасте 1 года и старше помимо вышеописанных мутаций выявляются мутации MCP. Между 7 и 11 годами чаще определяются антитела к CFH [31].

Семейный или спорадический аГУС носит семейный характер (сибсы, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание) у ≈25% больных. Спорадические случаи аГУС имеют лучший прогноз, чем семейные формы. Неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Лишь половина носителей мутации в семье в течение жизни имеют манифестацию заболевания [29, 33].

В ряде случаев при молекулярно-генетическом тестировании выявляются мутации генов, не связанных с комплементом (диацилглицеринкиназа ε (DGKE), инвертированный формин-2 (INF2), плазминоген (PLG)) и мутации генов, приводящих к дефектному метаболизму кобаламина C (MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MCEE) [28].

В настоящее время установлено, что генетические аномалии комплемента, которые раньше рассматривали как основную причину развития аГУС, являются лишь фактором, предрасполагающим к возникновению ТМА. Для реализации этой предрасположенности требуются дополнительные факторы, которые могут оказать влияние на развитие или прогрессирование аГУС. Такими факторами, инициирующими дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц и потому называемыми комплемент-активирующими состояниями, служат инфекции дыхательных путей (18% случаев), желудочно-кишечного тракта (24%), беременность (7%), трансплантация органов (5%) и пр. [2, 17, 31, 32]. Однако почти у 1/3 пациентов с аГУС триггерные факторы идентифицировать не удается [34].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.3.1 Типичный ГУС

На долю STEC ежегодно приходится 2,8 миллиона острых заболеваний и 3890 случаев ГУС [7, 23, 28]. STEC-ГУС составляет до 90% случаев ГУС у детей и является самой частой причиной ОПП в детском возрасте. Чаще STEC-ГУС встречается у детей в возрасте 6 мес - 5 лет, хотя заболеваемость этой формой ТМА может отмечаться в любом возрасте. Заболеваемость в мире составляет 0,2 – 8:100000 населения (около 6,1:100000 среди детей до 6 лет). Среди взрослых заболеваемость составляет 0,5 на 100000/год [7, 9].

Заболеваемость типичным ГУС остается довольно стабильной с момента его обнаружения в 1980-х годах, лишь незначительно снизившись после 2000 года [10]. Заболеваемость STEC-ГУС в регионах значительно варьирует (в зависимости от числа сельского населения, особенностей водоснабжения и т.д.), достигая в эндемичных районах (Аргентине и Уругвае) 10-17 случаев на 100000/год младше 5 лет. В Европе и Северной Америке частота встречаемости заболевания в год составляет 0,6-1,1 случаев на 100000 детей <15-18 лет и 1,9-2,9 случая на 100000 детей <3-5 лет [7, 10].

Для STEC-ГУС характерны подъемы заболеваемости в период с июня по сентябрь и спорадические случаи. В России вспышки STEC-ГУС регистрировались в Московском, Поволжском регионах, Омске, Иваново, Оренбурге.

1.3.2 Атипичный ГУС

Атипичный ГУС составляет 5-10% от всех случаев ГУС у детей и в основном является следствием нарушения регуляции системы комплемента. В настоящее время известно о более 1000 пациентах с аГУС, у которых выявлены мутации генов, кодирующих белки комплемента [36].

По данным различных исследований заболеваемость аГУС в Европе составляет 0,23–1,9 случаев на 1000000/год, в Австралии - 0,44 случая на 1000000/год. Среди лиц ＜20 лет – 0,26-0,75 на 1000000 /год, а у взрослых - 0,42-1,9 случаев на 1000000/год [1, 9, 35, 36].

Распространенность аГУС колеблется от 2 до 10 на 1 000 000 человек. У лиц в возрасте ＜20 лет: от 2,21 до 9,4 на 1 000 000 человек. Среди пациентов до 4 лет распространенность заболевания составила 3 на 1 000 000 детского населения, у детей с 5 до 15 лет – 0,3 на 1 000 000 детского населения. Среди взрослых в Европе – 5,75 на 1000000 населения, а Австралии/Новой Зеландии – 2,4 на 1 000 000 населения. Самая большая референтная популяция пациентов с аГУС зарегистрирована в Европе: 16427365,

при этом распространенность заболевания составила 4,96 на 1 000 000 от общей численности населения [1, 9, 36, 37].

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

Среди детей одинаково болеют мальчики и девочки. В 60% случаев дебют аГУС развивается в детском возрасте. Кроме того, в возрасте до 6 мес. и с 6 мес. до 2 лет в равных случаях - 28% и 28%, соответственно. В возрасте 2-15 лет аГУС диагностируется у 44% детей. Инфекция является самым частым комплемент-активирующим состоянием в реализации заболевания. Вакцинации отводится 2 место среди причин, провоцирующих развитие аГУС (только у детей, имеющих генетический дефект) [35-37].

У взрослых среди болеющих преобладают лица женского пола, так как беременность является частым триггерным событием. Среди пациентов 20-40 лет аГУС диагностируется в 48%, 50-60 лет у ≈ 8% пациентов и >60 лет у ≈ 1% [1, 27, 30].

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

D59.3 - Гемолитико-уремический синдром

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

До настоящего времени вопросы классификации ГУС остаются предметом дискуссий. . Предлагаемые различные классификации либо не сфокусированы на основной патофизиологии, либо слишком сложны.

Следует отметить, что ряд авторов рекомендуют называть все формы ТМА, кроме ТТП, как ГУС, при этом выделяя: STEC-ГУС, пневмококк-ассоциированный ГУС, инфекционнообусловленный ГУС (грипп А, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барра, парвовирус В19, вирус ветряной оспы, вирус Коксаки, вирус гепатитов А, В и С, *Salmonella typhi, Bartonella*, лептоспироз, риккетсиоз, малярия, лихорадка Денге), атипичный ГУС, вторичный ГУС и ГУС, обусловленный дефектным метаболизмом кобаламина [38]. Другие исследователи предлагают выделять наследственную и приобретенную ТМА, которые могут иметь перекресты. Так, для развития наследственной ТМА могут потребоваться триггеры, а приобретенная ТМА

может иметь генетическую основу. Также рекомендуется классифицировать ТМА в зависимости от ответа на терапию [39].

Принимая во внимание, что патоморфологической основой любой формы ГУС является ТМА, в 2020 г. была предложена этиологическая ее классификация [24]:

1. **Первичные формы ТМА:**

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТР)

- ✓ врожденная
- ✓ приобретенная

ГУС:

- ✓ приобретенные формы: инфекционнообусловленные (STEC-ГУС, *Streptococcus pneumoniae, Shigella* и т.д.), анти CFH-ат (аГУС)
- ✓ наследственные формы: мутации генов комплемента (аГУС)

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

- ✓ аутоиммунными заболеваниями
- ✓ инфекциями
- ✓ беременностью
- ✓ трансплантацией солидных органов
- ✓ трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток
- ✓ метилмалоновой ацидемией
- ✓ злокачественными новообразованиями
- ✓ злокачественной гипертензией
- ✓ лекарствами (циклоспорин**, такролимус**, сиролимус, эверолимус**, гемцитабин**, метамицин С, бевацизумаб**, сунитиниб**, бортезомиб**, карфилзомиб**, адалимумаб**, клопидогрел**, симвастатин**, эстрогены, прогестогены, прогестогены в комбинации с эстрогенами (эстроген/прогестерон) и др.)

Традиционно аГУС также подразделяют на семейный и спорадический. В структуре аГУС на долю семейного (диагностируемого, по крайней мере, у 2 членов семьи) приходится, по разным данным, всего 10-20%, тогда как спорадический аГУС, при котором отсутствует семейный анамнез, встречается у 80-90% пациентов с этой патологией. Следует помнить, что отсутствие заболевания у родственников не исключает его наследственного характера, поскольку здоровые члены семьи пациента с аГУС могут оказаться носителями патогенных мутаций.

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

Типичный ГУС развивается в основном у детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет. При STEC-ГУС – в анамнезе имеются указания на течение или предшествующий эпизод инфекционного процесса в виде повышения температуры, наличия жидкого стула с примесью крови с последующим развитием слабости, снижения аппетита/отказа от еды, повторной рвоты, резкой бледности, иногда – с элементами кожных геморрагий, уменьшение объема мочи/отсутствие мочи, симптомы интоксикации, связанные с ОПП, отеки (периферические, полостные), иногда – макрогематурия.

аГУС может манифестировать в любом возрасте, начиная с неонатального периода. аГУС в 31% случаев начинается внезапно. Возможен дебют с неспецифических симптомов — слабости, утомляемости, общего недомогания, гриппоподобного синдрома. У взрослых пациентов в 20% случаев отмечается стертое начало с медленным прогрессированием. Однако у детей чаще дебют аГУС связан с комплемент-активирующим состоянием: диарейным продромом/гастроэнтеритом (23-28%), острым респираторным заболеванием (18%), вакцинацией (вакцины, содержащие живые аттенуированные вирусы, вакцины с иммуноадъювантами), травмой, хирургическим вмещательством и др. Дебют ТМА без диарейного продрома, пневмококковой инфекции очень настораживает в пользу развития аГУС. Также при аГУС возможно относительно постепенное развитие ТМА на фоне гастроэнтероколита (возможен гемоколит) со снижением почечных функций в течение нескольких дней, положительная семейная история, рецидивирующие эпизоды неврологических нарушений (очаговые симптомы, спутанность сознания, транзиторные ишемические атаки). В 30-50% случаев при развитии ОПП при аГУС не отмечается снижение диуреза, иногда может быть макрогематурия. В 17% случаев патологический процесс в почках характеризуется протеинурией, гематурией без развития признаков ОПП. У большинства пациентов с аГУС, ассоциированном с выработкой антител к CFH, имеются признаки поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в продроме заболевания. Следовательно, наличие симптомов поражения ЖКТ не может исключать аГУС.

1.6.1 Типичный ГУС

К факторам риска развития ГУС при STEC-инфекции относят возраст от 6 месяцев до 5 лет, женский пол, гемоколит, лихорадку, рвоту, лейкоцитоз, использование

антикислотных препаратов (ингибиторов протонного насоса, антогонистов Н2-рецепторов), антибиотиков (β-лактамные, фторхинолоны) и антиперистальтических препаратов в продромальный период. Адекватная парентеральная регидратация не предотвращает развития STEC-ГУС, но способствует более благоприятному течению болезни [2, 7, 8, 10, 13].

В течении STEC-ГУС выделяют продромальную фазу и период развернутой клинической картины. Продрома характеризуется диареей у 90-95% пациентов, рвотой – у 30-60%, абдоминальным синдромом. Через 1-2 дня в 70% случаев развивается гемоколит. Установлено, что у пациентов с гемоколитом в продроме STEC-ГУС отмечается большая продолжительность анурии и частое развитие неврологической симптоматики, более высокий уровень летальности [5, 23, 27].

STEC-ГУС манифестирует через 2-14 дней (в среднем на 6-й день) от начала диареи. Характерно ухудшение общего состояния ребенка, нарастание вялости, возникновение бледности и иктеричности кожи, пастозности век и голеней. Возможен геморрагический синдром, проявляющийся петехиальной сыпью, экхимозами, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями [6, 8, 10]. У 5–10% пациентов со STEC-ГУС дебют заболевания не связан с предшествующей диареей в анамнезе, что подчеркивает важность проведения микробиологического исследования у всех пациентов с ТМА независимо от истории болезни [27].

Для STEC-ГУС характерно быстрое развитие олигурии или анурии, возможно изменение цвета мочи за счет гематурии и/или гемоглобинурии. Олигоанурическое ОПП, требующее проведения ЗПТ, развивается примерно у 50-60% пациентов. Как правило, на фоне энтеральных потерь анурия диагностируется поздно. При отсутствии адекватного контроля регидратации возникает гипергидратация: периферические отеки, явления полисерозита, отек легких, объемзависимая артериальная гипертензия (АГ). Возможно прогрессирующее усугубление дыхательной недостаточности вплоть до возникновения потребности в респираторной поддержке [8].

В остром периоде STEC-ГУС в 72% случаев встречается АГ, связанная с гипергидратацией, отличающаяся упорным течением и плохим ответом на терапию. При восстановлении диуреза отмечается второй подъем артериального давления, связанный с повышенной выработкой ренина. Перегрузка объемом, электролитные нарушения, токсический миокардит при ОПП и кардиальная ТМА служат причиной сердечной недостаточности у части пациентов в остром периоде STEC-ГУС. Клинически нарушения гемодинамики проявляются тахикардией, приглушением сердечных тонов, увеличением

границ сердца, в ряде случаев – развитием сердечной недостаточности [40]. Острый инфаркт миокарда, хотя и реже, является еще одним потенциально опасным для жизни осложнением STEC-ГУС [41].

Поражение ЦНС развивается в 25% и проявляется психомоторным возбуждением или угнетением, фокальными или генерализованными судорогами, нарушениями сознания различной степени выраженности (делирий, сопор, кома; возможна корковая слепота, децеребрация с вовлечением ствола мозга, очаговая симптоматика – парезы и параличи) [42]. Коагулопатия потребления и АГ могут привести к геморрагическому инсульту [8, 10, 43].

Почки и мозг являются органами, наиболее уязвимыми для STEC-ГУС, но описаны поражения других органов, которые необходимо учитывать при оценке пациентов с данной патологией. Со стороны ЖКТ, как правило, отмечаются проявления энтероколита различной степени тяжести (от незначительного учащения и разжижения стула до профузной кровавой диареи с резкими болями в животе). В некоторых случаях развивается язвенный энтероколит с некрозом и перфорацией кишечной стенки, что обуславливает необходимость оперативного вмешательства. Возможно выявление гепатоспленомегалии. Острый панкреатит, цитолитический синдром (повышение печеночных трансфераз) встречаются у 20% пациентов со STEC-ГУС, но обычно не приводят к органной недостаточности. Тем не менее, около 3% пациентов страдают гипергликемией в острой фазе [44], а у выживших после STEC-ГУС значительно выше частота диабета, возможно, как следствие тромбоза сосудов, кровоснабжающих островки Лангерганса, что подтверждается серией вскрытий. Сахарный диабет может быть транзиторным, но частичная потеря количества островков Лангерганса может привести к повторному возникновению диабета после отдаленного периода [8, 45].

1.6.2 ***Атипичный ГУС***

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

Клиническая картина аГУС характеризуется значительным полиморфизмом симптомов. Однако основными проявлениями болезни являются тромбоцитопения, МАГА и ОПП, составляющие классическую триаду ТМА. Не исключается (в 20% случаев) стертое начало аГУС с медленным прогрессированием. При этом на протяжении нескольких недель или даже месяцев отмечаются слабо выраженная анемия,

транзиторная тромбоцитопения, и сохранная функция почек. Возможно также развитие «неполной» ТМА с отсутствием тромбоцитопении (13-40%) или, реже, МАГА (6%) [38]. В ряде случаев описано развитие только почечных признаков ТМА в отсутствие гематологических нарушений.

В большинстве случаев поражение почек манифестирует ОПП с наличием олиго/анурии или без нее. При сохраненном диурезе отмечается протеинурия, иногда массивная, вплоть до развития нефротического синдрома, особенно при постепенном развитии заболевания. Возможно появление гематурии. Следует отметить, что при аГУС ОПП может не быть первым проявлением болезни. Примерно 17% больных демонстрируют лишь умеренный мочевой синдром без нарушения функции почек. Заболевание может также дебютировать изолированной протеинурией с признаками начальной ХБП. Половина детей и большинство взрослых пациентов с аГУС нуждаются в проведении ЗПТ в момент госпитализации. Терминальная стадия ХБП у многих пациентов развивается независимо от характера манифестации болезни [33-35, 35, 37, 39]. АГ развивается у большинства пациентов независимо от возраста вследствие перегрузки объемом при наличии олиго/анурии и/или гиперренинемии из-за ишемии ткани почек, обусловленной ТМА.

Генерализованный характер ТМА при аГУС обусловливает развитие экстраренальных признаков болезни, связанных с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, лёгких, ЖКТ, органа зрения. Внепочечные проявления заболевания наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти две трети имеют больше одного экстраренального признака [1, 8, 33-35]. В некоторых случаях сложно отличить первичное поражение органов вследствие ТМА и вторичные осложнения (артериальная гипертензия/перегрузка жидкостью/электролитные расстройства).

У большинства пациентов имеется выраженный отечный синдром, основными проявлениями которого служат массивные периферические отеки вплоть до анасарки и выпот в полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит). Причиной отеков является резко повышенная сосудистая проницаемость, индуцированная C3a и C5a компонентами комплемента через освобождение больших количеств гистамина.

Почти у половины пациентов развивается поражение ЦНС разной степени выраженности (сонливость, раздражительность, судороги, нарушения зрения, гемипарез или гемиплегия, ступор, кома). В ряде случаев возможно развитие отека головного мозга, обусловленное повышенной сосудистой проницаемостью [1, 8, 24].

У 40% пациентов развивается ТМА миокарда, основным проявлением которой может быть дилатационная кардиомиопатия с признаками постепенно нарастающей или острой сердечной недостаточности. Небольшое число (около 3%) пациентов с интрамиокардиальной ТМА демонстрирует развитие острого инфаркт миокарда, который может стать причиной внезапной смерти [46, 47].

Легочная ТМА может стать причиной развития геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Нарастающая вследствие этих причин дыхательная недостаточность в ряде случаев требует применения искусственной вентиляции легких. Достаточно часто у пациентов с аГУС развиваются двусторонние инфильтраты в легких, что затрудняет верификацию диагноза и требует дифференциальной диагностики с васкулитами и инфекционной патологией [8, 35, 46, 47].

Поражение ЖКТ встречается приблизительно у 30% больных аГУС. Наиболее часто наблюдается поражение кишечника, проявляющееся диареей, тошнотой и рвотой, хотя возможно развитие абдоминального болевого синдрома. Нередко отмечается развитие острого панкреатита с характерными клиническими признаками вплоть до панкреонекроза. Описано острое развитие сахарного диабета. Реже наблюдаются ишемические некрозы печени [8, 35, 47].

Также, в ряде случаев, диагностируется поражение органа зрения в виде пурчероподобной ретинопатии, проявляющейся преимущественного билатеральным повреждением органа зрения с отеком диска зрительного нерва, интраретинальными кровоизлияниями, мягкими ватообразными экссудатами, макулярным отеком. В настоящее время наиболее принятой теорией является микроэмболизация сосудистой сети сетчатки, приводящая к прекапиллярной окклюзии артериол и микрососудистому инфаркту слоя нервных волокон [49].

Редким проявлением аГУС является поражение кожи с развитием обширных некротических очагов [50]. Встречается также дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног [51].

Примерно у 6% пациентов отмечается полиорганная недостаточность, связанная с диффузной ТМА с поражением ЦНС, ишемией миокарда, легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью, панкреатитом, печеночным цитолитическим синдромом, желудочно-кишечным кровотечением [8, 47]. Экстраренальные проявления ТМА возникают как в острой фазе, так и после нее (спустя годы) в результате хронического нарушения функции комплемента и при сочетании с факторами повреждения клеток эндотелия (лекарства, гипертензия, облучение и др.). При этом надо помнить, что тяжелые

экстраренальные проявления могут возникнуть при отсутствии явного рецидива заболевания и отклонений гематологических показателей, так как аГУС – хроническое заболевание, течение которого продолжается, даже если состояние пациента кажется стабильным.

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

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

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

Критерии диагностики типичного гемолитико-уретического синдрома (STEC-ГУС):

При развитии симптомов ТМА на фоне симптомов со стороны ЖКТ (диарея и/или тошнота/рвота и/или боли в животе и/или гастроэнтерит) необходимо исключить STEC-ГУС. Он устанавливается на основании характерной клинической картины с диарейным продромом и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие ТМА. Диагностика ТМА основана на наличии МАГА и тромбоцитопении в сочетании с признаками поражения почек и/или экстраренальными проявлениями [1, 4, 18, 25, 27, 28].

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

Тромбоцитопению диагностируют при количестве тромбоцитов <150 000/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

мазках периферической крови можно обнаружить гигантские тромбоциты, при трепанобиопсии костного мозга – нормальное количество мегакариоцитов.

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

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

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

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

ПЦР-анализ первичных фекальных культур является наиболее чувствительным и специфическим исследованием для скрининга организмов, продуцирующих токсины Отрицательный результат скрининга при подозрении на STEC-ГУС достоверен, если анализ собран до начала антибактериальной терапии. В случаях проведения антибактериальной терапии частота выделения из стула ДНК EHEC методом ПЦР существенно выше только в первые 6 дней диареи. Таким образом, определение шига-токсина в кале/ректальном мазке методом ПЦР в более поздние сроки представляется нецелесообразным.

Перспективным является внедрение в рутинную практику выявление и идентификация генов вирулентности ЕНЕС (*rfb*$_{O157}$ – липополисахорид О157, *eae* – фактор адгезии интимин, *stx1,2* – шига-токсин типа 1,2) с помощью мультиплексной ПЦР.

Присутствие сывороточных антител IgM против специфического липополисахарида *E.coli* служит важным доказательством недавно перенесенной инфекции STEC (метод ELISA, анализа пассивной гемагглютинации) [38].

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

Критерии, позволяющие заподозрить/установить диагноз STEC-ГУС:

1. Отсутствие семейного анамнеза
2. Возраст дебюта ГУС: 6 мес-5 лет
3. Развитие ГУС на фоне кишечной инфекции (признаки поражения ЖКТ, диарея, гемоколит)
4. Развитие ГУС во время вспышки инфекции STEC
5. МАГА: снижение гемоглобина, шизоцитоз >1%, ретикулоцитоз, проба Кумбса отрицательная, повышение ЛДГ, снижение концентрации гаптоглобина
6. Потребление тромбоцитов: тромбоциты <150 000/мм^2 или число тромбоцитов уменьшено >25%, не выходя за границы нормы
7. Органная дисфункция: поражение почек, сердечно-сосудистой системы, легких, ЖКТ, органа зрения и др.
8. Положительный результат посева кала или наличие *Escherichia coli* / Shigella dysenteriae type1 в культуре фекалий методом ПЦР
9. Активность ADAMTS13>10%
10. Нормальный результат тандемной масс-спектрометрии
11. Безрецидивное течение!!!

Критерии диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома:

До настоящего времени специфические диагностические маркеры аГУС отсутствуют. Диагноз «аГУС» — это диагноз исключения. Он устанавливается на основании совокупности данных: анамнеза, наличия/отсутствия триггерного события, характерной триады ТМА и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие формы ТМА. Течение аГУС часто ассоциируется **с**очетанием ОПП с экстраренальными проявлениями. Клиническая настороженность в отношении

аГУС необходима при наличии симптомокомплекса гастроэнтероколита у детей в возрасте <6мес., указаний на ранее необъяснимую анемию, стертое начало или относительно постепенное начало со снижением почечной функции в течение нескольких дней, волнообразное течения с повторными падениями уровня гемоглобина и тромбоцитов, подозрения на ранее перенесенный ГУС, семейных случаев ГУС в различное время.

В случае развития ТМА диагноз аГУС можно верифицировать, только исключив другие формы первичных и вторичных ТМА: STEC-ГУС, ТТП, пневмококк-ассоциированный ГУС и ГУС, обусловленный дефектным метаболизмом кобаламина на фоне метилмалоновой ацидемии.

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

Для исключения ТТП всем больным с ТМА необходимо определение активности металлопротеазы ADAMTS13. Исследование активности ADAMTS13 следует выполнять до начала плазмотерапии. Активность ADAMTS13 в норме составляет 80-110%. Снижение её до ≤10% свидетельствует в пользу ТТП, что требует в последующем в крови анти-ADAMTS13-антител для верификации генетической или аутоиммунной формы заболевания для выбора тактики лечения. У пациентов с аГУС активность ADAMTS13 может быть снижена, однако её показатель всегда превышает 10%. Снижение активности ADAMTS13, помимо аГУС, может наблюдаться при системных заболеваниях (катастрофический АФС, СКВ), сепсисе, ДВС-синдроме. В случаях невозможности немедленного исследования активности ADAMTS13 у пациента с ТМА и крайней тяжестью состояния, обусловливающей угрозу жизни или высокий риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, следует использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина сыворотки >150-200 мкмоль/л (1,7-2,3мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов >30 000/1 мкл практически исключают диагноз ТТП. Поскольку выраженность тромбоцитопении прямо коррелирует с показателем активности ADAMTS13, в последнее время появились сведения о том, что при стабильной умеренной тромбоцитопении не ниже 70 000/1 мкл активность металлопротеазы можно не определять [28, 38].

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

ГУС, ассоциированный с *Streptococcus pneumoniae* (pnГУС), наиболее часто встречается у детей младше 2 лет и составляет около 5% всех случаев ГУС в педиатрической практике. На фоне инвазивной пневмококковой инфекции ГУС развивается в 0,4-0,6% случаев. Несмотря на то, что вакцинация от пневмококковой инфекции изменила «микробный пейзаж», но pnГУС не стал еще более редким. В 72% случаев pnГУС развивается на фоне пневмонии и/или эмпиемы плевры, в 23% - менингита и в 5% - пневмококкового сепсиса [53]. Ранее считалось, что основную роль в патогенезе pnГУС играет антиген Томсена—Фриденрейха (TF-антиген), локализованный на поверхности эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиалиальных клеток и клеток клубочков и покрытый сиаловыми кислотами. Предполагалось, что нейраминидаза А пневмококка разрушает N-ацетил-нейраминовую кислоту поверхности клеток, обнажая TF-антиген, который атакуют циркулирующие IgM, обуславливая гемолиз, повреждение эндотелиальных клеток и агрегацию тромбоцитов [8]. Однако, в настоящее время доказано, что pnHUS может быть связан с потреблением комплемента на ранней стадии заболевания через альтернативный путь его активации. При десиалировании фактор CFH не может связываться с С3-конвертазой на поверхности клетки, что приводит к активному образованию МАК [54]. Пневмококки эффективно связывают PLG человека через поверхностные белки бактерий Tuf и PspC. При активации плазмина на бактериальной поверхности активная протеаза повреждает эндотелиальнык клетки, вызывает ретракцию эндотелия и обнажение матрикса, нарушая местный гомеостаз и способствуя развитию тромбогенного состояния.

Таким образом, связь между десиалированием мембраны и нерегулируемой активацией комплемента возможна без взаимодействия TF-антигена и анти-TF антител [53, 54]. Отсутствие агглютинации эритроцитов при 37°С также свидетельствует против роли анти-TF антител. Кроме того, установлено, что связывание антител к TF значимо выше при температуре ниже 4°С и незначительно при 37°С, что еще раз подтверждает несостоятельность ранее представленной патогенетической модели заболевания в естественных условиях [54]. Развивается pnГУС 3-13 день течения инвазивной пневмококковой инфекции. Диагностическими особенностями pnГУС являются: развитие ОПП, тромбоцитопении и МАГА с положительной прямой пробой Кумбса (60-90%) при отсутствии лабораторных доказательств ДВС-синдрома [1, 8, 28, 38, 55]. Для пациентов с pnГУС характерным является: длительная олигурия, развитие ОПП у всех пациентов с потребностью в ЗПТ в 40-80% случаев, а также наличие экстраренальных проявлений (молниеносная пурпура, панкреатит, холецистит, тромбозы, кардиопатия, глухота) [1, 35].

ГУС, ассоциированный с дефектным метаболизмом кобаламина (дефект cblC-ГУС) - моногенное аутосомно-рецессивное заболевание. Известно 37 случаев дефект cblC-ГУС, причем 17 из них с началом >1 года. Данная форма – редкий случай ТМА в детском возрасте, причиной которой является генетическое орфанное заболевание – метилмалоновая ацидемия. Дебют заболевания в 5% случаев у детей ≤1 года, в 25% - старше 1 года. Выделяют 2 формы заболевания: с ранним (<1 год) и поздним началом (1 год) [38, 57]. Особенностями течения cblC-ГУС у детей с ранним началом являются: трудности вскармливания (рвота, срыгивания, отказ от еды), развитие гипотрофии, поражение ЦНС (мышечная гипотония, летаргия, задержка развития, судороги, микроцефалия/гидроцефалия), нарушение зрения (пигментная ретинопатия/нистагм), тяжелая артериальная гипертензия. Летальный исход практически запрограммирован у 100% детей без лечения. При поздней манифестации cblC-ГУС характерно развитие легочной гипертензии (40%), поражение ЦНС (когнитивные нарушения, атаксия, судороги, миелопатия) и тяжелая гипертензия [1, 58].

Диагностика cblC-ГУС основывается на выявлении МАГА, макроцитоза, ретикулоцитоза <3‰, тромбоцитопении с/без лейкопенией и нейтропенией, протеинурии с/без нефротического синдрома, гематурии, ОПП, прогрессирующей ХБП, тяжелого метаболического ацидоза с положительным анионным интервалом, гипергомоцистинемии, повышение уровня метилмалоновой кислоты в крови/моче (газовая хроматография), повышение уровня метилмалонилкарнитина и пропионилкарнитина (тандемная масс-спектрометрия) в крови, генетических аномалий в генах MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MCEE [1, 59].

Исключение STEC-ГУС, ТТП, рнГУС и cblC-ГУС у пациента с не вызывающей сомнений ТМА позволяет диагностировать аГУС. Кроме того, необходимо помнить, что в 20% случаев диагностируются неполные формы аГУС в виде диады симптомов вместо триады: сочетание МАГА с ОПП или тромбоцитопении с ОПП. Также и экстраренальные проявления аГУС могут отмечаться без лабораторных признаков ТМА у пациентов с уже установленным диагнозом [60].

Критерии, позволяющие заподозрить аГУС:

1. Возраст <6 мес. / >5 лет Отсутствие семейного анамнеза
2. У младенца <6 мес. негативный тест на присутствие метилмалоновой кислоты в моче, нормальный уровень метилмалонилкарнитина и пропионилкарнитина в крови по данным тандемной масс-спектрометрии (нормальный результат тандемной масс-спектрометрии

3. Дебют ТМА без диарейного продрома, пневмококковой инфекции
4. Относительно постепенное начало на фоне гастроэнтероколита (возможен гемоколит) со снижением почечной функции в течение нескольких дней
5. Возможна положительная семейная история
6. Симптомы сильной усталости, задержка развития.
7. Эпизоды неврологических нарушений (очаговые симптомы, спутанность сознания и др.) при активности ADAMTS13 >10%
8. Признаки/симптомы заболеваний других органов (инфаркт миокарда, кардиомиопатия, боли в груди, одышка, дыхательная недостаточность, панкреатит, гепатит, колит и др.)
9. Ранее имевшиеся эпизоды ТМА/ГУС
10. МАГА: снижение гемоглобина, шизоцитоз >1%, ретикулоцитоз, проба Кумбса отрицательная, повышение ЛДГ, снижение концентрации гаптоглобина
11. Потребление тромбоцитов: тромбоциты <150 000/мм^2 или число тромбоцитов уменьшено >25% от исходного, не выходя за границы нормы
12. Органная дисфункция: поражение почек, сердечно-сосудистой системы, легких, желудочно-кишечного тракта, орган зрения и др.
13. Развитие нефротического синдрома при отсутствии ОПП на фоне ТМА
14. ОПП без снижения диуреза
15. При диарейном продроме отрицательный результат *Escherichia coli / Shigella dysenteriae type1* в культуре фекалий методом ПЦР
16. Активность ADAMTS13>10%
17. ТМА с развитием ОПП и экстраренальных проявлений при условии, что последние не связаны с объемной перегрузкой
18. Отсутствие обратного развития ТМА на фоне плазмотерапии
19. Отсутствие признаков СКВ, АФС, эндотелиотоксичности лекарств

Критерии, подтверждающие диагноз аГУС:

1. Отягощенный семейный анамнез: случаи аГУС в семье
2. Развитие ТМА после вакцинации, ОРЗ, травмы и без триггерного события
3. Развитие ТМА у пациентов при диарейном продроме с отрицательным результатом *Escherichia coli / Shigella dysenteriae type1* в культуре фекалий методом ПЦР (исследование проводится до назначения антибиотиков)

4. Повторные эпизоды гемолиза и потребления тромбоцитов в период манифестации заболевания
5. Появление экстраренальных симптомов при разрешающейся ТМА
6. Рецидивы, разделенные периодами ремиссии и прогрессированием до ХБП 5 ст.
7. Патогенные мутации генов, кодирующих белки комплемента, описанные при аГУС
8. Положительный клинико-лабораторный эффект комплемент-блокирующей терапии (экулизумаб)

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

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** при осмотре пациентов с подозрением на типичный/атипичный ГУС обратить внимание на следующие жалобы **(УУР С, УДД 5)**:
  - Слабость, вялость, быстрая утомляемость, отсутствие аппетита, головокружение
  - Тошнота, рвота, боли в животе, частый жидкий стул
  - Периферические отеки, уменьшение объема отделяемой мочи, изменение цвета мочи
  - Одышка
  - Геморрагические высыпания на коже
  - Головные боли, спутанность сознания, судороги
  - Нарушение зрения разной степени выраженности

• **Рекомендуется** при сборе анамнеза у пациентов с подозрением на типичный/атипичный ГУС обратить внимание на следующую информацию **(УУР С, УДД 5):**

- Случаи ТМА в семье
- Ранее имевшиеся эпизоды ТМА

− Развитие ТМА после ОКИ (*E.coli, S, dysenteriae 1 muna*), пневмококковой инфекции, вакцинации, ОРЗ, ОРВИ с кишечным синдромом, травмы и без триггерного события

2.2 Физикальное обследование

Наряду со стандартным физикальным осмотром пациентам следует оценить состояние водного баланса организма, измерять артериальное давление, контролировать состояние дыхательной и сердечной функции. Провести визуальную оценку мочи (при ее наличии) на предмет макрогематурии.

Комментарии: основной целью осмотра является обнаружение признаков поражения почек и экстраренальных проявлений.

УУР С, УДД 5

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Обследование пациентов с признаками ТМА:

- Рекомендуется всем пациентам Исследование уровня буферных веществ в крови, водородных ионов (pH) крови с целью диагностики нарушений кислотно-основного состояния крови, контроля в динамике, в т.ч. лечения [Луара Ш. Гемолитико-уремический синдром. В кн: Детская нефрология. Практическое руководство. Под ред. Э.Лойманна, А.Н.Цыгина и А.А.Саркисяна.- М.:Литтерра, 2010.-400 с., Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1035–50, Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/, Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017 Mar;91(3):539-551].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: . *Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией. Декомпенсированный метаболический ацидоз является показанием для старта ЗПТ, независимо от уровня азотемии. Выявление тяжелого метаболического*

ацидоза с положительным анионным интервалом может позволить заподозрить cblC-ГУС.

- Рекомендуется всем пациентам проведение Общего (клинического) анализа крови развернутого с исследованием фрагментированных эритроцитов по мазку крови, подсчетом ретикулоцитов с целью диагностики, контроля в динамике, в т.ч. лечения, в остром периоде любой формы ТМА, а также при рецидиве аГУС [Луара Ш. Гемолитико-уремический синдром. В кн: Детская нефрология. Практическое руководство. Под ред. Э.Лойманна, А.Н.Цыгина и А.А.Саркисяна.- М.:Литтерра, 2010.-400 с., Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1035–50, Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/, Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. Arch Dis Child. 2018 Mar;103(3):285-291]

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией. У пациентов с ГУС определяется снижение гемоглобина, ретикулоцитоз, шизоцитоз ≥1%. При STEC-ГУС выявляется – лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ.*

Международный Совет по Стандартизации в Гематологии (ICSH) разработал рекомендации по идентификации шизоцитов. Фрагментированные эритроциты в мазке крови – это фрагменты эритроцитов в виде полумесяца, шляпы наполеона, шлема (каски), треугольника, с двумя-тремя острыми выступами и маленького неправильной формы фрагмента, имеющего линию разлома. Было также предложено шизоцитами считать микросфероциты при наличии в мазке крови шизоцитов другой формы [52].

*Обязательным является оптический контроль тромбоцитов (по Фонио), так как при подсчете гематологическим анализатором распавшиеся эритроциты идентифицируются как тромбоциты. При несоответствии уровня тромбоцитопении тяжести ТМА следует исключить лекарственно-индуцированную тромбоцитопению (препараты вальпроевой кислоты, цефоперазон с ингибитором бета-лактамаз (Цефоперазон+сульбактам**, гидрохлоротиазид** и др.).*

- Рекомендуется всем пациентам однократно для установления природы гемолиза Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) [Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI,

Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/]

(УУР С; УДД 5)

Комментарий:*Для STEC-ГУС, аГУС, ТТП, cblC-ГУС, вторичных форм ТМА характерна Кумбс-негативная анемия, при рпГУС – проба Кумбса положительная у 60-90% пациентов.*

- Рекомендуется всем пациентам при поступлении, в случае коррекции анемии эритроцитарной взвесью и необходимостью хирургического вмешательства Определение групповой и резус-принадлежности [Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, Cho H, Kim JS, Kim YO, Koo JR, Park Y, Park YS, Shin JI, Yoo KH, Oh D. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2016 Oct;31(10):1516-28].

(УУР С; УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (Исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня мочевины в крови, Исследование уровня мочевой кислоты в крови, Определение активности лактатдегидрогеназы в крови, Исследование уровня общего белка в крови, Исследование уровня альбумина в крови, Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности щелочной фосфатазы в крови, Определение активности лактатдегидрогеназы в крови, Исследование уровня натрия в крови, Исследование уровня калия в крови, Исследование уровня общего кальция в крови, Исследование уровня неорганического фосфора в крови, Исследование уровня хлоридов в крови, Исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение активности амилазы в крови), определение активности липазы в сыворотке крови, уровня ферритина в крови, Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, креатинфосфокиназы и КФК-МВ (Определение активности креатинкиназы в крови, Исследование уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови)) с целью диагностики и контроля в динамике, в т.ч., в процессе лечения [Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J,

Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/, Fox LC, Cohney SJ, Kausman JY, Shortt J, Hughes PD, Wood EM, Isbel NM, de Malmanche T, Durkan A, Hissaria P, Blombery P, Barbour TD. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. Nephrology (Carlton). 2018 Jun;23(6):507-517, Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschênes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Apr;8(4):554-62, Mallett A, Hughes P, Szer J, Tuckfield A, Van Eps C, Cambell SB, Hawley C, Burke J, Kausman J, Hewitt I, Parnham A, Ford S, Isbel N. Atypical haemolytic uraemic syndrome treated with the complement inhibitor eculizumab: the experience of the Australian compassionate access cohort. Intern Med J. 2015 Oct;45(10):1054-65, Shimizu M, Inoue N, Kuroda M, Irabu H, Takakura M, Kaneda H, Sugimoto N, Ohta K, Yachie A. Serum ferritin as an indicator of the development of encephalopathy in enterohemorrhagic Escherichia coli-induced hemolytic uremic syndrome. Clin Exp Nephrol. 2017 Dec;21(6):1083-1087, Basak R, Wang X, Keane C, Woroniecki R. Atypical presentation of atypical haemolytic uraemic syndrome. BMJ Case Rep. 2018 Feb 11;2018:bcr2017222560, Kamioka I, Yoshiya K, Satomura K, Kaito H, Fujita T, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M; Japanese Society for Pediatric Nephrology. Risk factors for developing severe clinical course in HUS patients: a national survey in Japan. Pediatr Int. 2008 Aug;50(4):441-6, Manrique-Caballero CL, Peerapornratana S, Formeck C, Del Rio-Pertuz G, Gomez Danies H, Kellum JA. Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Critically Ill. Crit Care Clin. 2020 Apr;36(2):333-356, https://emedicine.medscape.com/, Zervou S, Whittington HJ, Russell AJ, Lygate CA. Augmentation of Creatine in the Heart. Mini Rev Med Chem. 2016;16(1):19-28].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *проводятся всем пациентам с целью диагностики, контроля в динамике, в т.ч. лечения, в острый период заболевания и в период обострения аГУС. Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией.*

При развитии ОПП повышается уровень мочевины и креатинина, возможны электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия). Показанием для инициации ЗПТ является гиперкалиемия >7,5 ммоль/л, независимо от уровня азотемии. Уровень общего белка и альбумина могут быть несколько снижены. Повышение мочевой кислоты может быть у пациентов с ОПП из-за

сниженной ее экскреции. Гиперурикемия также может сопровождать неопластические заболевания кроветворной и лимфатической системы, что требует у ряда пациентов с анемией и тромбоцитопенией проведения трепанобиопсии костного мозга. Гипербилирубинемия как маркер гемолиза не всегда диагностируется у пациентов с ТМА. Возможно повышение трнасаминаз.

Маркерами гемолиза также может быть повышение сывороточного железа, ферритина. Однако при гиперферритинемия (≥500 мкг/л) в сочетании с гепатоспленомегалией, цитопенией крови ≥2 из 3 линий гемопоэза, гипертриглицеридемией и/или гипофибриногенемией необходимо проведение трепанобиопсии костного мозга для исключения гемофагоцитарного синдрома.

У пациентов с ТМА всегда повышена активность ЛДГ. Динамика активности ЛДГ в крови позволяет ориентировочно оценивать уровень активности гемолиза. В норме в сыворотке крови все фракции фермента определяются с небольшой активностью в составе суммарного показателя – общей ЛДГ.

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

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

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

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

- Рекомендовано пациентам с подозрением на аГУС провести Исследование уровня С3 фракции комплемента, Исследование уровня С4 фракции комплемента С3 и С4 компоненты комплемента для исключения аГУС с диагностической целью в острый период заболевания [Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/, Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, Cho H, Kim JS, Kim YO, Koo JR, Park Y, Park YS, Shin JI, Yoo KH, Oh D. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2016 Oct;31(10):1516-28].

(УУР С; УДД 5)

Комментарии: *У 60-80% пациентов с аГУС сывороточный С3 в норме, а у 87% - концентрация CFH. Нормальный показатель С3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу этого диагноза [33, 34, 38, 61]. У больных со STEC-ГУС может наблюдаться снижение уровня С4 в начале заболевания, с нормализацией после 10 дней, что указывает на активацию классического и/или лектинового путей, в которых происходит потребление С4.*

- Рекомендуется всем пациентам с ТМА при признаках гемолиза в начальном периоде заболевания, при длительной анемии, подозрении рецидива аГУС, изолированном повышении ЛДГ в отсутствии других признаков гемолиза, анемии Исследование уровня гаптоглобина крови[Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/]

(УУР С; УДД 5)

Комментарий:. *Снижение уровня гаптоглобина при ТМА указывает на его избыточное потребление и является признаком усиленного гемолиза, причем именно внутрисосудистого, так как гемолиз вне кровяного русла понижением гаптоглобина не*

сопровождается. Гаптоглобин снижается при гемолизе раньше, чем повышается ЛДГ, являясь тем самым ранним маркером гемолиза. При нефротическом синдроме у пациентов без признаков гемолиза также может снижаться гаптоглобин из-за его потерь с мочой.

- Рекомендуется пациентам, имеющим признаки сепсиса, развития синдрома системной воспалительной реакции, синдрома полиорганной недостаточности; при симптомах тяжелых инфекционных, гнойно-воспалительных процессов различной локализации; при подозрении на развитие генерализованной бактериальной инфекции; при подозрении на развитие инфекционных осложнений у пациентов в условиях хирургических и реанимационных отделений; при подозрении на присоединение вторичной бактериальной инфекции у пациентов с вирусными инфекциями, аллергическими, аутоиммунными заболеваниями; после обширных хирургических вмешательств, остром отторжении трансплантата, при хронической сердечной недостаточности; при назначении и мониторировании специфической антибактериальной терапии проведение исследования уровня прокальцитонина в крови[Erickson YO, Samia NI, Bedell B, Friedman KD, Atkinson BS, Raife TJ. Elevated procalcitonin and C-reactive protein as potential biomarkers of sepsis in a subpopulation of thrombotic microangiopathy patients. J Clin Apher. 2009;24(4):150-4, https://emedicine.medscape.com/, Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? Crit Care Clin. 2020 Jan;36(1):23-40].

(УУР В; УДД 4)

Комментарий: *Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией.*

- Рекомендуется всем пациентам с целью диагностики, контроля в динамике, в т.ч. лечения, в острый период при наличии геморрагического синдрома, планировании оперативных вмешательств, при использовании антикоагулянтов и применении плазмотерапии исследование Коагулограммы (гемостазиограммы): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, исследование уровня фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, международного нормализованного отношения, антитромбиновой активности, антиХа-активности, протромбиновой активности, Д-димера) [Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/, Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, Cho H, Kim JS, Kim YO, Koo JR, Park Y, Park YS, Shin JI, Yoo KH, Oh D. Clinical Practice Guidelines for the

Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2016 Oct;31(10):1516-28].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией. Необходимо проведение дифференциальной диагностики с ДВС. Снижение продуктов деградации фибрина, антитромбина III при нормальном гаптоглобине подтверждают ДВС. Однако дифдиагностика не всегда возможна, так как ГУС тоже может осложниться ДВС.*

- Рекомендуется всем пациентам в качестве скрининга гемостаза в предоперационном периоде, перед инвазивными процедурами; для динамического контроля гемостаза при кровопотере и критических состояниях; для контроля гемостатической, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии проведение тромбоэластографии [Harahsheh Y, Ho KM. Thromboelastometry and thromboelastography failed to detect hypercoagulability in thrombotic microangiopathy. Anaesth Intensive Care. 2016 Jul;44(4):520-1].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *В некоторых случаях частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией*.

- Рекомендуется пациентам с признаками ишемии миокарда Исследование уровня тропонинов I, T в крови (Тропонин-I) с диагностической целью [41,46].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *В большинстве случаев острый инфаркт миокарда у пациентов с аГУС развивается в отсутствие окклюзивного поражения коронарных артерий [41, 46]. Для постановки диагноза острого инфаркта миокарда необходимо подтверждение наличия острого повреждения миокарда (характерная динамика уровня тропонина-I с ростом и/или падением, результат выходит за верхнюю границу нормы хотя бы в одном измерении) в сочетании с доказательством ишемии миокарда (ЭКГ, ЭхоКГ). Однако повышение уровня тропонина-I не является специфичным только для острой ишемии миокарда с развитием инфаркта миокарда. Тропонин-I может повышаться у пациентов с застойной сердечной и почечной недостаточностью, кардиомиопатией. что подчеркивает важность серийного тестирования тропонина и оценки результатов обследования в соответствующем клиническом контексте.*

• Рекомендуется однократное определение активности металлопротеиназы ADAMTS13 в плазме крови в острый период заболевания пациентам с ТМА для диагностики/исключения ТТП. [28, 38]

(УУР В--; УДД 1-)

Комментарий: *Активность металлопотеазы оценивается до плазмотерапии. Значения активности ADAMTS13>10% исключает ТТП [38, 60, 63]. При STEC-ГУС/аГУС активность металлопротеазы может быть как снижена, но выше 10%, так и быть в пределах референсного диапазона. Выраженность тромбоцитопении прямо коррелирует с показателем активности ADAMTS13, поэтому при стабильной тромбоцитопении не ниже 70 000/1 мкл активность металлопротеазы можно не определять [28, 38]*.

• Рекомендовано определение антител к CFH в сыворотке крови всем пациентам с подозрением на аГУС АнтиCFH-антитела с целью диагностики «аутоиммунной» формы заболевания*[35, 38, 62, Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40]*.

(УУР В ; УДД 2 -)

Комментарий: *Своевременное выявление антиCFH-антител имеет важное значение для выбора тактики лечения, поскольку их высокий титр требует в дополнение к комплемент-блокирующей терапии назначение иммуносупрессантов. При подтверждении антительной формы аГУС, требуется ежеквартальный контроль антиCFH-антител на фоне лечения в последующем до нормализации их уровня*.

• Рекомендуется пациентам с ТМА при пневмонии /менингите/сепсисе для исключения/подтверждения рпГУС - Микробиологический посев крови на стерильность [38, 60].

(УУР С; УДД 5)

• Рекомендуется Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы пациентам с ТМА на фоне бактериальной инфекции с поражением лёгких/развитием менингита, сепсиса для исключения/подтверждения рпГУС [Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017 Mar;91(3):539-551,

Thomsen-Friedenreich antigen activation as a predictor for clinical outcome of pediatric patients with invasive pneumococcal disease, 38, 60].

- Рекомендуется пациентам с ТМА при пневмонии /менингите/сепсисе для исключения/подтверждения рпГУС – Молекулярно-генетический анализ (ПЦР) [38, 60].

(УУР С; УДД 5)

- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследование методом ПЦР пациентам с ТМА на фоне бактериальной инфекции с поражением лёгких/развитием менингита, сепсиса для исключения/подтверждения рпГУС [38, 60].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *молекулярно-генетическое исследование (ПЦР) необходимо для подтверждения диагноза при выделении пневмококков из стерильных жидкостей организма (кровь, плевральный экссудат, спинномозговая жидкость) — при диагностике инвазивных пневмококковых инфекций для подтверждения диагноза рпГУС*

- Рекомендуется проведение реакции латекс-агглютинации пациентам с ТМА на фоне бактериальной инфекции с поражением лёгких/развитием менингита, сепсиса для исключения/подтверждения рпГУС [38, 53].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: реакция латекс-агглютинация является методом экспресс-диагностики антигенов пневмококков в крови и ликворе при подозрении на инвазивные формы пневмококковой инфекции для исключения рпГУС.

- Рекомендуется детям школьного возраста с симптомокомплексом ТМА с целью исключения системных заболеваний Иммунологическое обследование для диагностики аутоиммунных заболеваний (Определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК, Определение содержания антител к ДНК нативной, Определение содержания антител к ДНК денатурированной, Определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену, Комплекс исследований для диагностики системной красной волчанки (волчаночный антикоагулянт), Определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови, Определение содержания антител к кардиолипину в крови) [60].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *в первую очередь, СКВ и АФС. Сочетание клинико-лабораторных проявлений ТМА с наличием антифосфолипидных антител безусловно свидетельствует в пользу диагноза «катастрофический АФС», независимо от того, имеются ли у пациента или отсутствуют клинические и иммунологические признаки СКВ. В связи с этим у пациентов с несомненным наличием ТМА следует обязательно определять*

серологические маркеры и СКВ, и АФС, поскольку выявленный у пациента спектр маркеров определяет терапевтическую тактику [60, Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017 Mar;91(3):539-551].

- Рекомендуется пациентам при подозрении на дефицит кобаламина C (cblC) Исследование уровня гомоцистеина в крови, уровня витамина B12 в крови и фолиевой кислоты в крови с диагностической целью [38, 57, Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/, Baumgartner, M.R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C. et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis 9, 130 (2014). https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8, С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Вероятным диагнозом cblC-ГУС является определение повышенного уровня гомоцистеина при нормальных уровнях витамина B12 и фолиевой кислоты [38, 57]. Гипергомоцистеинемия может быть диагностирована при тромбофилии, обусловленной мутацией генов фолатного цикла, дефиците витамина B12 и фолиевой кислоты.*

- Рекомендуется однократно пациентам с ТМА при длительной тромбоцитопении, подозрении на метилмалоновую ацидемию и мегалобластную анемию. Определение уровня витамина B12 (цианокобаламин) в крови [Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/, Baumgartner, M.R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C. et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis 9, 130 (2014). https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8, С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *см. клинические рекомендации по метилмалоновой ацидемии*.

- Рекомендуется Определение общей гемолитической активности комплемента (CH50) только пациентам с аГУС при рецидивах и отсутствии эффекта от комплемент-блокирующей терапии (экулизумаб**) [64, 65 Tichaczek-Goska D. Deficiencies and excessive human complement system activation in disorders of multifarious etiology. Adv Clin Exp Med. 2012 Jan-Feb;21(1):105-14, Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. Blood. 2017 May 25;129(21):2847-2856].

Комментарий:. *При повышении CH50 у пациентов, получающих экулизумаб***, рекомендуется изменение интервала между инфузиями препарата / увеличение дозы препарата из-за неполной блокады комплемента*

- Рекомендуется однократно пациентам с тромбоэмболией легочной артерии, инфарктом миокарда, геморрагическим инсультом и тромбозами другой локализации исследование полиморфных генотипов генов гемостаза и ферментов фолатного цикла проведение диагностики тромбофилии [Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. Blood. 2017 May 25;129(21):2847-2856, , https://emedicine.medscape.com/]

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Могут проводиться: Исследование агрегации тромбоцитов, Исследование агрегации тромбоцитов с помощью агрегат-гемагглютинационной пробы, Определение активности фактора XI в сыворотке крови, Определение активности фактора X в сыворотке крови, Определение активности фактора IX в сыворотке крови, Определение активности фактора VIII в сыворотке крови, Определение активности фактора VII в сыворотке крови, Определение активности фактора V в сыворотке крови, Определение активности антитромбина III в крови, Исследование уровня протеина C в крови, Определение активности протеина S в крови, Определение содержания антител к кардиолипину в крови, Определение содержания антител к фосфолипидам в крови, Исследование уровня плазминогена в крови, Исследование плазминовой (фибринолитической) системы, Определение полиморфизма 675 4G/5G (инсерция гуанина в позиции 675) в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) и др. в зависимости от клинической ситуации*.

- Рекомендуется всем пациентам (при наличии мочи) в остром периоде, периоде восстановленного диуреза и при купировании признаков ТМА - Общий анализ мочи (обнаружение гемоглобина в моче, определение белка в моче, альбумина в моче, микроскопическое исследование осадка мочи) [Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS,

Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/]

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией. В общем анализе мочи при любой форме ТМА может выявляться протеинурия, гематурия.*

- Рекомендовано исследование альбумин/креатининового соотношения пациентам в острый период STEC-ГУС, аГУС и в период ремиссии при наличии белка в разовых порциях мочи [Pundzienė B, Dobilienė D, Čerkauskienė R, Mitkienė R, Medzevičienė A, Darškuvienė E, Jankauskienė A. Long-term follow-up of children with typical hemolytic uremic syndrome. Medicina (Kaunas). 2015;51(3):146-151].

(УУР В; УДД 4)

- **Комментарии:** *исследование проводится в утренней порции мочи. Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией.*

- Рекомендуется пациентам с признаками поражения ЖКТ без диареи и пациентам с диареей, гемоколитом для выявления STEC-инфекции Определение ДНК диарогенных эшерихий (EHEC, EPEC, ETEC, EAgEC, EIEC) в образцах фекалий методом ПЦР ((Молекулярно-биологическое исследование фекалий на диарогенные эшерихии (EHEC, EPEC, ETEC, EAgEC, EIEC, Определение ДНК диарогенных эшерихий (EHEC, EPEC, ETEC, EAgEC, EIEC) в образцах фекалий методом ПЦР, Комплекс исследований на диарогенный эшерихиоз, вызванный инфекцией Escherichia Coli (EPEC/ ETEC/ EIEC/ EHEC/EAgEC)) [Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, Cho H, Kim JS, Kim YO, Koo JR, Park Y, Park YS, Shin JI, Yoo KH, Oh D. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2016 Oct;31(10):1516-28]

(УУР С; УДД 5)

Комментарий:. *Поскольку диарея в продроме может оказаться провоцирующим фактором манифестации аГУС, всем пациентам показан комплекс исследований, рекомендованных при STEC-ГУС.*

- Рекомендуется пациентам с признаками поражения ЖКТ без диареи и пациентам с диареей, гемоколитом для выявления STEC-инфекции Бактериологическое исследование кала для выявления STEC-инфекции: микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на диарогенные эшерихии (EHEC, EPEC, ETEC, EAgEC, EIEC) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам [Cheong HI, Jo

SK, Yoon SS, Cho H, Kim JS, Kim YO, Koo JR, Park Y, Park YS, Shin JI, Yoo KH, Oh D. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2016 Oct;31(10):1516-28]

(УУР А; УДД 2)

Комментарий: *Поскольку диарея в продроме может оказаться провоцирующим фактором манифестации аГУС, всем пациентам показан комплекс исследований, рекомендованных при STEC-ГУС.*

- Рекомендуется пациентам с признаками поражения ЖКТ без диареи / с диареей, пациентам с катаральным синдромом в сочетании с диареей для диагностики комплемент-активирующего состояния при аГУС Диагностика вирусных диарей (ротавирус, реовирус, аденовирус, астровирус, вирус Норволк, аденовирус и др.) методом ПЦР (Определение РНК ротавирусов (Rotavirus gr.A) в образцах фекалий методом ПЦР, Определение РНК калицивирусов (норовирусов, саповирусов) (Caliciviridae (Norovirus, Sapovirus)) в образцах фекалий методом ПЦР, Определение РНК астровирусов (Astrovirus) в образцах фекалий методом ПЦР, Определение ДНК аденовирусов (Adenovirus) в образцах фекалий методом ПЦР, Определение РНК неполиомиелитных энтеровирусов (Enterovirus) в образцах спинномозговой жидкости методом ПЦР) [https://emedicine.medscape.com/, Togarsimalemath SK, Si-Mohammed A, Puraswani M, Gupta A, Vabret A, Liguori S, Mariani-Kurkdjian P, Bagga A, Dragon-Durey MA. Gastrointestinal pathogens in anti-FH antibody positive and negative Hemolytic Uremic Syndrome. Pediatr Res. 2018 Jul;84(1):118-124, Imataka G, Wake K, Suzuki M, Yamanouchi H, Arisaka O. Acute encephalopathy associated with hemolytic uremic syndrome caused by Escherichia coli O157: H7 and rotavirus infection. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 May;19(10):1842-4, Birlutiu V, Birlutiu RM. Haemolytic-uremic syndrome due to infection with adenovirus: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2018 Feb;97(7):e9895, Sheerin NS, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. F1000Res. 2019 Sep 25;8:F1000 Faculty Rev-1690].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Поскольку диарея в продроме может оказаться провоцирующим фактором манифестации аГУС, всем пациентам показан комплекс исследований, рекомендованных при STEC-ГУС*.

- Рекомендуется пациентам с признаками острой респираторной инфекции в продроме ТМА диагностика вирусных инфекций методом ПЦР, ИФА (грипп, аденовирус, ВПГ 1,2,6 типов, ВЭБ, ЦМВ, энтеровирус) с диагностической целью [[https://emedicine.medscape.com/, Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon

KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, Birlutiu V, Birlutiu RM. Haemolytic-uremic syndrome due to infection with adenovirus: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2018 Feb;97(7):e9895].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Определение РНК вируса гриппа А (Influenza virus A) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР и/или Определение РНК вируса гриппа В (Influenza virus B) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР и/или Определение РНК вируса гриппа С (Influenza virus C) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР и/или Определение ДНК аденовируса (Human Adenovirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР или Определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование и/или Определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, количественное исследование и/или Молекулярно-биологическое исследование соскоба из носоглотки на вирус простого герпеса (Herpes simplex virus) и/или Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование и/или Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, количественное исследование и/или Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование и/или Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, количественное исследование*.

Выбор исследования определяется эпидемиологической ситуацией и возможностями клиники.

- Рекомендуется всем пациентам с ТМА младше 6 мес. и пациентам независимо от возраста при подозрении на метилмалоновую ацидемию проведение**:**

- тандемной масс-спектрометрии, для определения содержания пропионилкарнитина (С3), свободного карнитина (С0) (Исследование уровня свободного L-карнитина методом тандемной масс-спектрометрии в крови),

- количественного определения 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, 3-гидрокси-n-валериановой кислот в моче (Комплексное определение содержания органических кислот в моче, Комплекс исследований для диагностики органических ацидурий)-количественного определения уровня аминокислот (глицин, лейцин, изолейцин, валин,

треонин) в крови (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) [Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/, Baumgartner, M.R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C. et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis 9, 130 (2014). https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8, С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.].

(УУР С; УДД 2~~5~~)

Комментарий: *Тандемная масс-спектрометрия – метод исследования вещества, основанный на определении отношения массы вещества к заряду ионов. Позволяет определить состав смеси органических веществ качественно и количественно. Кровь (капиллярная/венозная) собирается на стандартную карточку-фильтр. Образец высушивается 2-3 часа при комнатной температуре (нагревать и подвергать образец прямому воздействию солнечных лучей недопустимо).*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется Рентгенография органов грудной клетки пациентам при развитии /подозрении на отек легких, пневмонию **с целью подтверждения/исключения данных состояний** [https://emedicine.medscape.com/].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией. Наличие жалоб на одышку, боли в грудине, области сердца, при шумном дыхании, кашле, патологических выделениях при кашле (гнойная, кровянистая мокрота), сохраняющаяся высокая температура тела является показаниями к проведению данного исследования.*

Может проводиться с теми же целями КТ органов грудной клетки при необходимости (недостаточность сведений при рентгенографии органов грудной клетки, сомнительные ситуации).

- Рекомендуется Ультразвуковое исследование органов брюшной полости всем пациентам с ТМА с целью скрининговой диагностики поражения полых и паренхиматозных органов [https://emedicine.medscape.com/].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: рекомендуемый метод исследования является скрининговым у пациентов как с признаками поражения ЖКТ, так и без них. Для пациентов с ГУС характерно поражение полых (в первую очередь – толстой кишки) и паренхиматозных (печень, поджелудочная железа, селезенка) органов. При гипергидратации определяются эхопризнаки свободной жидкости в брюшной полости (асцит). Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией.

- Рекомендуется ультразвуковое исследование почек с дуплексной допплерографией, мочевого пузыря всем пациентам с ГУС с целью диагностики патологических изменений, контроля в динамике, в т.ч. лечения [https://emedicine.medscape.com/].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией. Ультразвуковое исследование почек позволяет установить их размеры, положение, особенности строения и другие параметры. Допплерографическое исследование оценивает состояние ренального кровоотока.*

- Рекомендуется Электрокардиография всем пациентам в острый период ТМА для регистрации электрической активности сердечной мышцы, диагностики нарушений сердечного ритма, выявления ишемии, гипертрофии желудочков, изменений метаболического характера (гиперкалиемия) [Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. Nat Rev Nephrol. 2014 Mar;10(3):174-80, https://emedicine.medscape.com/, Kantor PF, Lougheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, Dillenburg R, Atallah J, Buchholz H, Chant-Gambacort C, Conway J, Gardin L, George K, Greenway S, Human DG, Jeewa A, Price JF, Ross RD, Roche SL, Ryerson L, Soni R, Wilson J, Wong K; Children's Heart Failure Study Group. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. Can J Cardiol. 2013 Dec;29(12):1535-52].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией.*

- Рекомендуется Эхокардиография всем пациентам для оценки структуры, размеров и состояние сердечной мышцы, клапанов и сосудов (аорта, коронарные сосуды), глобальной сократимости миокарда [Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. Nat Rev Nephrol. 2014 Mar;10(3):174-80, Kantor PF, Lougheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, Dillenburg R, Atallah J, Buchholz H, Chant-Gambacort C, Conway J, Gardin L, George K, Greenway S, Human DG, Jeewa A, Price

JF, Ross RD, Roche SL, Ryerson L, Soni R, Wilson J, Wong K; Children's Heart Failure Study Group. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. Can J Cardiol. 2013 Dec;29(12):1535-52].

(УУР С; УДД 5)

- **Комментарий:** *При любой форме ГУС могут быть выявлены признаки объёмной перегрузки (гидроперикард), артериальной гипертензии и специфических поражений, обусловленных тромбозами мелких и интрамиокардиальных сосудов при ТМА. Пациенты с аГУС, имеющие мутации CFH/CFB/C3, антиCFH-антитела подвержены риску развития сердечно-сосудистых осложнений [41, 46]. Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией.*Рекомендуется Фундоскопия всем пациентам с ТМА для диагностики пурчероподобной ретинопатии, а также при наличии артериальной гипертензии и признаков поражения ЦНС

Комментарий: *при ТМА может развиться одностороннее или билатеральное повреждение органа зрения с отеком ДЗН, интраретинальными кровоизлияниями, мягкими ватообразными экссудатами, макулярным отеком [49]. Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией.*

- Рекомендуется МРТ головного мозга с ангиорежимом (без контрастирования) или КТ головного мозга (с внутривенным контрастированием) всем пациентам с признаками поражения ЦНС при любой форме ТМА с целью оценки степени изменений в структуре мозга, состояния и проходимости сосудов головного мозга [https://emedicine.medscape.com/].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Магнитно-резонасная томография – более чувствительный метод для визуализации ишемических очагов при ТМА. МРТ головного мозга с ангиографическим режимом позволяет не только оценить состояние кровеносных сосудов, но и дать характеристику току крови в динамике. Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией.*

Следует избегать применение йодсодержащих контрастных веществ при нарушении функции почек.

При необходимости проводится наркоз.

- Рекомендовано проведение электроэнцефалографии всем детям с ТМА с целью ранней диагностики отклонений электрической активности головного мозга и профилактики последующих осложнений **[**Eriksson KJ, Boyd SG, Tasker RC. Acute

neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome. Arch Dis Child. 2001 May;84(5):434-5**].**

(УУР С; УДД 5)

- Рекомендовано Исследование уровня буферных веществ в крови Исследование уровня водородных ионов (pH) крови всем пациентам с подозрением на ГУС и с установленным диагнозом ГУС в процессе терапии с целью диагностики нарушений кислотно-основного состояния [2, 20, Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40, https://emedicine.medscape.com/, Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017 Mar;91(3):539-551].

(УУР С; УДД 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендуется пациентам с трехростковой панцитопенией, лейкемоидной реакцией, косвенными признаками гемофагоцитарного синдрома для диагностики болезней кроветворной системы Цитологическое исследование пунктата (аспирата) костного мозга [Lucas J. Rindy; Aaron R. Chambers.Bone Marrow Aspiration And Biopsy Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559232/, Bain BJ. Bone marrow aspiration. J Clin Pathol. 2001 Sep;54(9):657-63].

(УУР С; УДД 5)

- При подозрении на атипичный ГУС рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (NGS) и секвенирования по Сэнгеру для идентификации генетических мутаций, ассоциированных с аГУС (CFH, MCP, CFI, C3, CFB, THBD, CFHR1, CFHR5) [Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, Mele C, Bresin E, Cassis L, Gamba S, Porrati F, Bucchioni S, Monteferrante G, Fang CJ, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP, Remuzzi G. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. Blood. 2006;108:1267–79Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F,

Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017 Mar;91(3):539-551].

(УУР А; УДД 1)

Комментарий: *При выявлении методом NGS генотипа, свидетельствующего в пользу постановки диагноза, рекомендуется подтверждение генотипа максимально точным методом. К таким методам, признанным во всем мире, относится секвенирование по Сэнгеру, т.е. побуквенное чтение заданного участка ДНК длинной 500-1000 нуклеотидов. У пациентов с аГУС для постановки диагноза и принятия решения о тактике лечения идентификация мутаций факторов комплемента не требуется. Генетическое исследование необходимо для определения прогноза и длительности комплемент-блокирующей терапии (экулизумаб). Следует помнить, что мутации генов регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента выявляются не у всех пациентов с аГУС. Однако, отрицательный результат генетического скрининга у пациента с несомненной ТМА не исключает наличия аГУС. Кроме того, исследование необходимо провести всем пациентам, нуждающимся в трансплантации почки, независимо от формы ТМА; перед отменой терапии экулизумабом и для диагностики редких форм ТМА (ADAMTS13, DGKE, INF 2, PLG, MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MCEE). В случаях, если причина ТМА не установлена, рекомендуется секвенирование всего экзома для персонализированного лечения.*

- Рекомендовано рассмотреть проведение Нефробиопсии (биопсия почки, биопсия почки под контролем ультразвукового исследования) в сомнительных и неясных ситуациях [https://emedicine.medscape.com/article/982025-overview].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *биопсия почки не является обязательной для диагностики той или иной формы ТМА. Однако она может подтвердить диагноз ТМА в сомнительных и неясных ситуациях: сомнений в диагнозе ГУС, массивной протеинурии у больных с анемией и тромбоцитопенией, отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении), подозрения на вторичные формы ТМА*.

2.5.1 Дифференциальная диагностика типичного ГУС

Рекомендовано проведение дифференциальной диагностики типичного ГУС (STEC-ГУС) с заболеваниями со сходной симптоматикой [[https://emedicine.medscape.com/article/982025-overview].

(УУР С; УДД 5)

Комментарии:

- *Атипичный ГУС;*
- *ТТП;*
- *Гемолитические анемии;*
- *Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-*
- *Метилмалоновая ацидемия;*

  Сепсис

2.5.2 Дифференциальная диагностика атипичного ГУС

Рекомендовано проводить дифференциальную диагностику аГУС с заболеваниями, имеющими сходную симптоматику [[https://emedicine.medscape.com/article/982025-overview].

(УУР С; УДД 5)

Комментарии:

- *STEC-ГУС;*
- *ТТП;*
- *Пневмококк-ассоциированный ГУС;*
- *Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2;*
- *Гемолитические анемии;*
- *Пароксизмальная ночная гемоглобинурия;*
- *Мегалобластная анемия;*
- *Синдром Эванса;*
- *Гемобластоз;*
- *Гемофагоцитраный лимфогистиоцитоз;*
- *Острый тубулоинтерстициальный нефрит;*
- *Вторичные формы ТМА (СКВ, АФС, системная склеродермия, злокачественная гипертензия, лекарственно-ассоциированная ТМА и др.);*
- *Метилмалоновая ацидемия;*

- *Сепсис*

В случае развития ТМА при наличии симптомов со стороны ЖКТ вначале показан скрининг на STEC-ГУС, далее рекомендовано верифицировать STEC-ГУС после исключения ТТП и «отсутствия подозрения на аГУС». Диагноз STEC-ГУС не может быть исключен только на основании отрицательных результатов инфекционного поиска. Рекомендовано считать отрицательный результат скрининга на STEC-ГУС достоверным, только в случае анализ собран до начала антибактериальной терапии. В случаях проведения антибактериальной терапии частота выделения из стула ДНК EHEC методом ПЦР существенно выше в первые 6 дней диареи. Течение с поражением других органов и систем помимо почек во многом определяет исход и прогноз [30, 40, 42, 47]. Для STEC-ГУС не является характерным «волнообразное» (повторные эпизоды гемолиза и потребления тромбоцитов) и рецидивирующее течение ТМА [2, 4, 5, 8, 10, 18, 27].

Исходя из определения аГУС, для постановки его диагноза у ребенка должны быть исключены прочие причины развития ТМА, в первую очередь – STEC-ГУС. В ряде случаев в дебюте аГУС также отмечается диарея, поэтому необходимо своевременное исключение STEC-инфекции, равно как и инфекции Streptococcus pneumonia [28, 34, 35, 38, 60]. Кроме этого, следует исключить системную патологию, мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, инфекции (ВИЧ, H1N1), предшествующую злокачественную гипертонию, HELLP-синдром у рожениц, прием лекарств (циклоспорин А, такролимус и др.), метилмалоновую ацидемию и т.д. как возможные причины ТМА (Приложение 1).

Особое внимание следует уделить исключению ТТП. Необходимо исследование фактора ADAMTS 13, ответственного за инактивацию фактора фон Виллебранда у всех больных с картиной ТМА, выраженный дефицит которого (ADAMTS13 <10 % от нормы) приводит к определенной форме ТТП. Клинически ТТП и ГУС имеют много сходного. ТТП следует подозревать у пациентов с тяжелой стойкой тромбоцитопенией (<30000 / мкл) и легкой формой ОПП или без нее [35, 38]. Однако тяжелая ОПП встречается у 10–12% пациентов с идиопатической ТТП [66]. У детей ТТП может носить как врожденный характер вследствие дефицита ADAMTS13, так и приобретенный – в результате выработки антиADAMTS13 антител. Врожденный ТТР (синдром Апшоу-Шульман) имеет различный фенотип и может проявляться у новорожденных с МАГА и желтухой или у детей с необъяснимой тромбоцитопенией. Для ТТП характерно превалирование

неврологической симптоматики при умеренном нарушении функции почек [4, 24, 25, 35, 37].

Необходимо исследование уровня антител к CFH, повышенного при антитело-опосредованной форме аГУС [35, 38]. «Аутоиммунная» форма аГУС в основном встречается у детей в возрасте от 5 до 15 лет. Учитывая терапевтическое значение, необходимо проводить скрининг антител к CFH у всех пациентов с аГУС. Поскольку многие мутации скорее ведут к нарушению функции белков системы комплемента, нежели к изменению их плазматической концентрации, уровень CFH, CFI, C3 и CFB может оставаться нормальным даже при наличии мутаций. Сам же молекулярно-генетический анализ требует значительного времени и получение его результатов в острой фазе заболевания практически нереально. Поэтому для диагностики аГУС и назначения лечения генетическое исследование значения не имеет. Вместе с тем, генетический скрининг необходим в процессе наблюдения за больными для определения стратегии их долгосрочной терапии [35, 59, 60, 62].

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

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

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

3.1 Консервативное лечение

3.1.1Типичный ГУС

До настоящего времени не существует общепринятой схемы лечения STEC-ГУС с клинически доказанной эффективностью. Комплекс лечебных мероприятий при типичном ГУС включает этиотропную, посиндромную, патогенетическую и ЗПТ.

- **Рекомендуется** госпитализация всех пациентов с признаками ТМА, развившимися на фоне симптомов ЖКТ, в диализные центры / многопрофильные стационары с отделением реанимации и интенсивной терапии, оснащенным, в первую очередь, аппаратурой для экстракорпорального очищения крови [….].

Комментарий: *госпитализация в подобные лечебные учреждения обусловлена необходимостью применения диализных методов лечения (гемодиализ (ГД), продленная вено-венозная гемодиафильтрация (ПВВГДФ), перитонеальный диализ (ПД)), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и плазмотерапии (ПТ).*

Все пациенты со STEC-ГУС нуждаются в коррекции: волемических расстройств, анемии, нутриционной поддержке (вплоть до парентерального питания), артериальной гипертензии, электролитного баланса, КЩС, гипоксии и энцефалопатии, судорожного синдрома.

- Рекомендуется обязательное проведение расчета жидкости с ее ограничением при гипергидратации, и, наоборот, с компенсацией потерь со стулом, рвотой и сохраненном диурезе, так как дегидратация может усугубить ишемическое повреждение почек и других органов [2, 23].
- **(УУР ….; УДД …..)**

Комментарий: *признаками гипергидратации могут быть увеличение массы тела, артериальная гипертензия, отеки, гипонатремия.*

- Не рекомендуется применение высоких доз фуросемида** (2-5 мг/кг) и гипотензивная терапия периферическими вазодилататорами, так как редко позволяют достичь эффекта [23].

(УУР …..; УДД …..)

Комментарий: *предпочтение следует отдавать диализу, особенно при наличии выраженной гиперкалиемии и метаболического ацидоза, коррекция которых введением растворов бикарбоната и глюкозы может усугубить гипергидратацию*

- Питание, так же как и воду, и электролиты рекомендуется обеспечивать перорально, при необходимости через желудочный зонд с целью поддержания адекватного функционирования желудочно-кишечного тракта [2, 4].

(УУР ….; УДД ….)

Комментарий: *количество калорий и белка должно составить 100% от рекомендованной суточной потребности. Необходимость в парентеральном питании возникает в случае продолжающихся рвоты, диареи и симптомов колита*

- **Не рекомендовано** применение антиперистальтических средств и антибактериальных препаратов для системного применения при гемоколите на фоне ЕНЕС вследствие увеличения риска развития STEC-ГУС [……].

(УУР ..., УДД..).

Комментарий: *Использование прокинетиков и бактерицидных антибактериальных препаратов для системного применения может способствовать усилению токсемии, тем самым повышая риск развития типичного ГУС. Опубликованы данные о целесообразности использования при STEC-инфекции бактериостатических антибиотиков. Известно, что при вспышке типичного ГУС в Германии (2011) в результате инфекции Escherichia coli O104:H4 в центрах, где использовали стратегию комбинированной антибактериальной терапии (меропенем и ципрофлоксацин), E. Coli выделялась с фекалиями в течение более короткого периода времени, в меньшей степени проявлялся судорожный синдром, был ниже уровень летальности, а также быстро снижался уровень сывороточного креатинина, по сравнению с пациентами, не получавшими лечение антибиотиками, этим пациентам не потребовалось хирургическое вмешательство. Таким образом полученные результаты лечения обосновывают целесообразность назначения антибиотиков при уже развившемся ГУС.*

- **Рекомендации:** применение антибиотиков широкого спектра показаны детям с диализ-зависимой, а также проявлениями инфекционно-токсического шока и системной воспалительной реакцией на фоне развившегося STEC-ГУС [].

(УУР .., УДД..)

Комментарий: *при развитии STEC-ГУС парентеральное использование антибиотиков проводится при катетеризации центральных вен, имплантации перитонеального катетера и других оперативных вмешательствах.*

- **Рекомендуется** коррекция анемии пациентам со STEC-ГУС, имеющим тяжелую МАГА (Нв менее 70г/л). С этой целью следует применять трансфузии эритроцитной взвеси/средства, стимулирующие эритропоэз [20].

(УУР А, УДД 1)

Комментарий: *в остром периоде STEC-ГУС следует применять трансфузии эритроцитной взвеси из расчета 10-15 мл/кг. Переливание эритроцитарной взвеси показано при развитиии гемической гипоксии независимо от уровня Нв. С целью профилактики иммунных реакций, осложнений после трансфузии эритроцитарной взвеси (аллоиммунизация антигенами лейкоцитов, гипертермическая негемолитическая реакция, реакция «трансплантат против хозяина», острое трансфузионно-обусловленное повреждение лёгких) предпочтении отдается лейкоредуцированной эритроцитарной взвеси (эритроциты, обедненные лейкоцитами). При трансфузии иногрупной крови, гиперкалиемии, аллергических реакциях предпочтение отдается отмытым эритроцитам. В периоде разрешения STEC-ГУС при сохраняющейся анемии, не связанной с гемолизом, использовать средства, стимулирующие эритропоэз короткого действия, кратность использования которых определяется уровнем гемоглобина.*

- **Рекомендуется рассмотреть** пациентам с тяжелым течением STEC-ГУС проведение плазмотерапии в режиме трансфузий СЗП […..].

(УУР С, УДД 5)

Комментарий: *Критериями тяжелого течения STEC-ГУС является триада симптомов (МАГА, тромбоцитопения, ОПП) в сочетании с анурией длительностью >1 суток или триада симптомов с анурией, артериальной гипертензией и/или судорожным синдромом. Трансфузиями СЗП в условиях окклюзионного микротромбообразования коррегируется недостаточность ряда факторов свертывающей системы гемостаза и одновременно повышается собственная фибринолитическая активность крови пациента.*

- **Рекомендуется** трансфузию СЗП проводить в объеме 10-40 мл/кг/сут […..].

(УУР С, УДД 5)

Комментарий: *объем трансфузии СЗП определяется состоянием сердечно-легочной деятельности.*

- **Рекомендуется** рассмотреть пациентам при STEC-ГУС применение плазмообмена. Показаниями для проведения плазмообмена являются: неврологические нарушения, данные УЗИ, свидетельствующие об угрозе кортикального некроза, анурия >15 суток […..].

(УУР С, УДД 5)

Комментарий: *Проведение плазмообменов в ранние сроки от дебюта заболевания приводят к снижению уровня лабораторных маркеров гемолиза и воспаления после процедуры, но не сокращает сроки нормализации картины крови, но способствует сокращению сроков анурии. Противопоказанием к проведению плазмообмена служат ранние сроки после оперативного вмешательства, кровотечение, выраженное язвенное поражение желудочно-кишечного тракта. Абсолютными противопоказаниями к ПО являются: нестабильная гемодинамика, сердечная недостаточность, инфузия симпатомиметиков в массивной дозе (допамин более 20 мкг/кг/мин.), профузное кровотечение любой локализации, церебральный инсульт в острой стадии, отек легких. Относительными противопоказаниями к ПО являются: период новорожденности, анемия при содержании эритроцитов менее 3,0 $x10^{12}$/мл, гемоглобина 75–90 г/л, гипофибриногенемия (уровень фибриногена менее 2,0 г/л), гипопротеинемия (содержание общего белка в крови менее 55 г/л), некорригированная гиповолемия.*

- **Рекомендация:** Плазмообмен у детей проводят с объемом эксфузии 60-75 мл/кг/с с замещением адекватным объемом СЗП (1,5 ОЦП) […..].

(УУР С, УДД 5)

Комментарий: *Плазмообмен проводится под непрерывным введением НФГ: болюс 100 Ед /кг, поддерживающая доза – 20 Ед/кг в час. Замещение – 5% альбумин + физиологический раствор + СЗП.*

- **Рекомендация** Сеансы плазмообмена следует продолжить до нормализации числа тромбоцитов, прекращения гемолиза и улучшения функции почек. В связи с этим терапию СЗП необходимо контролировать ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ […..].

Комментарий: *Критериями эффективности ПТ служат: купирование тромбоцитопении, прекращение гемолиза, о чем свидетельствует нормализация ЛДГ. Стойкая нормализация уровня тромбоцитов и прекращение гемолиза в течение 3х дней является показанием к прекращению ПТ.*

- **Рекомендации:** при отсутствии выраженной тромбоцитопении и кровоточивости у детей со STEC-ГУС плазмотерапию рекомендовано сочетать с назначением НМГ (фрагмин, фраксипарин) из расчета 100–200 МЕ анти-ХА/кг […..].

(УУР С, УДД 5)

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

- **Не рекомендуется** проведение трансфузий тромбоцитного концентрата у пациентов со STEC-ГУС, не имеющих геморрагических осложнений […..].

(УУР В, УДД 2)

Комментарий: ***т****рансфузии тромбоцитного концентрата могут усилить проявления ТМА у детей с типичным ГУС, поскольку провоцируют новые эпизоды микротромбообразования с дальнейшим потреблением тромбоцитов. Трансфузия тромбоцитного концентрата показана лишь при развитии кровотечения или при использовании инвазивных диагностических процедур / оперативных вмешательств (установление центрального или перитонеального катетера, абдоминальные хирургические вмешательства) с высоким риском кровоточивости.*

- **Рекомендация:** Всем пациентам с типичным ГУС, проявляющимся ОПП, необходимо решение вопроса о целесообразности проведения ЗПТ […..].

(УУР В; УДД 2)

Комментарий: *Тяжелая форма STEC-ГУС является абсолютным показанием к началу проведения ЗПТ. Ведущую роль в прогнозе жизни и почечной выживаемости играет раннее начало диализа, так как определяется прямая зависимость между сроком начала диализа и исходами. При определении показаний к ЗПТ следует учитывать общеклинические показатели и признаки развития органического ОПП, о чем свидетельствует отсутствие отклика на петлевые диуретики в условиях нормо- или гиперволемии. Повторная стимуляция диуреза противопоказана, поскольку её продолжение только усугубляет почечное повреждение.*

Абсолютным показанием к началу ЗПТ при STEC-ГУС является ОПП в стадии недостаточности. Если при анурии не остается выбора при решении вопроса о необходимости в ЗПТ, то при олигурии на первый план выходят общеклинические показания: гипергидратация с отеком легкого и/или дыхательной недостаточностью; метаболические расстройства: гиперкалиемия (выше 7 ммоль/л), ацидоз (BE < -12 ммоль/л), азотемия (прирост креатинина более 50-70 мкмоль/л/24ч); уремическая энцефалопатия; неконтролируемая артериальная гипертензия; потребность в обеспечении адекватного питания ребенка при длительной олигурии.

- **Рекомендации :** при развитии диализ-зависимого ОПП у пациентов со STEC-ГУС определить показания к выбору вида ЗПТ (ПД, ГД, ПВВГДФ).

(УУР ….; УДД …..)

Комментарий: *При выборе модальности диализа учитывается тяжесть клинического состояния, степень метаболических нарушений, наличие противопоказаний к определенному методу диализа, а также возраст, рост, вес ребенка и доступность видов ЗПТ в конкретном лечебном учреждении. Показаниями к перитонеальному диализу являются: «изолированное ОПП», выраженные неврологические нарушения, наличие или высокий риск геморрагичеких осложнений, выраженная недостаточность кровообращения, невозможность выполнения сосудистого доступа. У маленьких детей поверхность брюшины относительно поверхности тела больше, чем у взрослых, что обеспечивает высокую эффективность процедуры и делает ПД первоочередным методом выбора ЗПТ у детей раннего возраста. В качестве стартового метода ЗПТ ПВВВГДФ используется в случаях выраженной гипергидратации с отеком легких, отека мозга, гиперазотемии, декомпенсированного метаболического ацидоз, крайне тяжелого состояния больного, нестабильной гемодинамики, противопоказаний к проведению ПД. ГД методом выбора является при лечении больного с сохранной гемодинамикой, выраженной азотемией и гипергидратацией, противопоказаний к другим методам ЗПТ.*

- **Рекомендации:** наличие у больных STEC-ГУС артериальной гипертензии требует назначения антигипертензивных препаратов (см. рекомендации по лечению АГ у нефрологических больных).

(УУР С, УДД 3)

Комментарий: *Артериальная гипертензия – у детей стойкое повышение артериального давления выше 95 перцентиля для данного пола, возраста и роста. Назначение иАПФ противопоказано при рСКФ ≤ 30 мл/мин/1,73м^2.*

Рекомендации: фармакокинетика всех лекарственных средств, элиминируемых с мочой, существенно меняется в анурической стадии ОПП при STEC-ГУС, что определяет необходимость изменения дозы и кратности введения препаратов. Диализная терапия также требует коррекции дозы тех лекарств, которые способны проникать через мембрану диализатора.

(УУР ….; УДД…..)

- **Рекомендации:** при STEC-ГУС в связи со значимой протеинурией проведение кортикостероидной терапии не показано.

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *протеинурия, выявленная в остром периоде, носит транзиторный характер*

- **Рекомендации:** проведение нефропротективной терапии с использованием иАПФ/БРА показано через 6 мес. после перенесенного STEC-ГУС.

(УУР С; УДД 5)

- **Рекомендации:** **п**ри STEC-ГУС предпочтительно избегать применения нефротоксичных лекарственных средств.

3.1.2 Атипичный ГУС

Рекомендации: все больные с признаками ТМА должны быть госпитализированы в многопрофильные стационары с отделением реанимации и интенсивной терапии.

Комментарий: **г**оспитализация в подобные стационары обусловлена необходимостью применения диализных методов лечения (гемодиализ, продленная вено-венозная гемодиафильтрация, перитонеальный диализ), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и плазмотерапии (ПТ).

- Рекомендовано всем детям с аГУС назначение терапии экулизумабом** *Режим дозирования для детей представлен в таблице 1.*

Таблица 1.

Дозирование экулизумаба у детей с аГУС

Вес пациента	***Начальный цикл***	***Поддерживающая терапия***
≥40 кг	*900 мг 1 раз в неделю х 4*	*1200 мг на 5-ой неделе; затем 1200 мг каждые 2 недели*
30 - <40 кг	*600 мг 1 раз в*	*900 мг на 3-ой неделе; затем 900 мг каждые 2 недели*

	неделю х 2	
20 - <30 кг	*600 мг 1 раз в неделю х 2*	*600 мг на 3-ой неделе; затем 600 мг каждые 2 недели*
10 - <20 кг	*600 мг 1 раз в неделю х 1*	*300 мг на 2-ой неделе; затем 300 мг каждые 2 недели*
5 - <10 кг	*300 мг 1 раз в неделю х 1*	*300 мг на 2-ой неделе; затем 300 мг каждые 3 недели*

-

(УУР А; УДД 1)

Комментарий: *терапевтический подход к аГУС был радикально усовершенствован с открытием и внедрением в клиническую практику экулизумаба, гуманизированного моноклонального антитела к С5-фракции терминальной стадии каскада комплемента. Экулизумаб** предотвращает расщепление С5, ведущее к образованию провоспалительного С5а и протромботического С5b-9 компонентов, тем самым устраняя их патогенное действие. В опубликованных результатах контролируемых исследований продемонстрирована высокая эффективность Экулизумаба в виде быстрой ликвидации активности гемолиза (в среднем за 7-14 дней) и признаков активной ТМА у 88% больных с продолжительностью гематологической ремиссии на протяжении всего курса лечения у большинства пациентов. Отмечено повышение СКФ в среднем на 32 мл/мин/1,73 м^2 от исходной с наибольшей выраженностью при раннем начале лечения. У детей повышение СКФ было более выраженным (64 мл/мин/1,73 м^2). В ряде случаев наблюдали медленное улучшение почечной функции на протяжении 2 лет. Большинство пациентов избавились от потребности в диализе [15, 16, 27]. Примечательно, что подобный эффект наблюдался независимо от наличия или отсутствия мутаций в генах комплемента. При сравнении групп больных, получавших и не получавших экулизумаб отмечена достоверная разница в проценте достигших тХБН к году наблюдения (25% и 63% соответственно).(Legendre CM, Licht C, Muus PL, Greenbaum A, Babu S, Bedrosian C et al. Terminal complement inhibitor Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2013; 368:2169–2181. doi:10.1056/ NEJMoa1208981; Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ et al. Efficacy and safety of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int. 2015; 87:1061–1073. doi:10.1038/ki.2014.423]. По данным >5 лет наблюдения за пациентами с аГУС, применение Экулизумаба** снижает частоту рецидивов ТМА в 13,7 раз, в сравнении с*

*периодом отсутствия лечения (Menne J et al. Long-term safety and effectiveness of eculizumab for patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: outcomes from a prospective observational clinical trial. Nephrol Dial Transplant (2017) 32 (suppl_3): iii572-iii573. DOI: https://doi.org/10.1093/ndt/gfx170.MP3931). Целями терапии Экулизумаба являются: предотвращение летального исхода при своевременном начале терапии, достижение и поддержание гематологической ремиссии, отсутствие потребности в плазмотерапии, улучшение /поддержание / продолжение улучшения функции почек, снятие вопроса о проведении трансплантации в ряде случаев, улучшение качества жизни. При долговременном применении Экулизумаб** предотвращает рецидивы острой комплемент-опосредованной ТМА [86].*

- **Рекомендации:** при аГУС, опосредованном антителами к CFH, помимо терапии экулизумабом, эффективность которой подтверждена, рекомендовано рассмотреть использование иммуносупрессивной терапии [11].

(УУР С; УДД 1)

Комментарии: *описаны положительные результаты в отношении гематологических изменений и показателей функции почек на фоне сочетанного применения плазмотерапии с пульсовым введением циклофосфамида в дозе 0,5 г/1,73м^2, кортикостероидов и ритуксимаба. Положительная клиническая динамика сопровождалась снижением титра антител к CFH. Комбинированое сочетание плазмотерапии с иммуносупрессантами может уменьшить риск смерти или достижения ХБП 4ст. в течение первого года с 59% до 24%. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия глюкокортикоилами, азатиоприном** или микофенолатом мофетила** в дальнейшем уменьшала однолетний риск рецидива этой формы аГУС с 21% до 8% [Sincha A, Gulati A, Saini S, Blanc S, Gupta A, Gurjar BS et al. Indian HUS Registry. Prompt plasma exchange and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. Kidney Int.2014;85(5):1151-1160]. [16].*

- **Рекомендация:** Экулизумаб как первая линия терапии при аГУС, ассоциированном с антителами к CFH, может рассматриваться в случае тяжелого течения с экстраренальными проявлениями, рефрактерностью плазмотерапии и иммуносупрессивной терапии.

Комментарий: *длительность терапии Экулизумабом** составляет 6-12 мес. с последующей отменой и переводом на иммуносупрессивную терапию (микофенолат мофетила) длительно под ежеквартальным контролем уровня антител к фактору CFH.*

Отмена иммуносупрессивной терапии возможна при отрицательном результате анализа.

- **Рекомендации:** Экулизумаб как единственное средство лечения при аГУС, ассоциированном с антителами к CFH, рассматривается при:
  - противопоказаниях к иммуносупрессивной терапии и отсутствии эффекта от нее
  - невозможности проведения и неэффективности плазмообменов
  - антительном аГУС, ассоциированный с мутациями белков-регуляторов комплемента.
- **Рекомендуется** производить вакцинацию против Neisseria meningitidis конъюгированной тетравакциной против серотипов возбудителя A, C, Y и W135** , а также против Haemophilus influenzae type b и Streptococcus pneumoniae всех пациентов с аГУС за 2 недели до первого введения Экулизумаба** для профилактики менингита. [.....].

(УУД А; УДД 1)

Комментарии: ***с*** *учетом единичных сообщений о риске развития менингококкового менингита на фоне применения экулизумаба рекомендуется предварительная вакцинация, так как при блокаде С5 компонента комплемента препаратом Экулизумаб** нарушается иммунный ответ на инкапсулированные бактерии. Это создает повышенный риск развития менингококковой инфекции во время лечения Экулизумабом**, для профилактики которой пациентов с аГУС необходимо иммунизировать до начала терапии или после инициации при стабилизации состояния*

- **Рекомендуется** проводить антибиотикопрофилактику препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер: ципрофлоксацином**, пенициллином или амоксициллином**, цефалоспоринами III поколения** пациентам с аГУС, имеющим показания к срочному началу лечения Экулизумабом**, которое исключает возможность предшествующей вакцинации, с целью предотвращения менингококковой инфекции

(УУР А; УДД 1)

Комментарии: *профилактическое введение антибиотиков необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2х недель в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии Экулизумаба**. В случаях невозможности вакцинации к моменту начала лечения антибиотикопрофилактика может быть продлена на срок до нескольких месяцев в зависимости от времени вакцинации. В ряде случаев антибиотики могут назначаться даже своевременно вакцинированным пациентам. Показания к их*

применению определяет лечащий врач. Необходимость профилактического назначения антибиотиков больным аГУС обусловлена отсутствием вакцины против серотипа B N. meningitides, в связи с чем проведение вакцинации полностью не исключает развития менингита [Campistol JM., Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nephrologia 2015;35(5):421-447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005].

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

- **Рекомендации:** в случае проведения плазмотерапии на фоне лечения Экулизумабом требуется введение дополнительной дозы препарата.

(УУР …..; УДД…..)

Комментарий: *дополнительное введение препарата рекомендуется из-за изменения метаболизма Экулизумаба** при проведении плазмотерапии (табл. 2).*

Таблица 2

*Введение дополнительной дозы Экулизумаба** требуется в случае проведения плазмотерапии*

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

- Рекомендации: терапия экулизумабом должна продолжаться пожизненно или может быть в ряде случаев отменена через 2 года от начала лечения с последующей оценкой активности заболевания.

(УУР ....; УДД ....)

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

- **Не рекомендуется** отмена Экулизумаба** после достижения ремиссии комплемент-опосредованной ТМА пациентам, у которых при генетическом исследовании идентифицированы мутации генов факторов комплемента CFH, CFI, CFB, C3 [.....].

(УУР В; УДД 2)

Комментарии: *длительность терапии экулизумабом определяется генетическим профилем пациента. Проведенные в настоящее время исследования продемонстрировали, что отмена препарата возможна, хотя примерно у 30% пациентов после прекращения терапии развивается рецидив ТМА, причем чаще у имеющих мутации, ассоциированные с развитием аГУС [.....].*

- **Рекомендуется** в случаях отмены Экулизумаба** рекомендуется мониторирование общего (клинического) анализа мочи, общего (клинического) анализа крови, исследованием уровня креатинина в крови и определением активности лактатдегидрогеназы в крови в течение не менее 12 недель с целью своевременной диагностики возможного рецидива аГУС и возобновления комплемент-блокирующей терапии [1. Loirat Ch, Fakhouri F., Ariceta G. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children// Pediatr Nephrol DOI10.1007/s00467-015-3076-8. 2. FADI FAKHOURI, MARC FILA, FRANÇOIS PROVÔT, YAHSOU DELMAS, CHRISTELLE BARBET, VALÉRIE CHÂTELET, CÉDRIC RAFAT, MATHILDE CAILLIEZ, JULIEN HOGAN. Clin J Am Soc Nephro.].

(УУР В; УДД 2)

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

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

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

- **Рекомендуется** проведение плазмотерапии (ПТ) в виде плазмообмена или трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) в качестве терапии первой линии всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС в ожидании результатов обследования на STEC-ГУС и определения активности ADAMTS13 [....].

(УУР А; УДД 1)

- **Рекомендуется** коррекция анемии пациентам с аГУС, имеющим тяжелую МАГА (Нв менее 70г/л). С этой целью следует применять трансфузии эритроцитной взвеси/средства, стимулирующие эритропоэз [20].

(УУР А, УДД 1)

Комментарий: *при остром эпизоде аГУС следует применять трансфузии эритроцитной взвеси из расчета 10-15 мл/кг. Переливание эритроцитарной взвеси показано при развитиии гемической гипоксии независимо от уровня Нв. С целью профилактики иммунных реакций, осложнений после трансфузии эритроцитарной взвеси (аллоиммунизация антигенами лейкоцитов, гипертермическая негемолитическая реакция, реакция «трансплантат против хозяина», острое трансфузионно-обусловленное повреждение лёгких) предпочтении отдается лейкоредуцированной эритроцитарной взвеси (эритроциты, обедненные лейкоцитами). При трансфузии иногрупной крови, гиперкалиемии, аллергических реакциях предпочтение отдается отмытым эритроцитам. В периоде разрешения аГУС при сохраняющейся анемии, не связанной с гемолизом, использовать средства, стимулирующие эритропоэз короткого действия, кратность использования которых определяется уровнем гемоглобина.*

- **Не рекомендуется** проведение трансфузий тромбоцитного концентрата у пациентов с аГУС, не имеющих геморрагических осложнений.

(УУР В, УДД 2)

Комментарий: ***т****рансфузии тромбоцитного концентрата могут усилить проявления ТМА у детей с аГУС, поскольку провоцируют новые эпизоды микротромбообразования с дальнейшим потреблением тромбоцитов. Трансфузия тромбоцитного концентрата показана лишь при развитии кровотечения или при использовании инвазивных диагностических процедур / оперативных вмешательств (установление центрального или*

перитонеального катетера, абдоминальные хирургические вмешательства) с высоким риском кровоточивости.

- **Рекомендация:** Всем пациентам с ОПП на фоне аГУС необходимо решение вопроса о целесообразности проведения ЗПТ.

(УУР В; УДД 2)

Комментарий: *при определении показаний к ЗПТ следует учитывать общеклинические показатели и признаки развития органического ОПП, о чем свидетельствует отсутствие отклика на петлевые диуретики в условиях нормо- или гиперволемии. Повторная стимуляция диуреза противопоказана, поскольку её продолжение только усугубляет почечное повреждение. Абсолютным показанием к началу ЗПТ при аГУС является ОПП в стадии недостаточности. Если при анурии не остается выбора при решении вопроса о необходимости в ЗПТ, то при олигурии на первый план выходят общеклинические показания: гипергидратация с отеком легкого и/или дыхательной недостаточностью; метаболические расстройства: гиперкалиемия (выше 7 ммоль/л), ацидоз (BE < -12 ммоль/л), азотемия (прирост креатинина более 50-70 мкмоль/л/24ч); уремическая энцефалопатия; неконтролируемая артериальная гипертензия; потребность в обеспечении адекватного питания ребенка при длительной олигурии.*

- **Рекомендации :** при развитии диализ-зависимого ОПП у пациентов со аГУС-ГУС определить показания к выбору вида ЗПТ (ПД, ГД, ПВВГДФ).

(УУР ….; УДД …..)

Комментарий: *При выборе модальности диализа учитывается тяжесть клинического состояния, степень метаболических нарушений, наличие противопоказаний к определенному методу диализа, а также возраст, рост, вес ребенка и доступность видов ЗПТ в конкретном лечебном учреждении. Показаниями к перитонеальному диализу являются: «изолированное ОПП», выраженные неврологические нарушения, наличие или высокий риск геморрагичеких осложнений, выраженная недостаточность кровообращения, невозможность выполнения сосудистого доступа. У маленьких детей поверхность брюшины относительно поверхности тела больше, чем у взрослых, что обеспечивает высокую эффективность процедуры и делает ПД первоочередным методом выбора ЗПТ у детей раннего возраста. В качестве стартового метода ЗПТ ПВВВГДФ используется в случаях выраженной гипергидратации с отеком легких, отека мозга, гиперазотемии, декомпенсированного метаболического ацидоз, крайне тяжелого состояния больного, нестабильной гемодинамики, противопоказаний к проведению ПД.*

ГД методом выбора является при лечении больного с сохранной гемодинамикой, выраженной азотемией и гипергидратацией, противопоказаний к другим методам ЗПТ.

- **Рекомендации:** наличие у больных с аГУС артериальной гипертензии требует назначения антигипертензивных препаратов (см. рекомендации по лечению АГ у нефрологических больных).

(УУР С, УДД 3)

Комментарий: *Артериальная гипертензия – у детей стойкое повышение артериального давления выше 95 перцентиля для данного пола, возраста и роста. Назначение иАПФ противопоказано при рСКФ ≤ 30 мл/мин/1,73м^2.*

- Рекомендации: фармакокинетика всех лекарственных средств, элиминируемых с мочой, существенно меняется в анурической стадии ОПП при STEC-ГУС, что определяет необходимость изменения дозы и кратности введения препаратов. Диализная терапия также требует коррекции дозы тех лекарств, которые способны проникать через мембрану диализатора.

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

3.2 Хирургическое лечение

3.2.1 Типичный ГУС

- Трансплантация почки рекомендуется как вид ЗПТ у пациентов с терминальной стадией ХБП в исходе STEC-ГУС [2, 7].

(УУР …..; УДД …..)

Комментарий: *риск развития возвратного STEC-ГУС после трансплантации почки отсутствует. Необходимо обсудить возможность трансплантации от живого родственного донора. Циклоспорин не противопоказан. На основании анализа течения заболевания должен быть исключен атипичный ГУС, при необходимости путем молекулярно-генетического исследования.*

3.2.2 Атипичный ГУС

Трансплантация почки рекомендована как вид заместительной почечной терапии у пациентов с терминальной ХБП в исходе аГУС [22]. Трансплантация почки может выполняться пациентам с аГУС, достигшим ТПН (ХБП 5 стадии), не имеющим клинических проявлений экстраренальной ТМА, не ранее чем через 12 мес. после начала заместительной почечной терапии.

•

(УУР ……; УДД …..)

Комментарии: *среди детей с потребностью в трансплантации почки, возникшей в исходе перенесенного ГУС доля больных с атипичным вариантом может достигать половины. Риск возврата аГУС сразу после трансплантации чрезвычайно высок у пациентов с мутациями CFH (~ 80 %), CFI и C3 (> 50 %). Трансплантация проведена всего 3 пациентам с мутацией CFB, все потеряли почки в результате возвратного аГУС. Поскольку трансплантированная почка не содержит мутированного MCP белка, вероятность возврата аГУС при этих мутациях очень мала. Большинство больных при возврате аГУС теряют почки менее, чем через 1 год. Другой причиной потери почки у детей является тромбоз.*

Лишь у единичных пациентов удалось предотвратить возвратный аГУС путем проведения сеансов ЗПП до операции и в посттрансплантационном периоде. Более оптимистичные перспективы связаны с использованием экулизумаба в до- и послеоперационном периоде трансплантации. Имеются сообщения о 13 пациентах с потерей предыдущего трансплантата, у которых введение экулизумаба за несколько часов до пересадки и в течение 24 часов после нее с переходом далее на стандартный режим лечения способствовало предотвращению отторжения и возврата ТМА [7, 14, 25].

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

Комментарий: *Необходимо максимально информировать донора и реципиента о развитии возможных осложнений трансплантации. В то же время, если мутаций, ответственных за развитие аГУС, не обнаружено ни у донора, ни у потенциального реципиента, от родственной трансплантации следует отказаться.*

- **Рекомендуется** избегать использования для трансплантации органов от доноров «с расширенными критериями» и отложить трансплантацию при высоком проценте предсуществующих анти-HLA антител («панель-реактивных антител») у потенциального реципиента.
- Рекомендации: Перед включением в «Лист ожидания» трансплантации почки пациента с аГУС необходимо выполнить оценку риска рецидива заболевания после трансплантации, включающую, помимо стандартного обследования, генетическое исследование и определение в динамике титра антител к фактору Н (1. Loirat Ch, Fakhouri F., Ariceta G. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children// Pediatr Nephrol DOI10.1007/s00467-015-3076-8. 2. Timothy H.J. Goodship, H. Terence Cook, Fadi Fakhouri et al. // Kidney International 2017, 91, 539-55).

Комментарий: *Низкий риск рецидива аГУС после трансплантации почки имеется в следующих случаях: у пациентов с изолированной мутацией MCP; - у пациентов с аГУС, опосредованным анти-FH-антителами, при нулевых титрах данных антител в течение длительного времени и отсутствии дополнительных мутаций генов-регуляторов комплемента. Средний риск рецидива обусловлен: изолированными мутациями CFI; мутациями с неизученными эффектами; персистирующими низкими титрами анти-FH-антител и отсутствием дополнительных мутаций генов-регуляторов комплемента. Пациенты, у которых не удалось идентифицировать мутации, также относятся к категории среднего риска рецидива. Высокий риск рецидива определяется у пациентов: с наличием в анамнезе ранних рецидивов аГУС у самого пациента или его родственников; с мутациями CFH или при наличии гибридного гена CFH/CFHR1; с мутациями с усилением функции C3 и CFB*

В целом риск определяется преимущественно типом мутаций, но частично зависит и от других перитрансплантационных факторов. Способствовать развитию рецидива могут тяжелое ишемически-реперфузионное повреждение трансплантата, высокие концентрации в крови реципиента ингибиторов кальцинейрина (циклоспорина А и такролимуса), острое отторжение трансплантата, особенно гуморальное, вирусные инфекции (цитомегаловирусная инфекция и другие герпес-вирусные инфекции, грипп, BKV-инфекция, инфекция, вызванная парвовирусом B19, инфекционные гастроэнтериты и др.)

- Рекомендации: У пациентов, развивших жизнеугрожающие проявления ТМА и перенесших трансплантацию, особенно при отторжении предыдущего трансплантата, отменять терапию Экулизумабом не рекомендуется (1. Manuel Macia, Fernando de Alvaro Moreno, Tina Dutt, Ingela Fehrrnan, Karine Hadaya5, Christoph Gasteyger and Nils Heyne //

Clinical Kidney Journal, 2016, 1-10 , doi: 10.1093/clg/sfwll5. 2. Timothy H.J. Goodship, H. Terence Cook, Fadi Fakhouri et al. // Kidney International 2017, 91, 539-551).

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Специфических методов реабилитации не существует. Реабилитационные меры направлены на остаточные симптоматические проявления (артериальная гипертензия, неврологические нарушения и т.д.)

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

5.1 Профилактика

5.1.1 Типичный ГУС

- Рекомендовано ознакомить родителей маленьких детей с правилами предотвращения контаминации STEC:
  - рубленая говядина должна быть хорошо прожарена до приобретения на разрезе серого цвета;
  - дети до 3 лет не должны употреблять непастеризованные продукты (молоко, сыр, фруктовые соки);
  - до приготовления пищи, особенно после манипуляций с рубленой говядиной, необходимо мыть руки;
  - дети, которые прикасались к крупному рогатому скоту и другим животным, должны вымыть руки и умыться после этого, а также перед едой;
  - для предотвращения контаминации мяса кишечным содержимым необходим контроль убоя скота. Важен надлежащий надзор и уход за системой водоснабжения […….].

(УУР ……, УДД….)

Комментарий: *многочисленные исследования показали, что антибиотикотерапия в период диареи увеличивает риск развития ГУС в связи с освобождением шигатоксина в результате лизиса бактерий. Тем не менее, этот риск пока не доказан. Нет единого мнения в вопросе, необходимо ли назначать антибиотики, не вызывающие бактериальный лизис, такие как макролиды (азитромицин) сибсам пациентов со STEC позитивным ГУС.*

Рекомендовано проведение вакцинации в соответствии с планом календарных прививок через 6 мес. после перенесенного STEC-ГУС.

5.1.2 Атипичный ГУС

- Рекомендована эрадикация хронических очагов аденоидной, тонзиллярной и зубной инфекции, поскольку большинство эпизодов аГУС запускаются с помощью инфекций […….].

  (УУР ….;УДД …..)
- Рекомендовано проведение всех вакцинаций, включая противогриппозную, за исключением живых аттенуированных вакцин

  […….].

  (УУР ….;УДД …..)
- **Комментарий:** *у отдельных больных рецидивы отмечены после вакцинаций. Тем не менее, польза последних существенно превалирует над риском.*

5.2. Мониторинг состояния (ведение пациентов)

5.2.1 Типичный ГУС

Дети, перенесшие ГУС нуждаются в длительном последующем наблюдении, поскольку первичное почечное повреждение может вызвать стойкую протеинурию, снижение СКФ, артериальную гипертензию. Дважды в год рекомендуется контроль почечных функций (креатинин, расчетная СКФ), общий анализ крови с тромбоцитами. При достижении ХПН решение вопроса о ее посиндромной терапии и начале заместительной почечной терапии.

Повторные госпитализации показаны в основном при прогрессировании почечной недостаточности.

5.2.2 Атипичный ГУС

аГУС с учетом тяжести заболевания и прогноза требует постоянного наблюдения нефролога с привлечением специалистов различного профиля (неврологов, гастроэнтерологов, гематологов и др.). Пациенты, получающие регулярные инфузии экулизумаба раз в две недели, как правило, наблюдаются в том стационаре, где эти инфузии осуществляются. При стабильном состоянии пациента плановое введение экулизумаба возможно в условиях стационара / дневного стационара. При отсутствии терапии экулизумабом показано посещение специалиста 1 раз в два-три месяца.

При рецидиве признаков ТМА (анемия, тромбоцитопения, ухудшение почечных функций и появление экстраренальной симптоматики) показана незамедлительная госпитализация.

6. Организация оказания медицинской помощи

ГУС в результате инфекции Shigella dysenteriae тип 1

Shigella dysenteriae тип 1, продуцирующая шигатоксин, является основной причиной ГУС в эндемических регионах, таких как Бангладеш или Африка. Этот тип ГУС протекает тяжелее, чем STEC-ГУС. В 20% случаев отмечается бактериемия, часто с развитием септического шока и внурисосудистой коагуляции. Смертность колеблется в пределах 20 - 40%. У 40 % развивается ХПН, которая в течение нескольких лет достигает терминальной стадии. Раннее назначение антибиотиков (цефалоспорины 3 поколения или хинолоны) снижают риск развития ГУС у детей, инфицированных Shigella dysenteriae тип 1 [2].

ГУС, вторичный по отношению к Streptococcus pneumoniae

Выделяют особую форму ГУС, который развивается непосредственно после инфекции Streptococcus pneumoniae (пневмония и/или эмпиема и менингит) [5], в основном у детей младше 2 лет [1, 9].

Механизм развития этой формы ГУС особенный. Нейраминидаза Streptococcus pneumoniae атакует N-ацетилнейраминовую кислоту поверхности клеток, обнажая при этом криптантиген (холодовой) Thomsen-Friedenreich (Т-антиген) - компонент клеточных мембран эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток клубочков. У человека имеются естественные антитела к Т-антигену, которые приводят к агглютинации эритроцитров и запуску процессов, приводящих в итоге к развитию ГУС. При пневмококковой инфекции положительный тест на Т-активацию свидетельствует о повышенном риске развития ГУС. Прямой тест Кумбса обычно также позитивен. Смертность, в основном обусловленная менингитом, составляет приблизительно 10 %. Другие 10% быстро уходят в терминальную почечную недостаточность, 20% имеют остаточные явления – нарушение почечной функции, гипертензию (5).

Введение плазмы и не отмытых эритроцитов противопоказано, поскольку они содержат анти-Т IgM антитела, которые могут спровоцировать рецидив ГУС. Отдельные работы свидетельствуют об эффективности заменного переливания плазмы (ЗПП) с последующим замещением альбумином.

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

7.1 Осложнения

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

7.2 Исходы и прогноз

7.2.1 Типичный ГУС

Смертность, в основном в результате поражения ЦНС, в 2000-е гг. составляла 1-5 %.

В большинстве случаев в течение менее чем 1 - 2 недель исчезают гемолитическая анемия и тромбоцитопения, нормализуется диурез. Несмотря на это, в среднем в течение 4 месяцев катамнестического наблюдения приблизительно 10% детей достигают тХБП. В дополнение, у 25% детей отмечаются остаточные изменения почек: снижение скорости клубочковой фильтрации 70 - 80 мл/мин/1,73 м², гипертензия или протеинурия. **Факторами риска неблагоприятного прогноза при типичном ГУС являются** *[4]*.**:**

- анурия > 8 дней
- госпитализация > 4-х недель
- поражение ЦНС

- выраженный лейкоцитоз (> 20 тыс. в 1 мкл)
- длительная анемия (> 30 дней)
- ишемический колит
- артериальная гипертензия
- протеинурия ≥1 года после купирования острой стадии
- кортикальный некроз, поражение более 50% клубочков, артериолярный тип поражения
- дисплазия почечной ткани
- длительность ЗПТ > 4 недель

Комментарий: Наиболее значимым фактором риска долгосрочных осложнений со стороны почек является тяжесть поражения почек во время острого эпизода. Тяжелое ОПП может быть ассоциировано с долгосрочной гипертензией, протеинурией, снижением СКФ и неврологическими осложнениями. Пациенты редко восстанавливают функцию почек, если продолжительность диализа превышает 4 недели. Развитие протеинурии в течение 1 года может быть ассоциировано с неблагоприятными последствиями в будущем. Некоторые пациенты, восстановившие сывороточные уровни креатинина и клиренс креатинина, но имеющие постоянную протеинурию, подвержены риску развития ХБП и тХПН более чем через 5 лет, а иногда через 20 лет после острого заболевания *[2, 21].*.

После перенесенного тГУС все пациенты должны наблюдаться не менее 5 лет, а срок наблюдения за пациентами, перенесшими тяжелый тГУС, не может быть установлен при наличии протеинурии, гипертензии или снижения рСКФ.

Комментарий: Если функция почек сохранна в течение 1 года, она будет оставаться стабильной еще от 1 до 5 лет после перенесенного ГУС у большинства детей, и в дальнейшем наблюдении нуждаются пациенты с протеинурией, гипертензией, нарушениями ультразвуковой картины и/или снижением СКФ в течение 1 года. Тем не менее, ряд авторов предполагают, что до появления каких-либо клинических проявлений может пройти от 2 до 5 лет, и поэтому все пациенты, перенесшие тГУС должны длительно наблюдаться для своевременного выявления поздно возникающих осложнений.

Отсроченная протеинурия и/или снижение функции почек может быть результатом гиперфильтрации и последующего склероза оставшихся гломерул. Косвенно это подтверждается результатами исследования гломерулярного почечного функционального резерва, согласно которым белковая нагрузка не приводила к ожидаемому увеличению

рСКФ у части пациентов, полностью восстановившихся после ГУС. Однако клиническая актуальность этих выводов остается неопределенной.

7.2.2 Атипичный ГУС

В целом прогноз аГУС неблагоприятный. Смертность в острой стадии составляет 5-10 %. Приблизительно у 50 % пациентов развивается тХПН, чаще в течение 1 года от начала манифестации. Экстраренальные проявления, чаще поражение ЦНС (судороги, кома, ишемические очаги на МРТ) отмечаются не менее чем у 20% пациентов.

Рецидивы аГУС отмечаются при всех вариантах, чаще у пациентов с мутацией MCP. Провоцирующие инфекции при этой мутации сопровождаются острым гемолизом, тромбоцитопенией и ОПН в результате гемоглобинурии. В большинстве этих случаев функция почек полностью восстанавливается. Промежуток времени между рецидивами может колебаться от нескольких недель до многих лет [18].

Наиболее благоприятный прогноз отмечается при наличии MCP мутации, наиболее неблагоприятный - при CFH и сочетанных мутациях. Во французском исследовании смерть или тХПН в течение менее чем 1 года от начала заболевания отмечены у 60% с мутацией CFH, у 37% с мутацией CFI, у 33% с мутацией C3, у 60% с комбинированными мутациями, у 32% в группе с неизвестной этиологией и 0% с мутацией MCP [7]. У больных с анти-CFH антителами в случае раннего лечения плазмаобменами заболевание имеет благоприятное течение [10, 16, 18].

- ✓ *У 36% детей и 64% взрослых развивают ХБП V ст. / умирают в течение 3-5 лет от начала заболевания*
- ✓ *Применение **Экулизумаба** изменило прогноз общей и почечной выживаемости при аГУС, а также предотвратило снятие вопроса о проведении трансплантации во многих случаях*
- ✓ *Прогноз почечной выживаемости определяется временем назначения **Экулизумаба,** независимо от генетического варианта*
- ✓ *Раннее начало соответствующей терапии связано с лучшими результатами лечения и большим повышением рСКФ*
- ✓ *Лечение **Экулизумабом** одинаково эффективно при всех генетических вариантах и также у пациентов без выявленных вариантов*

. Fremeaux-Bacchi V et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:554–62. 2. 2. Ariceta G et al.J Am Soc Nephrol. 2018;29:44. 3. Raina R, Grewal MK, Radhakrishnan Y et al. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2019 Sep 4;12:183– 204. 3. Avila Bernabeu AI et al. Nephron. 2020 Sep 18:1-13.

Критерии оценки качества медицинской помощи

	Критерии качества	Отметка о выполнении
1	Выполнена консультация нефролога	Да/нет
2	Выполнен общий анализ крови	Да/нет
3	Выполнен биохимический анализ крови: креатинин, мочевина, лактатдегидрогеназа (ЛДГ); билирубин, трансаминазы, электролиты (натрий, калий, хлориды, фосфор, кальций)	Да/нет
4	Выполнена реакция Кумбса (прямая) (при установлении диагноза)	Да/нет
5	Выполнено бактериологическое и/или серологическое исследование кала для выявления STEC-инфекции (при установлении диагноза)	Да/нет
6	При отсутствии положительной клинической динамики проведено исключение атипичного варианта гемолитико-уремического синдрома: исследование уровня С3 и С4 компонентов комплемента в крови (при установлении диагноза)	Да/нет
7	Выполнена инициация заместительной почечной терапии (диализ) при продолжительности анурии более 24 часов	Да/нет
8	Выполнена трансфузия эритроцитов при уровне гемоглобина ниже 70 г/л	Да/нет

Список литературы

1. Каган М.Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией (Обзор литературы) Нефрология и диализ, 2013 год; 15(2): 116-119
2. Луара Ш. Гемолитико-уремический синдром. В кн: Детская нефрология. Практическое руководство. Под ред. Э.Лойманна, А.Н.Цыгина и А.А.Саркисяна.-М.:Литтерра, 2010.-400 с.
3. Резолюция экспертного совета по оптимизации подходов к терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома по итогам заседания 18 апреля 2014 года, г. Москва Нефрология и диализ, 2014 год; 16(2): 304-306
4. Шпикалова И.Ю. Панкратенко Т.Е. Эмирова Х.М. Зверев Д.В. Толстова Е.М. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы) Нефрология и диализ, 2014 ; 16(3): 328-338
5. Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M, Morteruel E, Lopez-Trascasa M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. Am J Kidney Dis. 2012;59:707–10.
6. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D et al.. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative haemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 687-696.
7. Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, Goodship TH, Remuzzi G. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:88–99
8. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, Mele C, Bresin E, Cassis L, Gamba S, Porrati F, Bucchioni S, Monteferrante G, Fang CJ, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP, Remuzzi G. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. Blood. 2006;108:1267–79.
9. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2008 ; 23 : 1951-6.

10. Davin JC, Strain L, Goodship TH. Plasma therapy in atypical haemolytic uremic syndrome: lessons from a family with a factor H mutation. Pediatr Nephrol. 2008;23:1517–21.
11. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, Weiss L, Fridman WH, Fremeaux-Bacchi V. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2005;16:555–63.
12. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Atypical hemolytic uremic syndrome: From the rediscovery of complement to targeted therapy. Eur J Intern Med. 2013;24:492–5.
13. Geraghty MT, Perlman EJ, Martin LS, Hayflick SJ, Casella JF, Rosenblatt DS, Valle D. Cobalamin C defect associated with hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr. 1992;120:934–7
14. Krid S, Roumenina LT, Beury D, Charbit M, Boyer O, Frémeaux-Bacchi V, Niaudet P. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. Am J Transplant. 2012;12:1938–44.
15. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2013;368:2169–81.
16. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N et al. An international consensus approach to the management of atypical haemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2015; Published online: 11 April 2015.
17. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2008 ; 23 : 1957-72.
18. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1844–59
19. Noris M, Remuzzi G. Atypical-hemolytic uremic syndrome. N Engl J Med. 2009;361:1676–87.
20. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1035–50

21. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal haemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2008 ; 23 : 1303-8.
22. Saland JM, Emre SH, Shneider BL, Benchimol C, Ames S, Bromberg JS, Remuzzi G, Strain L, Goodship TH. Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. Am J Transplant. 2006;6:1948–52.
23. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated haemolytic uremic syndrome (HUS). Pediatr Nephrol 2008 ; 23 : 1749-60.
24. Taylor M. Enterohaemorrhagic Escherichia coli and Shigella dyseteriae type 1-induced haemolytic uraemic syndrome. Pediatr Nephrol 2008 ; 23 : 1425-31.
25. Weitz M, Amon O, Bassler D, Koenigsrainer A, Nadalin S. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2011;26:1325–9.
26. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. for the French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. Nat Rev Nephrol. 2012;8:643–657

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

Баранов А.А. акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

Намазова-Баранова Л.С. акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент EPA/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Цыгин А.Н., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России.

Вашурина Т.В., д.м.н., член Союза педиатров России.

Маргиева Т.В., к.м.н., член Союза педиатров России.

Ананьин П.В., к.м.н., член Союза педиатров России.

Мазо А.М., к.м.н.

Пушков А.В., к.б.н., член Союза педиатров России.

Савостьянов К.В., к.б.н., член Союза педиатров России.

Эмирова Х.М.

Шилова М.М.

Зокиров Н.З.

Вишнёва Е.А.

Калюжная Т.А.

Федосеенко М.В.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-нефрологи;
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
4. Врачи – генетики;
5. Студенты медицинских ВУЗов
6. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

-поиск в электронных базах данных.

Методы, использованные для анализа доказательств:

-обзоры опубликованных мета-анализов;

-системные обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

-Консенсус экспертов;

-Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Сила и качество рекомендаций в соответствии с проведенным анализом доказательств (табл. П1, П2) приведены в тексте.

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

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

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

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

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

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

Порядки оказания медицинской помощи:

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи")

3. Информация о лекарственных препаратах: Государственный реестр лекарственных средств: https://grls.rosminzdrav.ru

4. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);

5. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);

6. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».

7. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.

8. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».

9. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

10. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»

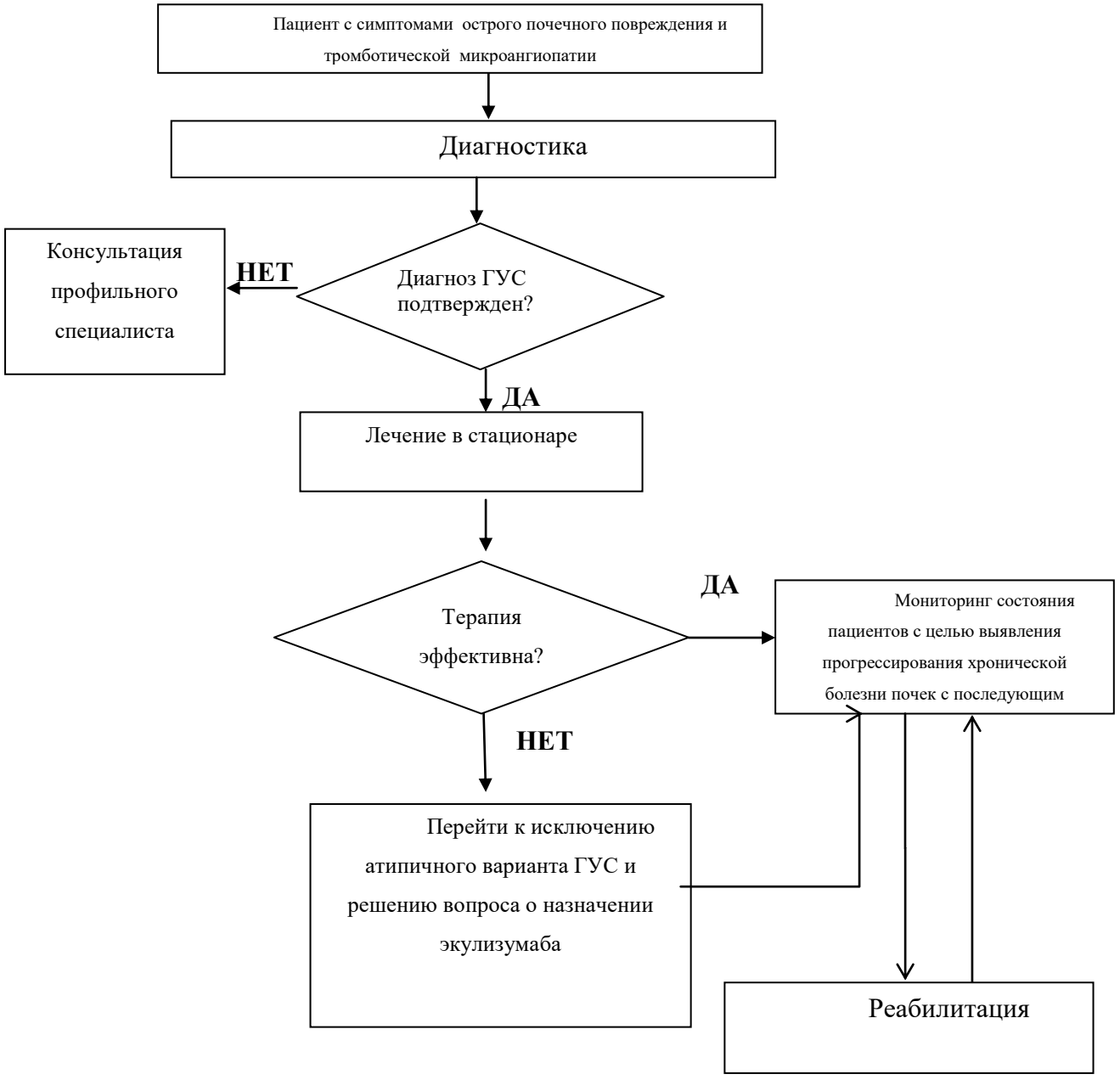
12. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: Методические указания.—М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002.— 16 с.
13. «Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации» (утв. Минздравом России 12.04.2019

Примеры диагнозов:

о Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с диареей (STEC-ГУС). Острая почечная недостаточность. Стадия анурии. Перитонеальный диализ.

о Гемолитико-уремический синдром. Атипичный вариант (мутация гена CFH p.His272Tyr). Рецидив тромботической микроангиопатии. Хроническая болезнь почек III стадия. Сопутствующий: Вторичная энцефалопатия с судорожным синдромом.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача при подозрении на



Приложение В. Информация для пациента

ГУС является одной из ведущих причин развития ОПН у детей. Он характеризуется триадой признаков: Кумбс-негативной *гемолитической анемией* с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), *тромбоцитопенией* и *ОПН.* Указанные

признаки являются составляющими ТМА – распространенной окклюзии сосудов мелкого калибра тромбами, возникшими вследствие повреждения эндотелия. В результате поражения эндотелиальных клеток происходит механическое повреждение эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле, особенно в почках [23, 24].

У большинства (90-95%) детей отмечается так называемый типичный или пост-диарейный ГУС, (Д+ГУС) который вторичен по отношению к инфекции *Escherichia coli*, продуцирующей т.н. шигатоксин (**S**higa**tox**ine; Stx) (Stx–продуцирующая *E coli*, STEC). Реже инфекционными стимулами служат шигеллы и пневмококки.

Другая форма ГУС, называемая атипичной (аГУС), встречается гораздо реже (5-10 % всех случаев) и является результатом аномалии (чаще генетической) белков, регулирующих процесс активации комплемента [6, 13, 20].

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

1. Типичный ГУС

В продромальной фазе Д+ ГУС отмечается диарея (у 90–95%), рвота (у 30-60%) и боли в животе. У 70% пациентов через 1-2 дня от начала в стуле появляется кровь. Манифестация ГУС начинается в среднем через 6 (2-14) дней. Бледность, общее недомогание, слабость, летаргия, изменение поведения, небольшая желтушность, уменьшение количества мочи после «кровавой» диареи должны насторожить врача в отношении ГУС [2, 23].

ГУС начинается внезапно и характеризуется типичной комбинацией признаков:

- *Гемолитическая анемия:* уровень гемоглобина у большинства детей при госпитализации бывает <80 г/л, имеются шизоциты (2-10%), 70% нуждаются в трансфузии крови.
- *Тромбоцитопения* (приблизительно 50 000 – 70 000 × 10^9/л) не является достаточно выраженной, чтобы вызвать кровотечения в отсутствие хирургических вмешательств, хотя у некоторых детей появляется кожный геморрагический синдром.
- *Лейкоцитоз* более 20 000 × 10^9/л в тяжелых случаях ГУС является частой находкой.
- *Острая почечная недостаточность* с повышением уровня сывороточного креатинина и мочевины. Приблизительно половина пациентов имеют тяжелую олигурию или анурию, 50-60% нуждаются в остром диализе. При наличии хоть какого-нибудь количества мочи постоянно определяются микро- или макрогематурия и протеинурия. Поскольку анурия диагностируется с опозданием, пациенты легко становятся гипергидратированными, поэтому первыми проявлениями ГУС могут быть гипонатремия и гиперволемия с артериальной гипертензией. В других случаях отмечается обезвоженность из-за диареи и рвоты. Уровень сывороточного калия, который сначала может быть низким из-за кишечных потерь, быстро повышается. Часто отмечаются ацидоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия и гиперурикемия.
- К *экстраренальным проявлениям* относятся:
- *Поражение центральной нервной системы* (ЦНС), которое является основной причиной смерти, отмечается приблизительно у 20 % детей. Частыми симптомами

являются фокальные или генерализованные судороги, стридор, нарушение сознания. Возможны гемипарестезия или гемиплегия, корковая слепота, кома, иногда децеребрация с вовлечением ствола головного мозга. В начале результаты КТ или МРТ сканирования могут быть нормальными или выявить участки пониженной плотности. В случае ограниченного и обратимого ишемического поражения, возможно полное восстановление нервной системы. Диффузные либо локализованные в стволе мозга некротические изменения могут привести к смерти или тяжелым неврологическим последствиям [4].

- Серьезное поражение *желудочно-кишечного тракта* отмечается приблизительно у 10% пациентов и характеризуется: тяжелым геморрагическим колитом с постоянной меленой, болями в животе, рвотой, состоянием частичной непроходимости; реже наблюдается токсический мегаколон, инвагинация, перфорация толстой кишки или выраженный некроз, вторичный стеноз толстой кишки.

- Отек *поджелудочной железы* при ультразвуковом исследовании в сочетании с повышением уровня амилазы и липазы отмечается у приблизительно 10 % пациентов. Редко развивается некротизирующий *панкреатит*. В результате некроза островковых клеток возможно развитие транзиторного или перманентного инсулинозависимого *сахарного диабета*.

- *Поражение печени* отмечается у 40%, проявляется гепатомегалией и повышением уровня трансаминаз и имеет относительно доброкачественное течение.

- *Сердечно-сосудистые осложнения* (за исключением сердечной недостаточности в результате гиперволемии и гипертензии) встречаются редко (2%) и включают ишемию миокарда с сердечной недостаточностью, аритмии, миокардит или тампонаду сердца.

2. Атипичный ГУС

Возраст. Очень ранее начало (даже в периоде новорожденности) характерно для аГУС, связанного с мутациями CFH и CFI (средний возраст 6 мес. и 2 мес. - соответственно). Наоборот, при мутации MCP заболевание всегда начинается после 1 года. Варианты аГУС с неидентифицированными мутациями могут начаться в любом возрасте. Анти-CFH антитела чаще отмечаются ближе к подростковому периоду.

В целом клинические проявления аГУС аналогичны таковым при STEC-ГУС за исключением рецидивирующего характера ТМА, выявляемого примерно у

четверти больных и большего процента пациентов, достигающих терминальной стадии хронической почечной недостаточности в исходе первого эпизода аГУС.

Приложение Г2. Дифференциальная диагностика и лечение вариантов ТМА

	***S.pneumoniae*-ГУС**	**ТТП**	**STEC-ГУС**	**ГУС при дефектах кобаламина**	**аГУС**
Возраст	<2	<2-15% 2-9 – 20% 9-16-60%	<0,5 – 5% 0,5-3 – 65% >3 – 30%	<0,1 – 50% 1,5-14 – 40% >20 – 10%	0-0,5 – 28% 0,5-2 – 128% 2-15 – 44%
Диарея, %	нет	возможна	95%, у >60% кровь в стуле	часто	39%
Гематологические характеристики, %	Положит. Прямая р.Кумбса – 90%, Лейкоцитоз	Тромбоциты< 30 × 10^9/л	Тромбоциты чаще> 30 × 10^9/л Лейкоцитоз	Мегалобласты Лейкопения Панцитопения	Тромбоциты > 30 × 10^9/л, у 15%> 150 × 10^9/л Гемоглобин >100 г\л у 6%
ОПН, %	100% Диализ у 40-80%	Не часто, Диализ не требуется	95% Диализ у 50%	Протеинурия, гематурия, медленное развитие ХБП у 50%	85% Диализ у 60%
Неврологические симптомы, %	Менингит у 30%	До 70%	До 20%	100% при неонатальных формах	16%
Поражение сердца, %	возможно	возможно	2-5%	55%	2%
Семейный анамнез	нет	Возможно аутосомно-рецессивное наследование	Одновременное развитие в семьях при инфекции	Аутосомно-рецессивное наследование	27%. Аутосомно-доминантное с различной пенетрантностью или рецессивное
Терапия первой линии	Ванкомицин, цефалоспорины, плазма,	Плазма, кортикостероиды, ритуксимаб	Симптоматическое лечение, диализ	Гидроксикобаламин, фолиевая кислота, бетаин	Экулизумаб (Плазмаферез, если экулизумаб

	неотмытые эритроциты				недоступен)

Приложение Г3. Основные положения и рекомендации

1. Типичный ГУС

1.1 При развитии острой почечной недостаточности в возрасте от 6 месяцев до 3 лет велика вероятность ГУС в качестве ее причины.

1.2 Аргументом в пользу ГУС может служить анамнестическое указание на предшествующий эпизод диареи с примесью крови в стуле

1.3 Клиническими признаками ГУС помимо симптомов острой почечной недостаточности (олигурия, азотемия, гипергидратация и др.) являются Кумбс-негативная гемолитическая анемия с присутствием в мазке шизоцитов и тромбоцитопения, отражающие активный процесс тромботической микроангиопатии.

1.4 В качестве необходимого диагностического теста рекомендуется исследование шига-токсина в стуле методом ПЦР или определение IgM-антител к липополисахариду E.Coli, продуцирующей шига-токсин, являющийся основным этиологическим фактором ГУС.*(1A)*

1.5 При развитии ОПН с анурией, некорригируемыми гипергидратацией, электролитными расстройствами, артериальной гипертензией рекомендуется незамедлительная инициация заместительной почечной терапии (перитонеальный диализ, гемодиализ, продленная вено-венозная гемодиафильтрация) с учетом возраста и состояния гемодинамики больного.*(1B)*

1.6 Не рекомендуется назначение антибиотиков для лечения диареи при ГУС с учетом возможности усиления поступления в циркуляцию шига-токсина из разрушенных микробных клеток. *(2B)*

1.7 Для коррекции выраженной анемии с симптомами гипоксемии рекомендуются трансфузии эритроцитарной массы. *(1A)*

1.8 За исключением выраженного кровотечения, не рекомендуется введение тромбоцитарной массы, так как это может привести к усилению образования микротромбов. *(2B)*

1.9 Дети, перенесшие ГУС нуждаются в длительном наблюдении с учетом вероятности отдаленных последствий в виде формирования хронической болезни почек.

2. Атипичный ГУС

2.1 Отсутствие диарейного продрома, негативный результат исследования на шига-токсин, семейный и рецидивирующий характер заболевания, признаки активации

альтернативного пути комплемента, мультиорганность поражения требуют исключения атипичного ГУС – комплемент-опосредованной ТМА (тромботической микроангиопатии), чаще всего вызванной мутациями генов белков системы комплемента.

2.2 При подозрении на атипичный ГУС рекомендуется исследование активности фактора ADAMTS 13 для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *(1A)*

2.3 Дифференциальную диагностику аГУС следует проводить с ТМА при системной красной волчанке, применении ряда лекарственных препаратов и метил-малоновой ацидурии. *(1B)*

2.4 Рекомендуется исследование уровня антител к фактору Н комплемента (CFH) для исключения антитело-опосредованной формы аГУС. *(1B)*

2.5 В качестве патогенетической терапии аГУС рекомендуется применение экулизумаба – моноклонального антитела к С5 компоненту комплемента, блокирующего дистальную часть альтернативного пути его активации. *(1B)*

2.6 При выявлении высокого уровня антител к фактору Н возможно использование иммуносупрессивной терапии ритуксимабом. *(2B)*

2.7 При отсутствии возможности незамедлительного начала лечения экулизумабом рекомендуется плазмотерапия в виде плазмообменов или трансфузий свежезамороженной плазмы. *(2B)*

2.8 Для определения продолжительности терапии экулизумабом рекомендуется оценка его эффекта на протяжении нескольких месяцев и проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций генов системы комплемента: *CFH, CFI, CFB, C3, THBD, MCP*. *(2B)*

Приложение Г4. Расшифровка примечаний

** – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р)

- применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет

Приложение Г5. Схема

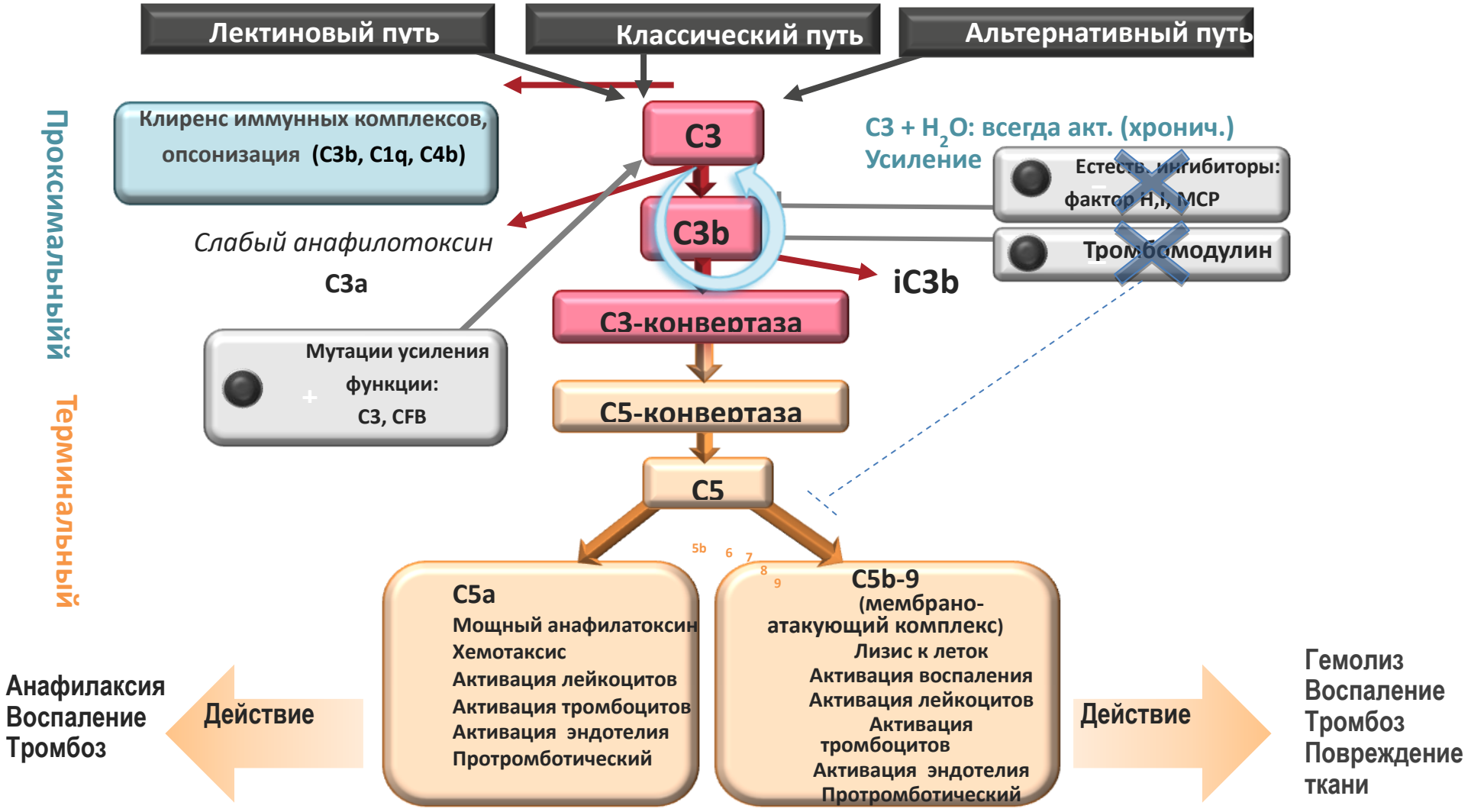



Рис.1. Каскад комплемента и его роль в патогенезе атипичного ГУС