



Городская
Клиническая
Больница
им. А.К.Ерамишанцева



Российский университет
дружбы народов
RUDN University

аГУС – современные принципы диагностики и лечения

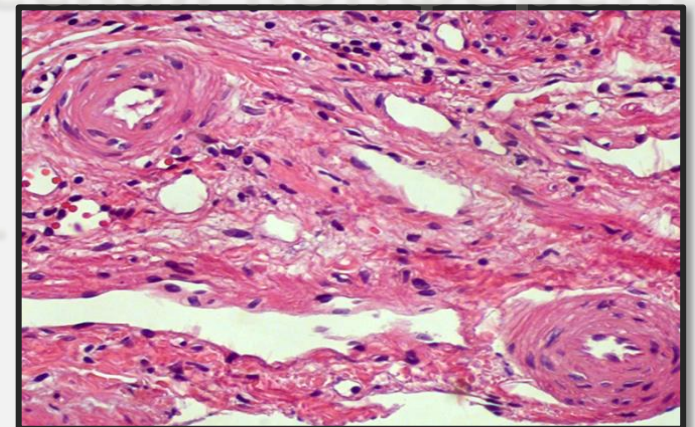
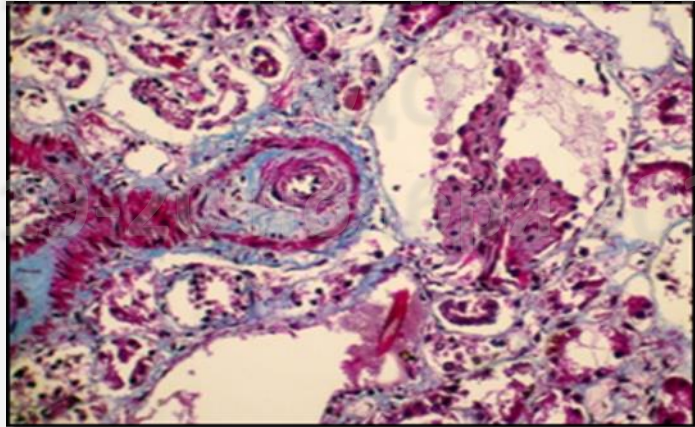
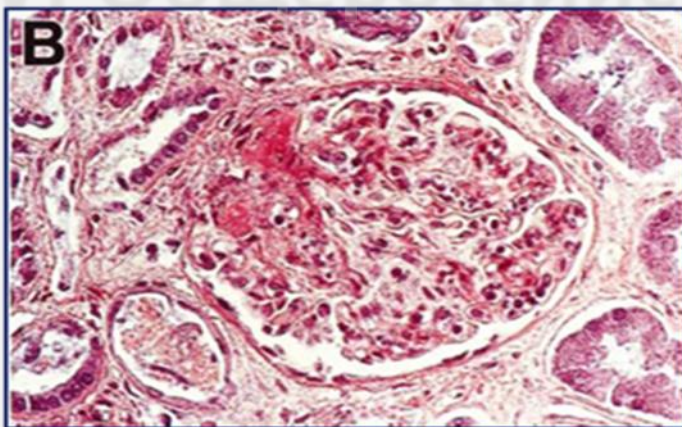
Профессор Н.Л. Козловская

XVI Общероссийская научно-практическая
конференция РДО 19.11.2021 - 20.11.2021



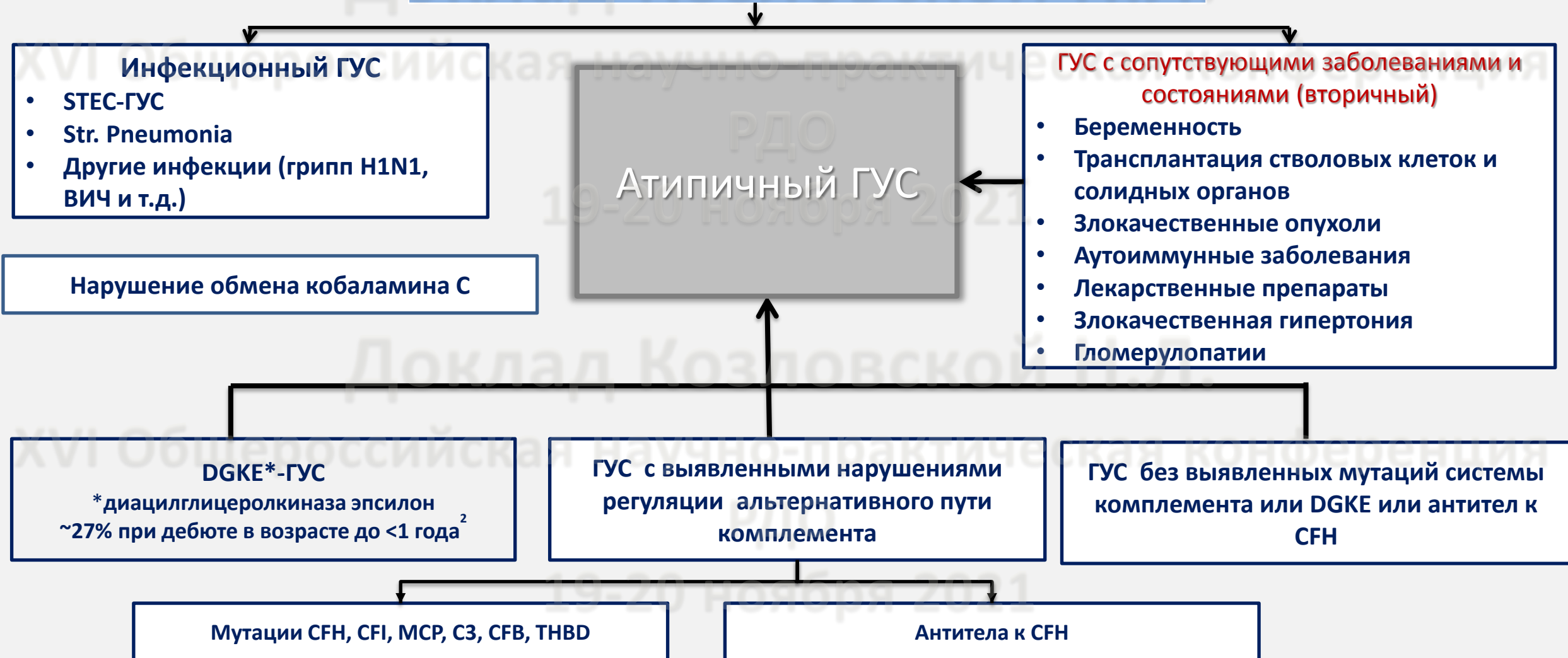
Атипичный гемолитико-уремический синдром:

Хроническое системное заболевание генетической природы из группы тромботических микроангиопатий с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит хроническая неконтролируемая активация комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (капилляры, артериолы, артерии малого калибра) многих органов, но преимущественно почек - *так называемой комплемент-опосредованной ТМА*



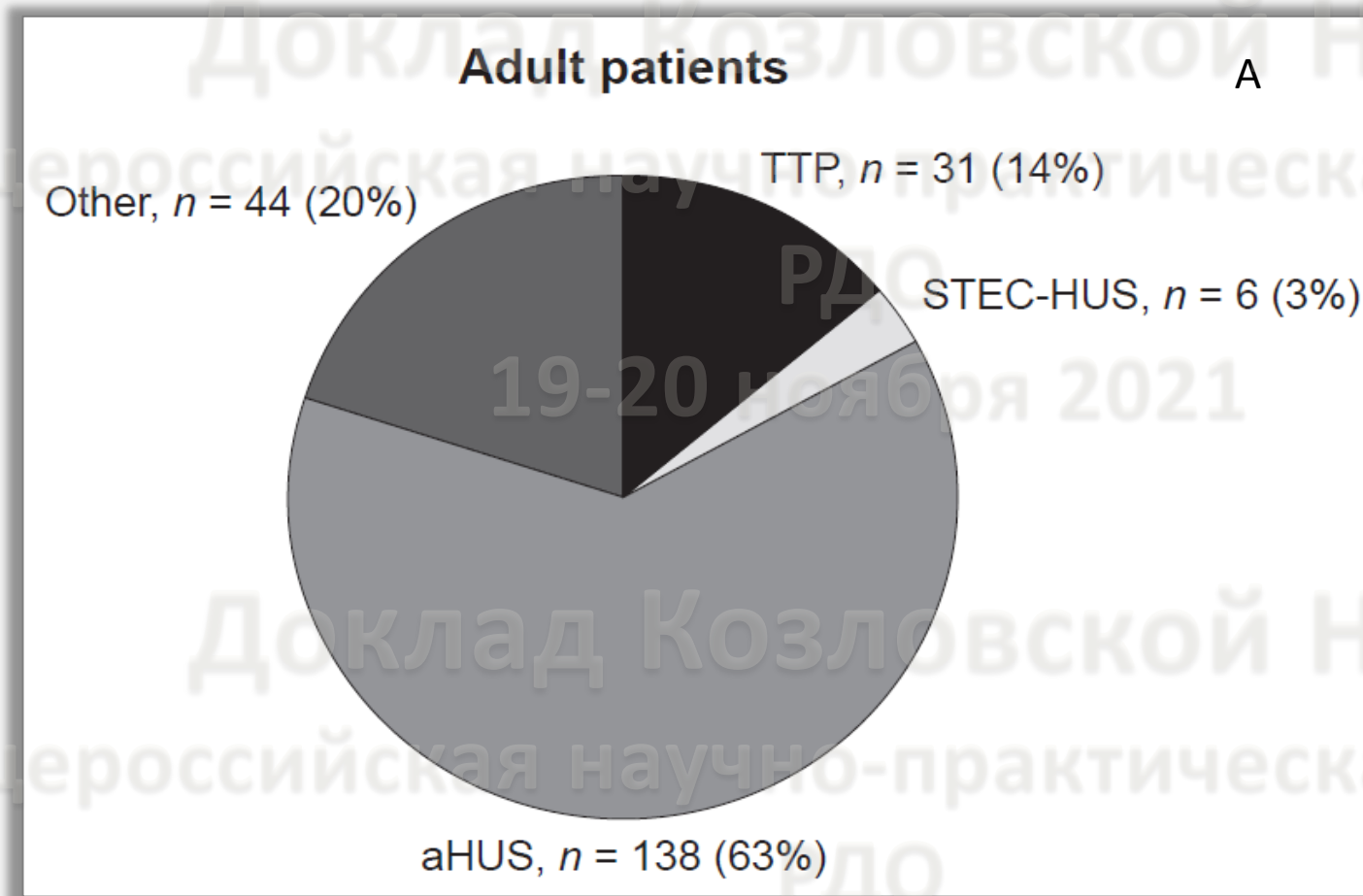
Классификация гемолитико-уремического синдрома

D59.3 Гемолитико-уремический синдром



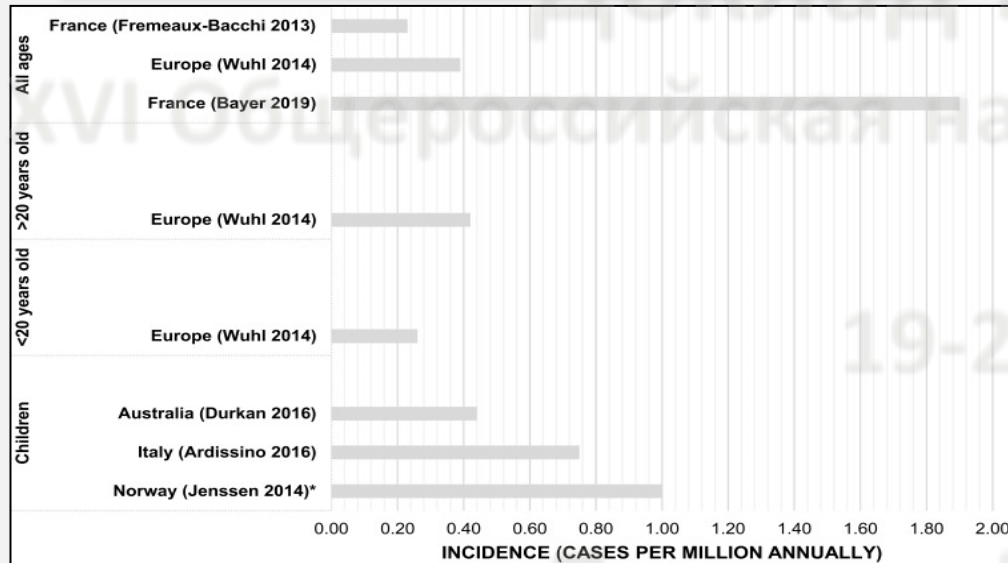
Частота ТТП и ГУС среди взрослых пациентов с ТМА

n=219

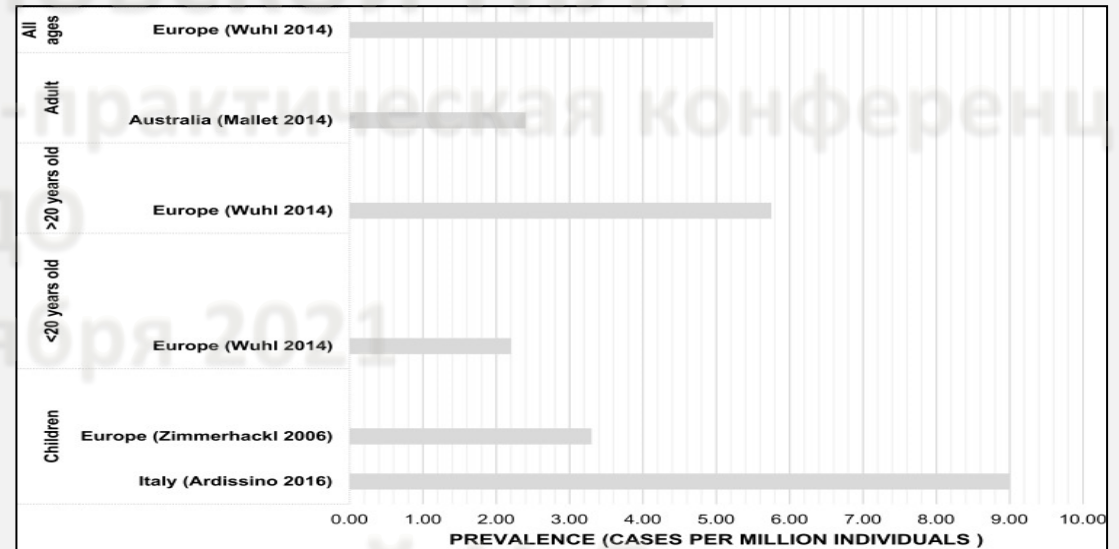


Атипичный ГУС – орфанное заболевание

Заболеваемость аГУС /млн



Распространенность аГУС/млн



Заболеваемость среди всех возрастов ~ 0,23-1,9/млн
Среди детей и подростков ~ 0,26 – 0,75/млн

Распространенность среди всех возрастов ~ 4,9/ млн
Среди детей и подростков ~ 2,2 – 9,4 /млн

Орфанные заболевания – заболевания, затрагивающие небольшую часть популяции
Основной критерий орфанного заболевания – распространённость не более 10 случаев на 100000 населения

Другие критерии:

- ✓ хроническое жизнеугрожающее течение или наличие инвалидизирующих расстройств
- ✓ Требующие для своего лечения специфического лекарственного средства

Научно-практическим советом МЗРФ принято решение об одобрении рекомендаций 01.10.2021г.

Клинические рекомендации

Атипичный гемолитико-уремический синдром

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

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

Возрастная группа: взрослые

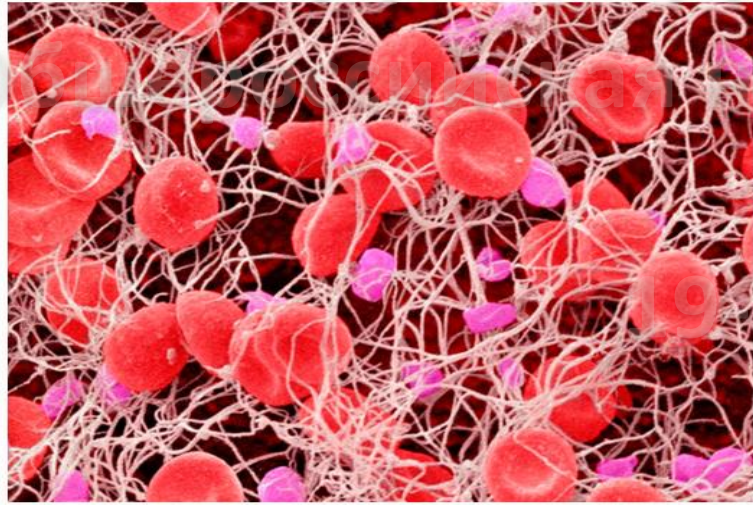
Год утверждения: 2021 (пересмотр каждые 3 года)

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нефрологов

Тип разработки проекта клинических рекомендаций:
По перечню Минздрава России

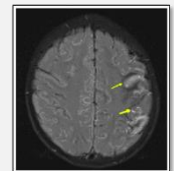
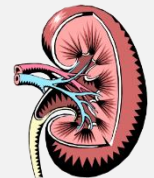
Клинико-лабораторные проявления аГУС



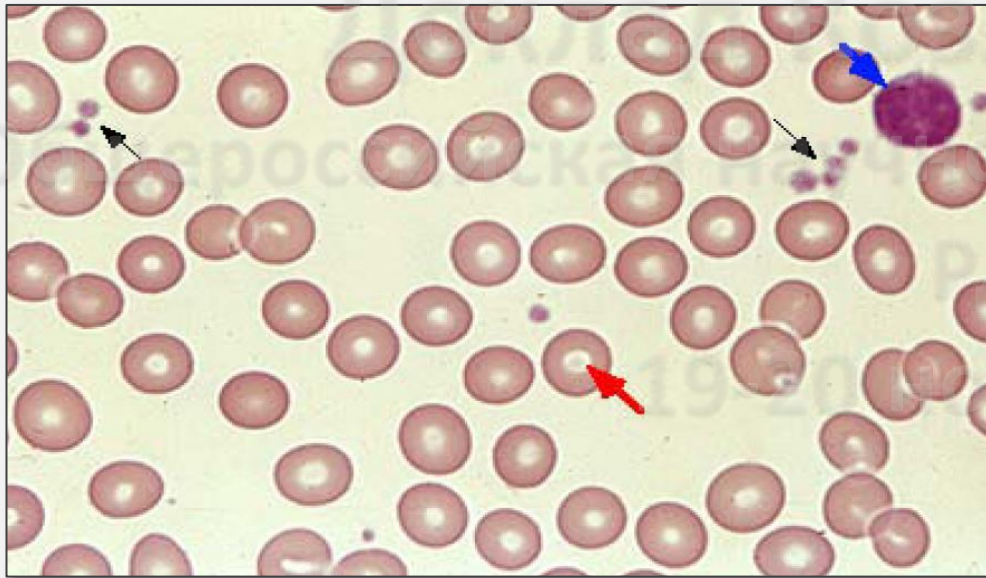
В процессе тромбообразования происходит «потребление» тромбоцитов, идущих на формирование тромба

В результате контакта с тромбами, заполняющими просвет мелких сосудов, происходит повреждение эритроцитов и их разрушение (механический гемолиз)

- Микроангиопатический гемолиз (МАГА):
- Тромбоцитопения или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от базального уровня
- Ишемическое поражение органов: почек, ЦНС, а также сердца, ЖКТ, глаз
- Лихорадка



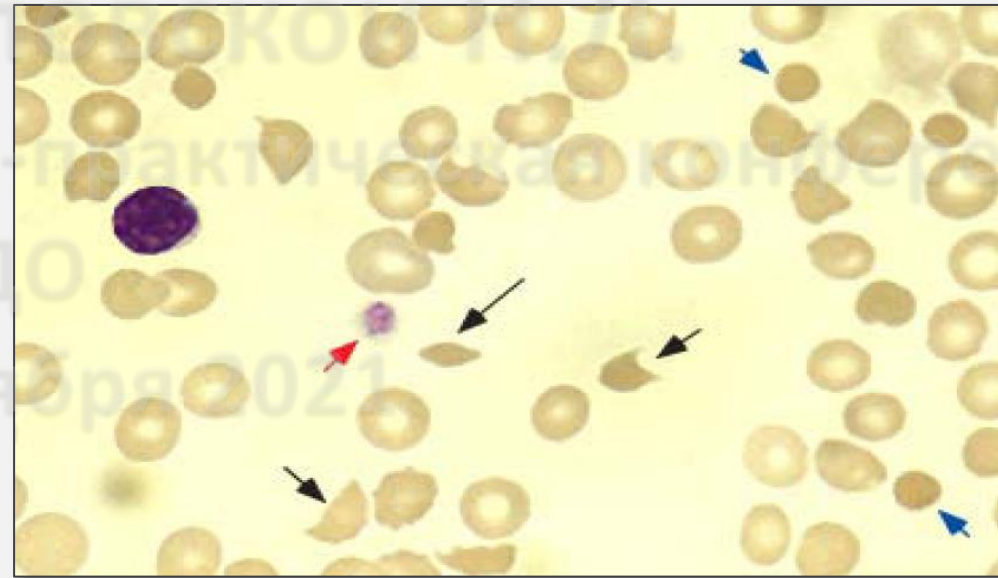
Что такое микроангиопатический гемолиз



Мазок периферической крови здорового человека

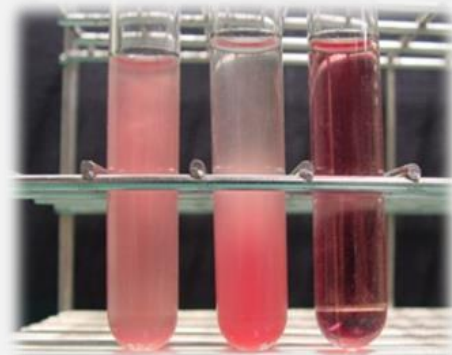
В препарате несколько тромбоцитов (черные стрелки) и нормальный лимфоцит (синяя стрелка).

Эритроциты относительно одинаковые по форме и размеру.



Мазок периферической крови пациента с МАГА

В препарате несколько шизоцитов (маленькие черные стрелки), другие фрагменты эритроцитов (большая черная стрелка); микросфероциты (синие стрелки). В центре крупный тромбоцит (красная стрелка)



Микроангиопатический гемолиз (МАГА) отражает механическое повреждение эритроцитов при контакте с тромбами в сосудах МЦР, на формирование которых уходят тромбоциты. В крови повышены ЛДГ, билирубин, особенно непрямой, гаптоглобин снижен, положителен свободный гемоглобин

Первый эпизод ТМА

Дети Взрослые

Определение STEC-HUS
Культура каловых масс на STEC и ПЦР на гены stx или тест на свободный stx или антиген 0157 с или без серологии LPS по группам STEC

Определение SP-HUS
Культура крови, СМЖ, плевральной жидкости и тест на растворимый SP антиген с или без ПЦР SP
Рентгенография органов грудной клетки или KT DAT (прямой тест Кумбса) с или без обнаружения T-F антигена

Определение сb1C-дефектного-ГУС
Концентрации гомоцистеина в плазме крови
Концентрации метилмалоновой кислоты в моче или плазме крови с или без прямого секвенирования *MMACHC* (в случае высоких концентраций метилмалоновой кислоты)

Начальное обследование (<24-48 часов)

Определение DGKE-ГУС
DGKE секвенирование

Раннее начало (<2 лет)

Атипичный ГУС

Исключение ТТП
Уровень активности ADAMTS13 в плазме крови (если <10%, определение антител против ADAMTS13)

ОПП с или без иммуносупрессии (инфузии плазмы крови в случае врожденной ТТП)

Определение сопутствующего заболевания, связанного с ТМА
Медицинский анамнез, физикальное обследование, лабораторные анализы (ВИЧ, АНА, анти-ДНК и АФЛ)
Злокачественная артериальная гипертензия, HSCT или SOT, злокачественные новообразования, системные заболевания, применение лекарственных препаратов или ВИЧ

Специфическая терапия

аГУС – диагноз исключения. Устанавливается после того, как отвергнуты диагнозы любых других первичных и вторичных ТМА

На протяжении начального обследования (5-7 дней)
Начало ежедневных ОПП с использованием СЗП (1-1.5 объемов плазмы крови / сессия)

В любом возрасте
Личный или семейный анамнез атипичного ГУС
Рецидив ГУС в трансплантате почки

Уровень C3, C4, CFH и CFI в плазме крови с или без CFB, анти-CFH антитела, экспрессия MCP на лейкоцитах
Скрининг на мутации в генах CFH, CFI, MCP, C3, CFB, THBD* и гибридный ген CFH†

Анти-CFH антитела >1000 ЕД/мл

ОПП и иммуносупрессия с или без экулизумаба

Экулизумаб в качестве терапии первой линии в течение < 24 часов с момента начала, если возможно
Если это не доступно, начать ОПП с использованием СЗП (60 мл/кг / сессия; если ОПП не доступно, использовать инфузии плазмы крови)

Переход на экулизумаб
Гематологическая ремиссия на фоне ОПП не всегда приводит к улучшению функции почек

Экулизумаб в качестве терапии первой линии

Все пациенты с атипичным ГУС подходят для назначения терапии экулизумабом, включая пациентов с нормальным количеством тромбоцитов
Для начала терапии экулизумабом не следует ожидать результатов генетических тестов комплемента, поскольку чем раньше начато применение экулизумаба, тем лучше исход в отношении функции почек

Персистирующая тромбоцитопения на протяжении первых 7-10 дней применения экулизумаба

Тенденция в сторону увеличения количества тромбоцитов
Проверить уровень блокады комплемента (CH50 <10%, минимальная концентрация экулизумаба >100 мг/мл)
Не следует возобновлять ОПП

Персистирующая тромбоцитопения после 7-10 дней применения экулизумаба

Отсутствие тенденции в сторону увеличения количества тромбоцитов
Проверить уровень блокады комплемента, концентрацию экулизумаба или полиморфизм CS
Провести повторную проверку и завершить дифференциальную диагностику ТМА, не связанный с системой комплемента

Поддерживающая терапия

STEC-ГУС

Амоксициллин или цефалоспорины третьего поколения

SP-HUS

Внутримышечно гидроксикобаламин с фолиевой кислотой, бетаин и карнитин

Поддерживающая терапия
Неопределенная эффективность ОПП и экулизумаба

Наиболее частые клинические проявления ТМА



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

2.1 Жалобы и анамнез

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

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

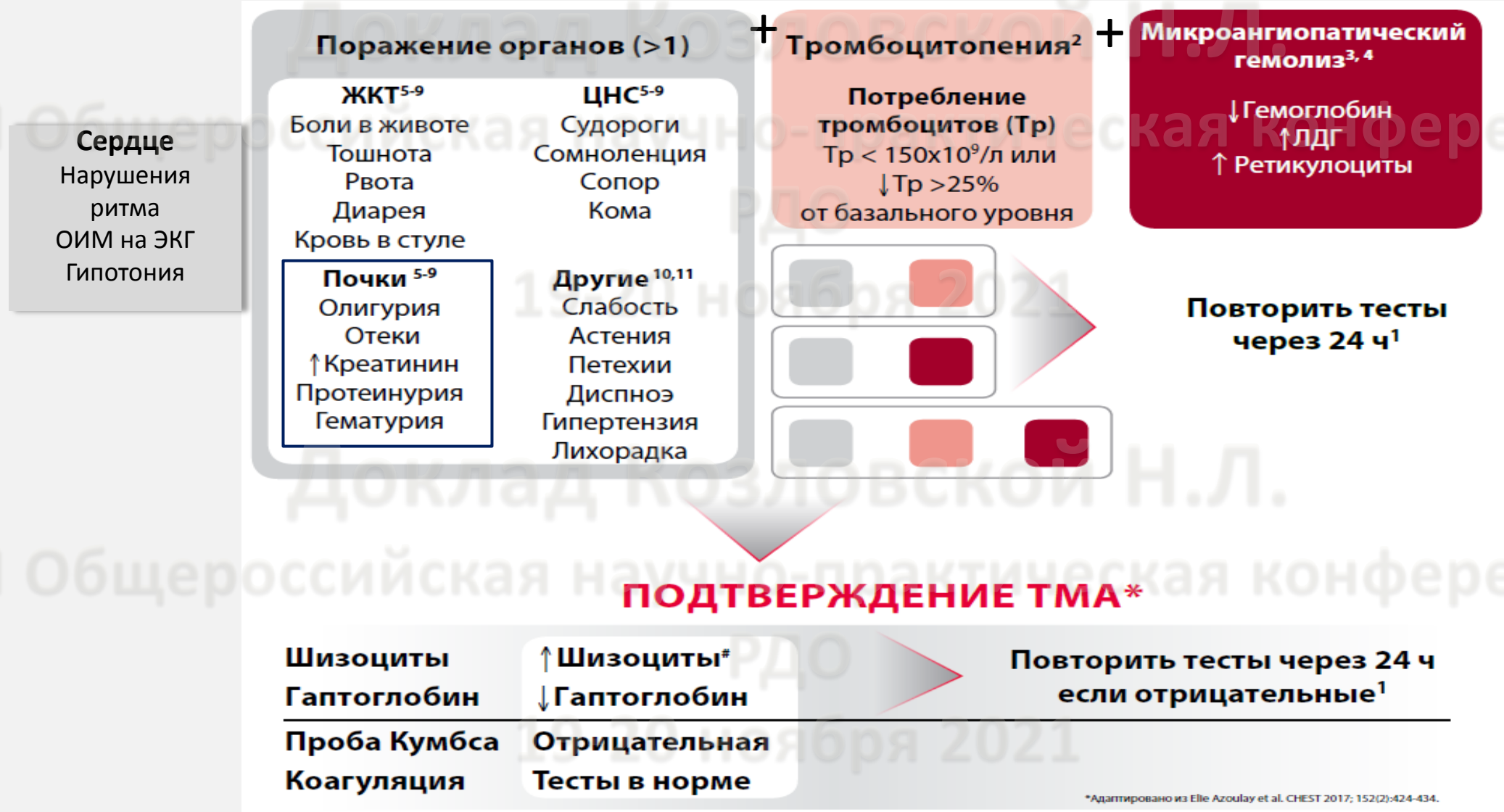
2.2 Физикальное обследование

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

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Диагностический алгоритм при ТМА



1. Elie Azoulay et al. CHEST 2017; 152(2):424-434. 2. Campistol et. all. Nefrología, Volume 35, Issue 5, September–October 2015, Pages 421-447. 3. Caprioli et al. Blood. 2006;108:1267-1279. 4. Noris M, Remuzzi G. N Engl J Med. 2009;361:1676-1687. 5. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al Clin J Am Soc Nephrol.2010;5:1844-1859. 6. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; Blood.2006;108:1267-1279. 7. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. 1997;76:518-521. 8. Sellier- Leclerc A-L, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al; J Am Soc Nephrol. 2007;18:2392-2400. 9. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH, Jr, et al. Pediatr Nephrol. 2011;26:613–619.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Мы рекомендуем всем пациентам с подозрением на ТМА выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый с определением количества тромбоцитов и исследованием уровня шизоцитов в крови, анализ крови биохимический общетерапевтический с определением креатинина, активности ЛДГ в крови и исследованием уровня билирубина свободного (неконъюгированного), непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) и прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем у пациентов с подозрением на ТМА в случае нормального уровня активности ЛДГ в крови проводить исследование уровня гаптоглобина крови как более чувствительного маркера гемолиза, чем ЛДГ

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Мы рекомендуем всем пациентам с подозрением на аГУС и признаками поражения желудочно-кишечного тракта, особенно имеющим диарею, исключать STEC-ГУС; лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации пациента в стационар до начала антибактериальной терапии

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

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

РДО
19-20 ноября 2021

- Мы рекомендуем всем пациентам с подозрением на аГУС определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови для исключения ТТП

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *определение активности металлопротеиназа ADAMTS-13 позволяет четко дифференцировать ТТП и аГУС. Активность ADAMTS-13 в норме составляет 50-150% в зависимости от метода определения. Дефицит активности ADAMTS-13 со снижением менее 10% является диагностическим маркером ТТП. У пациентов с активностью фермента ниже 10% необходимо определять анти-ADAMTS-13-ингибирующие антитела. При их наличии диагностируют идиопатическую (аутоиммунную) ТТП, при отсутствии – наследственную. При любых других ТМА, включая и аГУС, активность ADAMTS-13 может снижаться, но всегда превышает 10%. При исключенных вторичных ТМА значения ADAMTS-13 более 10% позволяют диагностировать аГУС. Исследование активности ADAMTS-13 следует выполнять до начала плазмотерапии.*

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Мы рекомендуем всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС проводить обследование, направленное на исключение наиболее часто встречающихся в клинической практике вторичных ТМА (таблица 1)
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Таблица 1. Наиболее частые вторичные ТМА и подходы к их исключению

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

- Мы рекомендуем выполнять комплекс исследований для диагностики ДВС-синдрома всем пациентам с подозрением на аГУС, особенно в случаях развития полиорганной недостаточности, для исключения ДВС-синдрома **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Комментарии: ДВС-синдром представляет собой патологическое состояние, в основе которого лежит тромбообразование в сосудах малого калибра, обусловленное активацией плазменного звена коагуляции с последующей вторичной активацией системы фибринолиза. Именно в этом его главное отличие от других ТМА, и в первую очередь от аГУС, при которых первично поражение эндотелия, приводящее к активации и потреблению тромбоцитов. Панель исследования для диагностики ДВС-синдрома включает в себя определение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, тромбинового времени в крови (ТВ), исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови (АТIII) и концентрации Д-димера в крови или уровня растворимых фибринмономерных комплексов. В большинстве случаев аГУС показатели коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) не изменены. **Однако у ряда пациентов аГУС может осложниться развитием ДВС-синдрома, что найдет отражение в удлинении временных параметров свертывания крови, снижении концентрации фибриногена и АТIII, увеличении содержания Д-димера. Сочетание аГУС с ДВС-синдромом возможно из-за тесного взаимодействия систем гемостаза и комплемента, способных взаимно активировать одна другую.**

- Мы рекомендуем скрининг на выявление дефектов системы комплемента (исследование уровня комплемента и его фракций в крови), определяемых по исследованию уровня C3 фракции комплемента и уровню C4 фракции комплемента в сыворотке крови, всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС.
Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Панель исследований комплемента включает в себя определение общей гемолитической активности комплемента (CH50), уровней C3 и C4 фракций комплемента, а также регуляторных факторов комплемента CFH, CFI, CFB. В рутинной клинической практике сегодня доступно только определение в крови C3 и C4 фракций комплемента. Снижение содержания C3 при нормальном уровне C4, указывающее на активацию АПК, отмечается не более чем у 50% пациентов с аГУС.*

Нормальный показатель C3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу данного диагноза.

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

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *аутоантитела к CFH обнаруживают у 5-20% пациентов с аГУС. Действие анти-CFH-антител, как и мутаций CFH, приводит к избыточной активации АПК. Наличие подобных антител связано с дефицитом CFH-связанных белков 1 и 3 (CFHR1 и CFHR3), возникающим вследствие мутаций соответствующих генов. Установлено, что у 90% пациентов с анти-CFH-антителами полностью отсутствуют CFHR1 и CFHR3 вследствие гомозиготной делеции в генах этих протеинов. Достаточно высокая частота обнаружения анти-CFH-антител дает основания для выделения аутоиммунного типа аГУС. Своевременное выявление анти-CFH-антител имеет важное значение для выбора тактики лечения.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Мы рекомендуем дополнительное обследование с использованием визуализирующих методов исследования по показаниям, определяемым наличием клинико-лабораторных признаков поражения того или иного органа пациентам с экстраренальными проявлениями заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- Мы рекомендуем пациентам с аГУС в сомнительных и неясных случаях с целью подтверждения диагноза ТМА выполнять биопсии почки под контролем ультразвукового исследования с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Решение о проведении биопсии почки и его сроках у каждого конкретного пациента является строго индивидуальным. Биопсию почки не следует выполнять пациентам с семейной формой аГУС и с рецидивами острой ТМА, поскольку в этих случаях диагноз очевиден. Однако она может помочь в верификации диагноза в следующих случаях:

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

- Мы рекомендуем выполнять молекулярно-генетическое исследование мутаций системы комплемента: факторов H, I, B, C3 тромбомодулина, MCP пациентам с клинически установленным диагнозом aГУС для определения прогноза и тактики ведения в отдаленном периоде

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Генетическое исследование не является необходимым для постановки диагноза aГУС и не играет роли в решении вопроса о тактике лечения пациента в момент острого эпизода, однако имеет важное значение для определения прогноза. Отсутствие необходимости генетического скрининга для диагностики aГУС основано на том, что мутации генов регуляторных белков АПК выявляются у пациентов с наследственным aГУС в 60-70% случаев, а при спорадической форме болезни – всего в 30%. Таким образом, отрицательный результат генетического скрининга у пациента с несомненным симптомокомплексом TMA не исключает наличия aГУС. Выполнение генетического исследования занимает не менее двух месяцев, а прогноз одинаков у пациентов как с идентифицированными, так и с неидентифицированными мутациями. Поэтому для диагностики aГУС и назначения лечения генетическое исследование не требуется. Однако после трансплантации почки риск рецидива aГУС, определяющего прогноз, зависит от вида мутаций. Именно поэтому при подготовке к трансплантации почки в план обследования пациента с aГУС необходимо включать генетическое исследование. В этом случае оно, кроме определения тактики ведения пациента после операции, может помочь в выборе донора, особенно если обсуждается возможность родственной трансплантации.*

Прогноз при аГУС в зависимости от наличия мутаций в генах комплемента

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

Комментарий: генетический скрининг необходим, чтобы подтвердить или опровергнуть связь заболевания с патологией комплемента, что имеет важное значение при развитии терминальной почечной недостаточности, причина которой неясна, в особенности у молодых пациентов, а также для определения прогноза, риска рецидивов и прогрессирования ХБП. В настоящее время генетическое исследование проводится методом секвенирования последнего поколения. Панель генов комплемента включает в себя гены факторов H (CFH), I (CFI), B (CFB), C3, мембранного кофакторного протеина (MCP), тромбомодулина (THBD), белков, связанных с CFH (CFHR1-R5), а также гены диацилглицеролкиназы эпсилон (DGKE) и ADAMTS13. **Отсутствие генетических дефектов не исключает диагноза аГУС, особенно при спорадической форме заболевания.**

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии

Цели терапии аГУС:

- обеспечение лучшей выживаемости пациентов
- ингибция неконтролируемой активации комплемента
- прекращение микроциркуляторного тромбообразования
- купирование клинико-лабораторных проявлений ТМА
- сохранение и улучшение функции пораженных органов (включая предотвращение развития терминальной почечной недостаточности, избавление от потребности в диализных методах лечения, недопущение поражения других внутренних органов, кроме почек)
- улучшение качества жизни пациентов

3.1 Плазмотерапия

- Мы рекомендуем проведение плазмотерапии в виде плазмообмена (ПО) в качестве терапии первой линии всем пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС или рецидивом заболевания, если диагноз был установлен ранее, в ожидании результатов обследования на STEC-ГУС и определения ADAMTS13 для снижения выраженности жизнеугрожающих клинических проявлений болезни [39,41,42,59,69,73-76].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: у пациентов с подозрением на аГУС в момент острого эпизода ТМА эмпирическая плазмотерапия уже в течение нескольких десятилетий остается терапией первой линии, которую следует начинать в течение 4-8 часов от момента констатации ТМА и которая проводится до подтверждения диагноза, т.е. до исключения STEC-ГУС и ТТП. Используются два режима плазмотерапии – ПО, который предпочтителен, и трансфузии СЗП в случае недоступности ПО. Применение плазмотерапии привело к снижению смертности в момент острого эпизода аГУС на 50-60%, однако не предотвращает рецидивы заболевания и прогрессирование ХБП с достижением терминальной почечной недостаточности. Несмотря на то, что восстановление гематологических показателей, в первую очередь, числа тромбоцитов, в ходе лечения СЗП наблюдается в большинстве случаев, полный гематологический и почечный ответ демонстрируют менее 50% пациентов, а среди пациентов с мутациями CFH и CFI частота полного ответа не превышает 15-25%

- Пациентам с первым эпизодом аГУС или его рецидивом, не получающим экулизумаб**, мы рекомендуем проводить терапию ПО с объемом эксфузии и замещения СЗП, равном 1,5 объемам циркулирующей плазмы (60-75 мл плазмы/кг) для снижения выраженности клинических проявлений болезни.
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем проводить трансфузии СЗП из расчета 25-30 мл/кг/сут в случае невозможности незамедлительного проведения ПО для снижения выраженности клинических проявлений болезни.
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: об эффективности плазмотерапии при аГУС можно будет судить лишь при четком следовании протоколу лечения, согласно которому сначала в течение 5 дней подряд проводятся сеансы ПО, после чего принимается решение о дальнейшей тактике ведения пациента на основании наличия или отсутствия ответа на плазмотерапию. Критериями эффективности плазмотерапии служат нормализация числа тромбоцитов и прекращение гемолиза, о чем свидетельствует нормализация ЛДГ. Продолжительность лечения СЗП не определена, однако показанием к прекращению плазмотерапии является нормальное количество тромбоцитов и уровень ЛДГ в течение 2-х дней подряд. Предлагается также использовать в качестве критерия эффективности плазмотерапии снижение креатинина крови не менее чем на 25% от исходного уровня после 5 сеансов ПО.

- Мы рекомендуем прекратить лечение СЗП и начать патогенетическую комплемент-блокирующую терапию экулизумабом** пациентам с подтвержденным аГУС и отсутствием ответа на плазмотерапию после 5 процедур полного ПО или пациентам, демонстрирующим плазмозависимость, для достижения ремиссии и улучшения прогноза .

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

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

- Пациентам с аутоиммунным аГУС, диагностируемым на основании обнаружения анти-CFH-антител, мы рекомендуем проводить терапию СЗП в комбинации с глюкокортикоидами или иммунодепрессантами для снижения риска неблагоприятных клинических событий

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

3.2 Патогенетическая комплемент-блокирующая терапия

- Пациентам с подтвержденным диагнозом аГУС мы рекомендуем назначение экулизумаба** в стандартных дозировках, в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата, для снижения выраженности клинических проявлений болезни, риска смерти и улучшения почечных исходов. **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

Комментарии: в основе терапевтического эффекта экулизумаба** лежит прекращение микроциркуляторного тромбообразования вследствие блокады неконтролируемой активации АПК. Применение препарата приводит к уменьшению в крови уровня маркеров воспаления, активации комплемента и эндотелиального повреждения и тромбообразования, а также маркеров повреждения почек. Препарат эффективен как в отношении гематологических, так и почечных проявлений заболевания.

Режим дозирования экулизумаба** у взрослых пациентов с аГУС

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

- Мы рекомендуем производить вакцинацию против *Neisseria meningitidis* вакциной для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, конъюгированной** всех пациентов с аГУС за 2 недели до первого введения экулизумаба**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Мы рекомендуем пациентам с аГУС, имеющим показания к срочному началу лечения экулизумабом**, которое исключает возможность предшествующей вакцинации против менингококка, проводить антибиотикопрофилактику препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер, с целью предотвращения менингококковой инфекции.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при блокаде C5 препаратом экулизумаб** нарушается иммунный ответ на некоторые инкапсулированные бактерии, в первую очередь на один из видов *Neisseria* – менингококк. Это создает повышенный риск развития менингококковой инфекции во время лечения экулизумабом**, для профилактики которой пациентов с аГУС необходимо иммунизировать до начала терапии. Лечение антибактериальными препаратами системного действия необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2-х недель в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии экулизумаба**. Длительность применения и доза антибиотиков определяется лечащим врачом, исходя из конкретной клинической ситуации. В случаях невозможности вакцинации к моменту начала лечения антибиотикопрофилактика может быть продлена на срок до нескольких месяцев в зависимости от времени вакцинации.

- Мы не рекомендуем отмену экулизумаба** после достижения ремиссии комплемент-опосредованной ТМА пациентам, у которых при генетическом исследовании идентифицированы мутации генов факторов комплемента CFH, CFI, CFB, C3

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Мы рекомендуем тщательное наблюдение пациентов в случаях отмены экулизумаба** с мониторингом общего (клинического) анализа мочи, общего (клинического) анализа крови, исследованием уровня креатинина в крови и определением активности лактатдегидрогеназы в крови в течение не менее 12 недель с целью своевременной диагностики возможного рецидива аГУС и возобновления комплемент-блокирующей терапии

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем проводить лечение экулизумабом** не менее 3 месяцев после достижения ремиссии пациентам с аГУС и дисфункцией почек, требующей проведения гемодиализа, чтобы было возможно оценить почечный ответ на комплемент-блокирующую терапию

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.4 Хирургическое лечение

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

- Мы рекомендуем пересадку почки пациентам с аГУС, достигшим терминальной почечной недостаточности (ХБП 5 стадии) и не имеющим экстраренальных клинических проявлений ТМА
Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Мы рекомендуем выполнить оценку риска рецидива заболевания после операции, включающую, помимо стандартного обследования, генетическое исследование с целью идентификации мутаций, ассоциированных с аГУС (молекулярно-генетическое исследование мутаций: факторов H, I, B, C3, тромбомодулин, MCP) и определение в динамике содержания антител к CFH – при антительном аГУС перед включением в «Лист ожидания» трансплантации почки пациента с аГУС [66,72].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Оценка риска рецидива аГУС после трансплантации почки

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Мы не рекомендуем выполнение родственной пересадки почки пациентам с аГУС без генетического исследования системы комплемента не только у реципиента, но и у потенциального донора в целях профилактики посттрансплантационного рецидива заболевания [65,69,72,81].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: диагноз аГУС в большинстве случаев является противопоказанием к родственной пересадке почки в связи с практически неизбежным рецидивом ТМА в трансплантате. Однако пересадка почки может выполняться, если у пациента – кандидата на трансплантацию при исследовании генов системы комплемента выявляются мутации, ассоциированные с развитием аГУС, а у потенциального донора таковых не обнаруживается. При этом необходимо максимально информировать донора и реципиента о развитии возможных осложнений трансплантации. В то же время, если мутаций, ответственных за развитие аГУС, не обнаружено ни у донора, ни у возможного реципиента, или обнаружены генетические варианты с неясным клиническим значением, от родственной трансплантации следует отказаться.

- В случае рецидива аГУС после пересадки почки в качестве терапии первой линии мы рекомендуем применять экулизумаб** с целью его купирования

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Продолжительность применения комплемент-блокирующей терапии у пациентов, перенесших рецидив аГУС после ТП, окончательно не установлена, но очевидно, что эти пациенты попадают в группу высокого риска повторного рецидива в случае отмены экулизумаба**.

19-20 ноября 2021

3.6 Лечение аГУС, ассоциированного с беременностью

ГУС-ассоциированный с беременностью (Б-ГУС) – это аГУС, развившийся в период от момента подтверждения факта беременности до 12 недель после родоразрешения или прерывания беременности. Б-ГУС характеризуется агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом: материнская смертность достигает 42%. Лечение акушерского аГУС, безусловно, являющегося комплемент-опосредованной патологией, должно соответствовать тем же принципам, что и лечение аГУС.

- Мы рекомендуем раннее (в течение 24 часов) начало плазмотерапии всем пациенткам с подозрением на Б-ГУС после прерывания беременности/родоразрешения

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

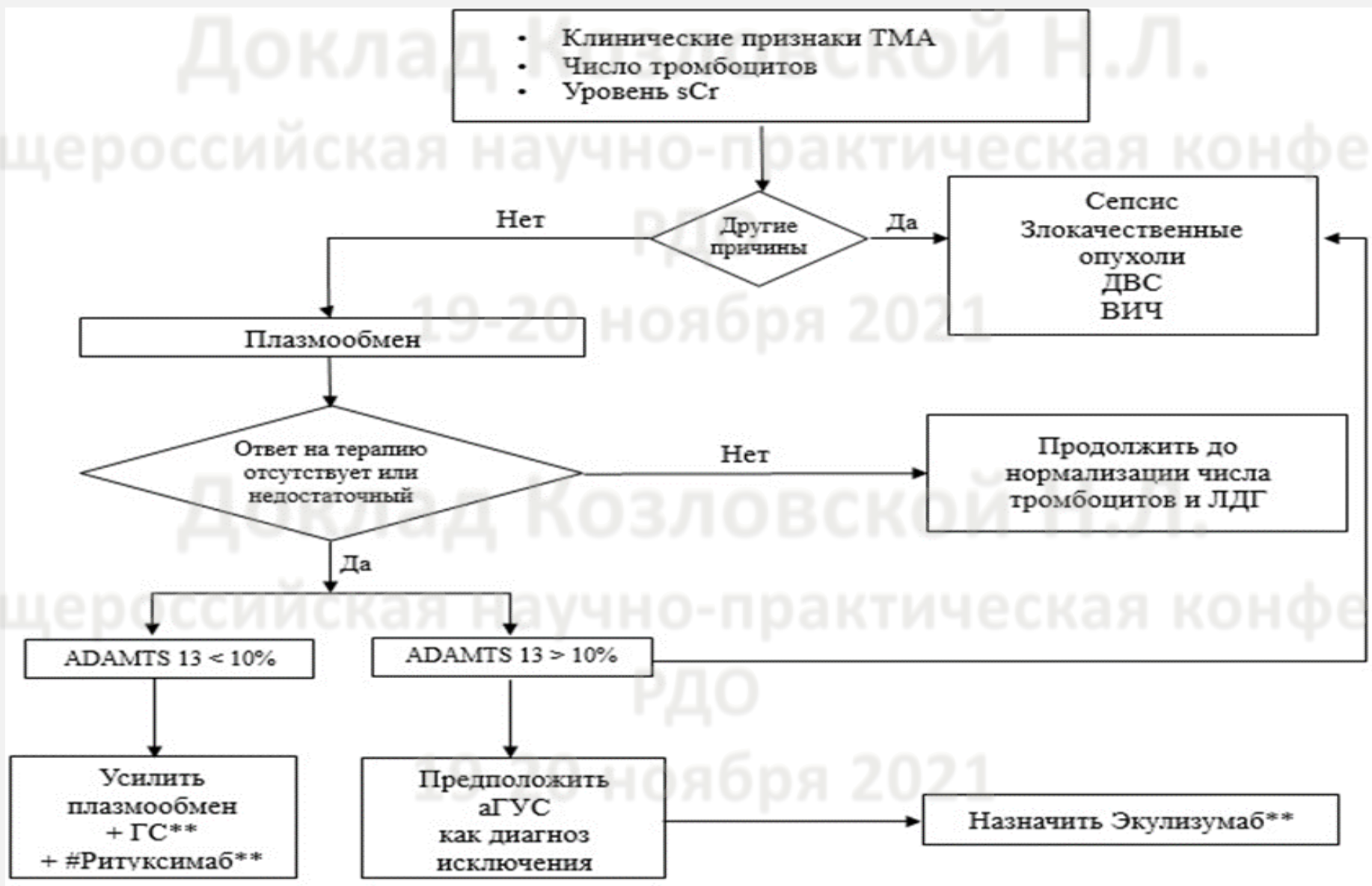
- Мы рекомендуем начинать комплемент-блокирующую терапию препаратом экулизумаб** пациенткам с Б-ГУС при неэффективности плазмотерапии, проводимой в течение не менее 3 дней, для достижения ремиссии

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

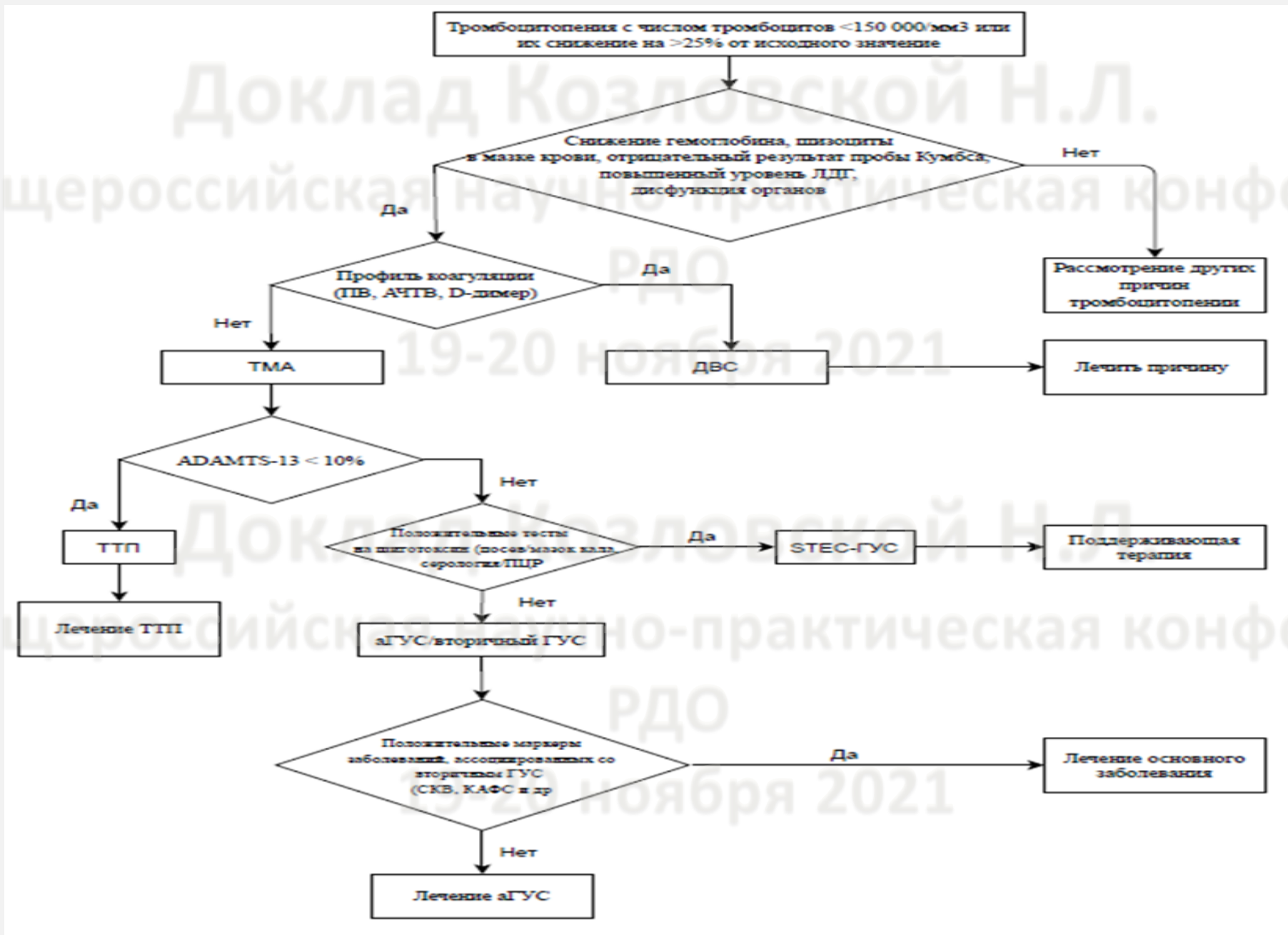
- Мы рекомендуем назначать терапию антибиотиками широкого спектра действия даже при одном только клиническом подозрении на появление инфекционных осложнений пациенткам с Б-ГУС, имеющим высокий риск развития системной инфекции

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Алгоритм действий врача при подозрении на ТМА



Алгоритм диагностики аГУС



Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

- Боброва Л. А. – к.м.н., доцент, Сеченовский университет
- Драпкина О. М. – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗРФ
- Демьянова К. А. – к.м.н., ассистент, РУДН
- Добронравов В. А. (сопредседатель рабочей группы) – д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова
- Карунная А. В. (секретарь рабочей группы) – врач-нефролог, ассистент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- Кирсанова Т. В. – к.м.н., ст.н.с., НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
- Козловская Н. Л. (председатель рабочей группы) – д.м.н., профессор, РУДН.
- Прокопенко Е. И.– д.м.н., профессор, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, председатель Ассоциации нефрологов ЦФО России

19-20 ноября 2021

Спасибо за
внимание!