

Диагностика и лечение атипичного гемолитико- уремического синдрома у взрослых

***Клинические рекомендации.
Протоколы лечения***

Утверждены Президиумом правления Научного общества нефрологов России 18 декабря 2014 г.

Рабочая группа:

Козловская Н.Л. – д.м.н., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Коротчаева Ю.В. – к.м.н., доцент кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Вступительное слово

Глубокоуважаемые коллеги!

Одной из недостаточно изученных и плохо диагностированных причин материнской смертности в России являются акушерские тромботические микроангиопатии (А-ТМА). Несмотря на редкую встречаемость, А-ТМА характеризуются значительной перинатальной и материнской смертностью. Ассоциированная с беременностью и родами ТМА, независимо от срока ее развития, ставит перед врачом вопрос о необходимости постановки диагноза в кратчайшие сроки, так как от скорости начала патогенетической терапии зависит исход заболевания. В первую очередь в круг дифференциально диагностического поиска включаются HELLP-синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и катастрофический антифосфолипидный синдром. Несмотря на сходство клинико-лабораторных проявлений этих видов патологии, подходы к их лечению и тактике ведения беременности кардинально различаются, в связи с чем своевременно и четко установленный диагноз необходимо рассматривать как основной фактор, определяющий прогноз и для матери, и для плода.

*Шифман Е.М. – профессор,
Президент Ассоциации акушерских
анестезиологов – реаниматологов*

1. Общие сведения об атипичном гемолитико-уремическом синдроме

1.1. Определение

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

Комментарий

Атипичный ГУС является классическим заболеванием из группы тромботических микроангиопатий (ТМА). В настоящее время ТМА рассматривают как клинико-морфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла.

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

Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией, развивающейся вследствие потребления тромбоцитов в процессах расширенного тромбообразования, микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемией (механический гемолиз), лихорадкой и поражением различных органов, главным образом, почек и ЦНС.

Наряду с аГУС, в группу ТМА входят также типичный ГУС (СТЕС-ГУС) и тромботическая тромбоцитопническая пурпура (ТТП), между которыми следует проводить дифференциальную диагностику.

1.2. Эпидемиология аГУС

Атипичный ГУС представляет собой ультраредкое (орфанное) заболевание, распространенность которого составляет 2–7 случаев на 1 000 000 населения. Заболевание чаще поражает детей, которые в структуре пациентов с аГУС составляют 60%, однако 40% больных – взрослые в возрасте до 45 лет.

1.3. Классификация, этиология и патогенез аГУС

Атипичный ГУС подразделяют на семейный и спорадический, причем последний встречается у 80–90% пациентов, а семейный – всего у 10–20%. Отсутствие заболевания у родственников не исключает его наследственный характер.

Атипичный ГУС обусловлен генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, приводящими к патологии системы комплемента:

- Мутациями генов регуляторных белков и компонентов комплемента CFH (фактор H), MCP(мембранный кофакторный протеин), CFI (фактор I), THBD (тромбомодулин), CFB (фактор B), и C3.
- Антителами к CFH.

Имеющиеся у пациентов с аГУС мутации в генах приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток (ЭК) от активации системы комплемента вследствие дефицита или, чаще, функциональных нарушений белков-регуляторов. Это вызывает повреждение ЭК с последующим образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла. Преимущественное поражение почек при аГУС связано с особым строением эндотелия клубочков, которое обеспечивает повышенную чувствительность к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента.

У пациентов с аГУС наиболее часто (около 30% случаев) обнаруживают мутации гена CFH. Однако почти у 50% пациентов при генетическом исследовании идентифицировать мутации не удается. Приблизительно у 10% пациентов с аГУС, преимущественно у детей, выявляют аутоантитела к фактору H, наличие которых приводит к тем же последствиям, что и его мутации. «Антительный» аГУС склонен к частому рецидивированию.

В настоящее время установлено, что генетические аномалии комплемента являются не причиной, а фактором, предрасполагающим к развитию ТМА. Для реализации этой предрасположенности требуется дополнительные факторы, которые могут оказать влияние на развитие или прогрессирование аГУС. Такими факторами, инициирующими дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц (триггерами) служат инфекции, в первую очередь, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (30% случаев), грипп H1N1, **беременность (7%)**, трансплантация органов (у 5%). Почти у половины больных аГУС триггерные факторы идентифицировать не удается.

1.4. Прогноз аГУС

При естественном течении прогноз заболевания неблагоприятный: до внедрения в практику в 70х годах прошлого века «золотого стандарта» терапии – свежезамороженной плазмы (СЗП) – смертность составляла 90%. Несмотря на то, что лечение СЗП позволяет сохранить жизнь большинству больных, до настоящего времени смертность во время первого эпизода болезни составляет у детей с мутациями фактора H – 20-30%, а у взрослых – 4%. Терминальной почечной недостаточности (ТПН) в исходе острого эпизода среди выживших детей достигают 20–40%, среди взрослых – 48%. Еще почти у 30% взрослых больных развивается хроническая почечная недостаточность, которая у части из них быстро прогрессирует, приводя к ТПН в течение первого года от дебюта заболевания.

Установлено, что у пациентов с аГУС прогноз варьирует в зависимости от генотипа: он наихудший при наличии мутаций фактора H и лучший – мутаций MCP. **У пациентов с аГУС для постановки диагноза и принятия решения о тактике лечения идентификация мутаций факторов комплемента не требуется.** Однако генетическое исследование необходимо для определения прогноза, особенно у больных, которым планируется трансплантация почки. Это связано с высоким риском рецидива болезни в трансплантате, ведущим к быстрой потере пересаженного органа.

2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

2.1. Клинико-лабораторные проявления и особенности течения

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

- Атипичный ГУС в большинстве случаев начинается внезапно. Болезнь может манифестировать неспецифическими симптомами – слабостью, утомляемостью, общим недомоганием, гриппоподобным синдромом. У взрослых пациентов нередко (в 20% случаев) имеет место стертое начало с медленным прогрессированием. При этом длительно (до нескольких месяцев) отмечают слабо выраженную анемию при незначительной тромбоцитопении и сохранной функции почек. Возможно также развитие «неполной» ТМА без тромбоцитопении.

- У большинства пациентов клиническая картина представлена тромбоцитопенией, неиммунной МАГА и ОПП.
- Тромбоцитопения (менее $150\,000/\text{мм}^3$, чаще между $30\,000$ и $60\,000/\text{мм}^3$, или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного, является следствием потребления тромбоцитов в процессах микроциркуляторного тромбообразования.
- Микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия (гемоглобин менее 100 г/л) – результат механического гемолиза эритроцитов вследствие повреждения их мембран при контакте с тромбами. Наличие шизоцитов в мазке периферической крови, низкий уровень гаптоглобина, высокий уровень ЛДГ сыворотки крови и отрицательная реакция Кумбса подтверждают микроангиопатическую природу гемолиза.
- В большинстве случаев поражение почек манифестирует острой почечной недостаточностью с наличием олиго/анурии или без нее. При сохраненном диурезе отмечается протеинурия разной степени выраженности, вплоть до развития нефротического синдрома. Возможно появление гематурии. Около 20% взрослых больных демонстрируют в дебюте болезни лишь умеренный мочевоы синдром без нарушения функции почек или изолированную протеинурию с признаками начальной ХПН. Большинство взрослых пациентов с аГУС нуждаются в проведении гемодиализа в момент госпитализации. Терминальная почечная недостаточность у многих пациентов развивается независимо от характера манифестации болезни.
- Артериальная гипертензия развивается у большинства пациентов независимо от возраста вследствие перегрузки объемом при наличии олиго/анурии и/или гиперренинемии и активации локальной почечной РААС вследствие ишемии ткани почек, обусловленной ТМА.
- Внепочечные проявления болезни, связанные с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, лёгких, желудочно-кишечного тракта, наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти две трети имеют больше одного экстраренального признака.

- Большинство пациентов имеет выраженный отечный синдром: массивные периферические отеки вплоть до анасарки и выпот в полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит) даже в отсутствие нефротического синдрома или острой сердечной недостаточности.
- Почти у половины больных развивается поражение ЦНС разной степени выраженности (сонливость, раздражительность, судороги, нарушения зрения, гемипарез или гемиплегия, ступор, кома).
- У 40% больных развивается ТМА миокарда. Ее проявлениями служат дилатационная кардиомиопатия с признаками постепенно нарастающей или острой сердечной недостаточности, острый инфаркт миокарда, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, которые могут привести к внезапной смерти.
- Легочная ТМА может стать причиной развития геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Нарастающая вследствие этих причин дыхательная недостаточность в ряде случаев требует применения искусственной вентиляции легких.
- Поражение ЖКТ встречается приблизительно у 30% больных аГУС. Основные симптомы – диарея, тошнота и рвота, абдоминальный болевой синдром. Возможно развитие острого панкреатита с характерными клиническими признаками вплоть до панкреонекроза. Описано острое развитие сахарного диабета. У небольшой части больных наблюдаются ишемические некрозы печени, значительная выраженность которых может привести к развитию цирроза.
- Редким проявлением аГУС является некротическое поражение кожи. Встречается также дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног.
- В момент острого эпизода ТМА возможно нарушение зрения вплоть до слепоты, причиной которого является ишемическое поражение сетчатки или окклюзии сосудов глаз.
- Примерно у 5% пациентов отмечается полиорганная недостаточность, связанная с диффузной ТМА с поражением ЦНС, ишемией миокарда, легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью, панкреатитом, печеночным цитолитическим синдромом, желудочно-кишечным кровотечением.

3. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

3.1. Диагностика тромботической микроангиопатии

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

Комментарий

В связи с тем, что все ТМА имеют сходные клинико-лабораторные проявления и общую гистологическую картину, дифференциальная диагностика между основными формами первичной ТМА – ТТП, СТЕС-ГУС и аГУС является принципиальной. У взрослых пациентов с ТМА необходимо также исключить заболевания и состояния, при которых возможно развитие вторичных ТМА, в первую очередь, связанных с беременностью и родами, системными заболеваниями (СКВ, АФС, склеродермия), злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, сепсисом, злокачественной артериальной гипертензией, лекарственной терапией, ДВС-синдромом. Таким образом, диагностика аГУС осуществляется в два этапа. На первом этапе необходимо установить наличие ТМА, на втором – провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными ТМА и первичных ТМА (ТТП, СТЕС-ГУС и аГУС) между собой.

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

Комментарий

Тромбоцитопению констатируют при количестве тромбоцитов $< 150\,000/\text{мм}^3$. Если число тромбоцитов превышает это значение, то об их потреблении можно судить по снижению количества тромбоцитов $> 25\%$ от базального уровня (если он известен).

Наличие МАГА устанавливают на основании выявления у пациентов с анемией шизоцитоза (число шизоцитов в мазке периферической крови выше 0,1%) и/или повышенного уровня ЛДГ и/или снижения гаптоглобина. При подозрении на ТМА необходимо определение всех трех указанных маркеров, поскольку в отсутствие изменений одного из них и не выполненных исследованиях двух других диагнозов ТМА установить невозможно (ложноотри-

цательный результат!). Всем больным с ТМА необходимо также выполнять реакцию Кумбса для исключения иммунной природы гемолиза.

При наличии МАГА и тромбоцитопении развитие ОПП или других признаков поражения почек, изолированного или в сочетании с симптомами поражения ЦНС, сердца, ЖКТ, легких служит основанием для диагностики ТМА.

3.2. Диагностика атипичного ГУС

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

Комментарий

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

- Посев кала для выявления культуры STEC (на среду Mac Conkey для E.coli O157:H7)
- Определение шига-токсина в кале или ректальном мазке методом ПЦР.
- Определение шига-токсина в сыворотке крови.
- Определение в сыворотке крови антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа E. Coli O157:H7).

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

Комментарий

Исследование активности ADAMTS-13 следует выполнять до начала плазмотерапии. Снижение её до 5% и менее (норма 80–110%) свидетельствует в пользу диагноза ТТП. У пациентов с аГУС активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако её показатель **всегда** превышает 10%. В случаях невозможности немедленного исследования активности ADAMTS13 у пациента с ТМА и крайней тяжестью состояния, обуславливающей угрозу жизни или высокий

риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, следует использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина сыворотки $> 150\text{--}200$ мкмоль/л ($1,7\text{--}2,3$ мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов $> 30\,000/1\text{мкл}$ практически исключают диагноз ТТП.

Исключение STEC-ГУС и ТТП у пациента с не вызывающей сомнений ТМА позволяет диагностировать **атипичный гемолитико-уремический синдром**.

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

Комментарий

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

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

Комментарий

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

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

Комментарий

Биопсия почки может помочь в верификации диагноза в следующих случаях:

- Сомнений в диагнозе аГУС.
- Массивной протеинурии у больных с анемией и тромбоцитопенией.
- Отсутствия эффекта от плазмотерапии.

- Госпитализации в стационар в поздние сроки от дебюта ТМА.
- Отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении).
- Подозрения на вторичные формы ТМА.
- Подозрения на хроническую ТМА.

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

Комментарий

Поскольку мутации генов регуляторных белков альтернативно-го пути активации комплемента выявляются у больных с наследственным аГУС в 60–70% случаев, а при спорадической форме болезни – всего в 30%, генетическое исследование не является обязательным для постановки диагноза (его отрицательный результат не исключает наличия аГУС). Выполнение генетического исследования занимает не менее 2-х месяцев, а прогноз болезни одинаков у больных как с идентифицированными, так и с неидентифицированными мутациями. Поэтому для диагностики аГУС и назначения лечения генетическое исследование значения не имеет. Однако у пациента с трансплантированной почкой риск рецидива аГУС, определяющего прогноз, зависит от вида мутаций. Именно поэтому при подготовке к трансплантации почки в план обследования пациента с аГУС необходимо включать генетическое исследование.

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

Комментарий (Таблица 1)

Взрослые больные с ТМА нуждаются в исключении системных заболеваний, в первую очередь, СКВ и АФС. Последний может развиваться как в рамках СКВ (вторичный АФС), так и как самосто-

Дифференциальная диагностика аГУС у взрослых

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки
Типичный ГУС	Положительный результат при бактериологическом исследовании кала: посев на среду для выявления STEC (Mac Conkey для O157:H7), определение в образцах фекалий ДНК энтерогеморрагических E.coli методом ПЦР; выявление в сыворотке антител к липополисахаридам наиболее распространенных в данном регионе серотипов E.coli.
Наследственная или приобретенная ТТП	дефицит ADAMTS-13, антитела к ADAMTS-13
Беременность. Исключить HELLP-синдром преэклампсию, ТТП	тест на беременность, ферменты печени, срок гестации
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	Анти-ДНК-антитела, антинуклеарные антитела, антикардиолипидные антитела, анти-β2-ГП1-антитела, волчаночный антикоагулянт
ВИЧ-инфекция	Положительные результаты иммунного блоттинга на ВИЧ-инфекцию

ятельное заболевание (первичный АФС). Сочетание клинико-лабораторных проявлений ТМА с наличием антифосфолипидных антител безусловно свидетельствует в пользу диагноза «катастрофический АФС», независимо от того, есть ли у пациента или отсутствуют клинические и иммунологические признаки СКВ. Поэтому всем больным с признаками ТМА следует обязательно определять серологические маркеры и СКВ, и АФС, поскольку их спектр определяет терапевтическую тактику. Кроме системных заболеваний, необходимо исключать ВИЧ-инфекцию, так как среди пациентов с ВИЧ-инфекцией частота ТМА выше, чем в общей популяции, и возрастает с прогрессированием заболевания.

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

4. ЛЕЧЕНИЕ

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

4.1. Лечение взрослых пациентов с аГУС

Рекомендация 10. Все больные с признаками ТМА должны быть своевременно госпитализированы в многопрофильные стационары с хорошо оснащенным отделением реанимации и интенсивной терапии.

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

Рекомендация 11. Всем взрослым больным с впервые выявленной ТМА или рецидивом аГУС, диагноз которого был установлен ранее, назначается плазмотерапия (ПТ). Плазмотерапия может проводиться в режимах инфузий свежемороженой плазмы (ИСЗП, ИП) или плазмообмена (ПО), причем режим плазмообмена более предпочтителен.

Комментарий: ПТ в течение нескольких десятилетий эмпирически используется как предпочтительный метод лечения аГУС, поскольку накопленный за этот срок опыт свидетельствует об уменьшении летальности пациентов под действием плазмотерапии. При этом частота восстановления гематологических показателей и, особенно, функции почек не превышает 50%. При ИП пациенту вводится донорская СЗП, содержащая функционально активные регуляторные белки системы комплемента, что устраняет дефицит собственных естественных регуляторов – факторов Н и I, а также прекращает тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла за счет введения естественных компонентов плазмы, обладающих протеолитической активностью в отношении сверхкрупных мультимеров ф.В, антикоагулянтов и компо-

нентов системы фибринолиза. При ПО, кроме этого, происходит удаление измененных эндогенных циркулирующих ингибиторов комплемента и, возможно циркулирующих антител к фактору H. Режим ПО предпочтительнее ИП, поскольку позволяет вводить большие объемы СЗП без развития гиперволемии и гипергидратации, что особенно важно у пациентов с олигурией, поражением ЦНС и сердца.

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

Рекомендация 12.2. В начале терапии следует провести 5 сеансов ПО ежедневно с объемом эксфузии 40 мл/кг/с, при необходимости 60–75 мл/кг/с с замещением адекватным объемом СЗП (1–1,5 расчетного объема плазмы). В последующие 2 недели необходимо проводить по 5 сеансов ПО в том же режиме. Далее сеансы проводят через день (3 сеанса в неделю) еще в течение 2-х недель. Решение о продолжении ПТ следует принимать в зависимости от его эффективности через 5–6 нед. терапии.

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

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

Комментарий: Критериями эффективности ПТ служат:

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

Стойкая нормализация уровня тромбоцитов и прекращение гемолиза в течение не менее 2–3-х дней является показанием к прекращению ПТ. Как правило, гематологический эффект достигается в течение месяца лечения СЗП. В ряде случаев нормализация гематологических показателей может не сопровождаться улучшением функции почек. Это является основанием для изменения тактики лечения. Вопрос об изменении терапевтической тактики должен также ставиться при развитии в процессе ПТ нежелательных реакций (побочных явлений).

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

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

Рекомендация 12.5. При отсутствии у больных аГУС выраженной тромбоцитопении и кровоточивости ПТ следует сочетать с гепаринотерапией. Во время острого эпизода ТМА обычный (нефракционированный) гепарин (НФГ) следует назначать внутривенно капельно с дозированной скоростью введения (через инфузомат). При таком режиме введения доза НФГ составляет 250–1000 ЕД/час. Возможно также введение малых доз НФГ (2500–5000 ЕД) непосредственно в емкость с СЗП перед инфузией.

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

Рекомендация 12.6. Пациентам с аГУС, имеющим выраженную МАГА (Hb менее 75 г/л), необходима коррекция анемии. С этой целью следует применять трансфузии отмытых эритроцитов с индивидуальным подбором или эритроцитарной массы. При длительном сохранении анемии несмотря на инфузионную терапию, показано применение препаратов эритропоэтина.

Рекомендация 12.7. Наличие у больных аГУС артериальной гипертензии требует назначения антигипертензивных препаратов (См. рекомендации по лечению АГ у нефрологических больных).

Рекомендация 12.8. 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 (особенно сепсиса), и следующая за ней адекватная антибактериальная терапия.

Рекомендация 13. Взрослым пациентам с аГУС в случаях неэффективности ПТ, плазмозависимости, развития нежелательных явлений в процессе ПТ, рецидивирующего течения заболевания или семейном его характере, а также при наличии у пациента полиорганной недостаточности следует назначать Экулизумаб – препарат группы комплемент-ингибирующих антител.

Комментарий: Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса Ig G к C5 компоненту комплемента. Экулизумаб блокирует расщепление C5 на C5a и C5b, что препятствует образованию мембрано-атакующего комплекса C5b-9 и подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия и прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования. Применение Экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА и/или предупреждает прогрессирование поражения почек.

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

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

Рекомендация 13.2. При показаниях к срочному началу лечения Экулизумабом, исключающему возможность предшествующей вакцинации, с целью предотвращения менингококковой инфекции пациенту следует проводить антибиотикопрофилактику. Лечение антибиотиками необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2-х недель в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии Экулизумаба. Для антибиотикопрофилактики следует использовать фторхинолоны, карбапенемы, цефалоспорины 3-4 поколений.

Комментарий: Длительность применения антибиотиков определяется лечащим врачом, исходя из конкретной клинической ситуации. В случаях невозможности вакцинации в момент начала лечения Экулизумабом антибиотикопрофилактика может быть продлена на срок до нескольких месяцев в зависимости от времени вакцинации. В ряде случаев антибиотики могут назначаться даже своевременно вакцинированным пациентам. Показания к их применению определяет лечащий врач. Необходимость профилактического назначения антибиотиков больным аГУС обусловлена отсутствием вакцины против серотипа B N. meningitides, в связи с чем проведение вакцинации полностью не исключает развития менингита.

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

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

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

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

Рекомендация 13.6. Длительность лечения Экулизумабом не определена. В настоящее время считается, что терапия должна продолжаться пожизненно или может быть в ряде случаев (достижение стойкой ремиссии) отменена через 2 года от начала лечения с последующей оценкой активности заболевания.

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

- К категории низкого риска относятся пациенты с: изолированной мутацией в гене МСР, а также пациенты с антителами к фактору H, в ходе наблюдения имевшие отрицательные результаты анализов на данные антитела в течение длительного времени.
- К категории средневысокого риска относятся пациенты, имеющие изолированную мутацию в гене фактора I, больные с постоянно низким уровнем антител к фактору H, а также больные без идентифицированных мутаций в генах системы комплемента.
- К категории высокого риска относятся больные с рецидивами аГУС в анамнезе, пациенты, имеющие родственников с рецидивирующим течением аГУС, больные с мутациями в генах фактора H, B и C3.

Рекомендация 13.7. От терапии Экулизумабом следует ожидать:

- Предотвращения летального исхода при своевременном начале терапии.
- Достижения и поддержания гематологической ремиссии.
- Исчезновения потребности в плазмотерапии.

- Улучшения или нормализации функции почек, в том числе с исчезновением потребности в диализной терапии, а также поддержания стабильной почечной функции или продолжения ее улучшения.
- Снятия вопроса о проведении трансплантации в ряде случаев.

Комментарий: Начиная лечение, следует помнить, что первыми отвечают на терапию гематологические показатели. Нормализацию или постепенное увеличение числа тромбоцитов можно ожидать в течение недели после первой инфузии препарата, выраженность анемии уменьшается медленнее, однако, как правило, анемия исчезает к концу второго месяца терапии. Нормализация тромбоцитов и гемоглобина не всегда сопровождается улучшением функции почек, которое может наступить значительно позже гематологической ремиссии, особенно если лечение было начато с опозданием.

Рекомендация 13.8. Лечение Экулизумабом следует признать неэффективным, если при соблюдении адекватного режима терапии через 6 мес. от ее начала не отмечено гематологической нормализации и улучшения функции почек.

Комментарий: Обычно уменьшение выраженности МАГА и тромбоцитопении наблюдается к концу курса индукционной терапии (первого месяца лечения). В те же сроки начинается улучшение функции почек. При продолжении терапии в поддерживающем режиме происходит постепенная нормализация гематологических показателей и продолжается улучшение функции почек, причем нарастание скорости клубочковой фильтрации пропорционально длительности лечения. К концу 6-го мес. лечения развивается и поддерживается полная гематологическая ремиссия, а функция почек либо нормализуется и остается стабильной, либо продолжает улучшаться, причем пациент перестает испытывать потребность в диализе. Если к концу 6 месяца терапии этого не происходит, следует констатировать неэффективность препарата и отменить его.

Рекомендация 13.9. Экулизумаб как первая линия терапии может рассматриваться при аГУС, ассоциированном с антителами к CFH. Длительность терапии составляет 6–12 мес. с последующей отменой и переводом на иммуносупрессивную терапию (селсепт) длительно под контролем уровня антител. Отмена иммуносупрессивной терапии возможна при отрицательном результате повторного анализа антител в динамике.

5. АТИПИЧНЫЙ ГУС В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Рекомендация 14.1. Всем пациенткам, госпитализированным в отделения патологии беременности и имеющим нарушение функции почек, изолированное или сочетающееся с артериальной гипертензией и/или мочевым синдромом (протеинурия в сочетании с измененным мочевым осадком или без него), независимо от срока гестации следует определять лабораторные маркеры ТМА в полном объеме (ЛДГ, гаптоглобин, шизоциты, число тромбоцитов).

Комментарий: Выявление МАГА и тромбоцитопении, сочетающихся с ОПП у беременной независимо от сроков гестации, роженицы или родильницы, позволит своевременно диагностировать ТМА, что повлечет за собой действия, направленные на установление нозологического диагноза и выработку тактики лечения. Появление признаков ТМА во 2–3 триместре беременности наиболее характерно для ТТП. Их возникновение сразу после родов или в сроки до 16 нед. после родоразрешения с высокой вероятностью позволяет диагностировать аГУС. Однако в обоих случаях необходимо будет исключить вторичную ТМА, ассоциированную с системными заболеваниями, в первую очередь, системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Рекомендация 14.2. Всем пациенткам, госпитализированным с диагнозом Преэклампсия и/или HELLP-синдром, необходимо до родоразрешения исследовать ЛДГ, гаптоглобин в сыворотке крови и шизоциты в мазке периферической крови, а также определять количество тромбоцитов и уровень креатинина.

Комментарий: Преэклампсия и HELLP-синдром являются специфическими ассоциированными с беременностью формами ТМА. Гломерулярный эндотелиоз, лежащий в основе поражения почек при преэклампсии, представляет собой гистологический вариант ТМА с преимущественным повреждением эндотелия клубочков (отек эндотелиальных клеток, их отслойка от базальной мембраны, расширение субэндотелиального пространства) и редкостью тромбоза капиллярных петель. Аналогичную морфологическую картину выявляют в почках и при HELLP-синдроме, который сегодня рассматривают как специфический, преимущественно «печеночный» вариант ТМА, ассоциированной с беременностью. В связи с этим для оценки возможного риска развития аГУС как генерализованной формы ТМА, осложняющей акушерскую патологию или

являющейся ее исходом, необходимы указанные исследования, что позволит своевременно начать патогенетическую терапию в случае, если аГУС разовьется.

Рекомендация 14.3. В случае развития ТМА во 2–3 триместрах беременности в первую очередь следует исключить ТПП, для чего следует незамедлительно забрать кровь для определения активности металлопротеазы ADAMTS13 (См. Рекоменд. 4).

Комментарий: В этих сроках гестации активность ADAMTS13 у пациенток, как правило, несколько снижена и в среднем составляет 50%. Её снижение менее 10% позволяет диагностировать ТПП. В этом случае дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия должны проводиться акушерами и акушерскими реаниматологами совместно с гематологами.

Рекомендация 14.4. Если у беременной с развитием ТМА во 2–3 триместрах исключены ТПП и вторичные ТМА, ассоциированные с системными заболеваниями, наиболее вероятным представляется диагноз аГУС. В этом случае следует обратить внимание на возможные триггеры, послужившие причиной «несвоевременного» развития аГУС.

Комментарий: Поскольку в 80% случаев аГУС развивается после родов, необходимо установить причину «преждевременного» его развития. Во 2 триместре наиболее частым триггером является диарея, однако возможна также респираторная вирусная инфекция. В 3-м триместре перечисленные причины реже предшествуют развитию аГУС, однако их воздействие также возможно. Наиболее частым триггером аГУС в этих сроках следует считать различные осложнения беременности, в том числе преэклампсию (особенно развившуюся до 34 нед. гестации) и отслойку плаценты с последующим кровотечением.

Рекомендация 14.5. Женщинам, перенесшим акушерскую ТМА (преэклампсия, HELLP-синдром), следует устанавливать диагноз аГУС, если после родоразрешения их состояние не улучшается или ухудшается, в короткие сроки приводя к формированию СПОН, что свидетельствует о персистировании ТМА с генерализацией микроангиопатического процесса.

Комментарий: В первую очередь о возможном аГУС следует думать при развитии у родильницы тяжелого HELLP-синдрома с признаками внепеченочного поражения, особенно если родоразрешение не сопровождается положительной динамикой в состоянии пациентки несмотря на применение рекомендованных в таких случаях терапевтических мер (плазмотерапия, глюкокортикостероиды). Быстрое нарастание анемии при отсутствии выраженной кровопотери свидетельствует об усилении микроангиопатического гемолиза, что, как правило, сопровождается углублением тромбоцитопении и стремительным ухудшением функции почек, приводящим к развитию олигурической ОПН. В подобной ситуации дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия должны осуществляться акушерскими реаниматологами совместно с нефрологом.

Рекомендация 14.6. Родильницам с установленным диагнозом аГУС следует назначать терапию Экулизумабом согласно рекомендациям по лечению аГУС взрослых (См. рекоменд. 13).

Комментарий: Обращает на себя внимание высокая частота СПОН у пациенток с акушерским аГУС. В связи с этим экулизумаб следует считать препаратом первой линии у данной категории больных. На сегодняшний день отсутствуют сведения о лечении Экулизумабом беременных, у которых аГУС развился во 2–3 триместром в связи с крайней редкостью подобных ситуаций. Однако, учитывая опыт применения Экулизумаба во время беременности у пациенток, страдающих пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), назначение этого препарата может оказаться эффективным и безопасным и пациенткам с акушерским аГУС.

Рекомендация 14.7. В ожидании Экулизумаба родильницы с установленным диагнозом аГУС должны получать плазмотерапию в соответствии с рекомендациями по лечению взрослых больных аГУС (См. рекоменд. 11, 12.1-12.5).

Комментарий: Интенсивная плазмотерапия, предпочтительно в режиме плазмообмена, позволяет сохранить жизнь пациентам с аГУС, в том числе и акушерским, купировать тромбоцитопению и микроангиопатический гемолиз, что уменьшает выраженность полиорганного поражения. Четкое следование рекомендациям по проведению плазмотерапии при аГУС позволяет стабилизировать или улучшить состояние больных в ожидании патогенетической терапии.

Список литературы

1. Ariceta G., Besbas N., Johnson S. et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687-696.
2. Barbour T., Johnson S., Cohn S. et al. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2673-2685.
3. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013; 33(1): 27-45.
4. Cataland SR, Haifeng M.Wu. Atypical haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med.* 2013;24:486-491.
5. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F. et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *AJKD* 2013; <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.011>
6. Fakhouri F, Verce C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Dec;7(12):2100-6.
7. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859-867.
8. Ganesan C., Maynard S.E. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011;24(05)554-563
9. Kavanagh D., Goodship T.H.J. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010; 17(5):432-438.
10. Laurence J. Atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS): treating the patient. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013; 11(10), Suppl.15:3-15
11. Legendre CM, Licht C, Greenbaum LA et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23):2169-2181.
12. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmapheresis in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673-681
13. Лора Ш., Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром// *Нефрология.* – 2012; т. 16, №2, с.16-48.
14. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med.* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.009>.
15. Nester C.M., Thomas C.P. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is this, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012:617-25.
16. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-87.
17. Noris M., Caprioli J, Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1844-1859

18. Scully M., Hunt B.J., Bemjamin S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *BJH* 2012; 158 (3): 323–335.
19. Scully M., Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *BJH* 2014; doi:10.1111/bjh.12718
20. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *BJH*.2009;148:37-47
21. Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. An Update. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:565-584
22. Tsai HM. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev* 2014; Oct;28(4):187-197.
23. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T. et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopahties. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8, 643-657.
24. Zuber J., Le Quintrec M, Sberro-Soussan R. Et al. New Insight into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:23-35