



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Гемолитико-уремический синдром у детей

МКБ 10: D59.3

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

- Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	4
Список сокращений	5
Термины и определения	6
1. Краткая информация.....	7
1.1 Определение	7
1.2 Этиология и патогенез	7
1.3 Эпидемиология.....	10
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	10
1.5 Классификация	10
1.6 Примеры диагнозов.....	10
2. Диагностика.....	10
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование.....	11
2.3 Лабораторная диагностика.....	11
2.4 Инструментальная диагностика.....	12
2.5 Дифференциальная диагностика	12
2.5.1 Дифференциальная диагностика типичного ГУС.....	12
2.5.2 Дифференциальная диагностика аГУС	12
3. Лечение.....	13
3.1 Консервативное лечение	13
3.1.1 Типичный ГУС	13
3.1.2 Атипичный ГУС	15
3.2 Хирургическое лечение.....	17
3.2.1 Типичный ГУС	17
3.2.2 Атипичный ГУС	17
4. Реабилитация.....	18
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	18
5.1 Профилактика.....	18
5.1.1 Типичный ГУС	18
5.1.2 Атипичный ГУС	19
5.2 Мониторинг состояния (ведение пациентов).....	19
5.2.1 Типичный ГУС	19
5.2.2 Атипичный ГУС	19
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома	20
6.1 Осложнения	21
6.2 Исходы и прогноз.....	21
6.2.1 Типичный ГУС	21
6.2.2 Атипичный ГУС	22
Критерии оценки качества медицинской помощи	23
Список литературы	24
Приложение А1. Состав рабочей группы	27
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	28
Приложение А3. Связанные документы порядка и стандарты оказания медицинской помощи.....	31
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с гемолитико-уремическим синдромом.....	32
Приложение В. Информация для пациентов	33
Приложение Г1. Клиническая картина ГУС.....	34
Приложение Г2. Дифференциальная диагностика и лечение вариантов ТМА.....	37
Приложение Г3. Основные положения и рекомендации	38
Приложение Г4. Расшифровка примечаний	40

Приложение Г5. Схема	41
----------------------------	----

Ключевые слова

- Гемолитико-уремический синдром;
- Тромботическая микроангиопатия;
- Острая почечная недостаточность;
- Дети.

Список сокращений

ADAMTS 13 – специфическая протеиназа, ответственная за деградацию фактора Виллебранда;

C3 – компонент комплемента C3;

CFB – фактор В комплемента;

CFH – фактор H комплемента;

CFI – фактор I комплемента;

Gb3 – глоботриаосилцерамид;

HELLP-синдром – аббревиатура симптомокомплекса гемолиза, повышения печеночных энзимов и тромбоцитопении 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;

STEC – шигатоксин продуцирующая E.Coli;

THBD – тромбомодулин;

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром;

ГУС – гемолитико-уремический синдром;

Д+ГУС – гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с диареей;

ЗПП – заменное переливание плазмы;

КТ – компьютерная томография;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

ОПН – острая почечная недостаточность;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

СЗП – свежезамороженная плазма;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

ТМА – тромботическая микроангиопатия;

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;

тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность;

ХПН – хроническая почечная недостаточность;

ЦНС – центральная нервная система.

Термины и определения

Новые и узконаправленные термины в настоящих клинических рекомендациях не использовались.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одной из ведущих причин развития острой почечной недостаточности (ОПН) у детей. Он характеризуется триадой признаков: Кумбс-негативной гемолитической анемией с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), тромбоцитопенией и ОПН. Указанные признаки являются составляющими тромботической микроангиопатии (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].

Типичный (пост-диарейный, Д+ГУС, STEC-) ГУС – ТМА, опосредованная повреждающим эндотелий действием шига-токсина кишечной палочки (STEC – шигатоксин продуцирующая E. coli), с преимущественным поражением почек и развитием ОПН.

Общепризнанного определения атипичного ГУС (аГУС) не существует. Одно из имеющихся гласит, что аГУС это ГУС без сопутствующей болезни. Под сопутствующей болезнью понимают гемоколит, вызванный STEC-инфекцией, пневмококковую пневмонию, системную красную волчанку, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), наследственные нарушения обмена кобаламина, нежелательное токсическое воздействие лекарств на эндотелий и другие патологические состояния, способные вызвать ТМА.

В более узком и традиционном понимании аГУС это ГУС, опосредованный дисфункцией системы регуляции комплемента с неконтролируемой активацией его альтернативного пути [2, 17, 19].

1.2 Этиология и патогенез

ГУС представляет собой серьезную терапевтическую проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин ОПН с потенциальной трансформацией в терминальную хроническую почечную недостаточность (тХПН) в различные сроки от начала заболевания. Несмотря на то, что наиболее распространена STEC-ассоциированная форма ГУС с типичным диарейным синдромом, требуется тщательное подтверждение инфекционной этиологии для того, чтобы своевременно исключить атипичный ГУС и ГУС, связанный с пневмококковой инфекцией.

1.2.1 Типичный ГУС

В отношении STEC-ГУС (типичного) рекомендуется адекватная симптоматическая терапия со своевременным подключением диализа при необходимости. Прогноз при этом в основном зависит от продолжительности анурического периода и сопутствующих повреждений центральной нервной системы (ЦНС).

STEC-инфекция обнаруживается приблизительно в 85 % случаев Д+ГУС с помощью посева стула или ректального мазка в питательную среду Mac Conkey с сорбитолом. Наиболее часто встречающимся серотипом является O157:H7 (реже O111, O103, O121 и др.). Другими вариантами диагностики STEC инфекции являются выявление гена шигатоксина в стуле методом ПЦР, или, реже, определение IgM антител к липополисахариду наиболее часто встречающихся серогрупп микроорганизма в сыворотке крови [2, 20].

Резервуаром инфекции является кишечник и фекалии крупного рогатого скота. Возможными переносчиками могут быть также овцы, козы, лошади, олени, кошки, собаки, птицы и мухи.

Человек заражается при употреблении полусырой рубленой говядины, непастеризованного некипяченого молока, сыра, фруктов, соков, овощей, зараженной воды из колодца и водоемов и при неисправности водопровода. Прямой контакт детей с животными или их испражнениями и передача от человека к человеку являются другими важными источниками заражения. Д+ГУС может быть спорадическим, либо, в случае заражения из одного и того же источника, манифестировать с промежутком в несколько дней или недель у sibсов. Часто члены семьи имеют STEC диарею без развития ГУС.

Эпидемии диареи или геморрагического колита в результате инфицирования STEC из единого источника, охватившие сотни людей, отмечены в различных странах. Из них 10-20 % развили ГУС.

Патогенетическая связь между кишечной контаминацией STEC и ГУС не полностью ясна. Микроорганизм прикрепляется к ворсинкам слизистой толстой кишки и выделяет шигатоксин. Остается неясным, каким образом шигатоксин перемещается из кишечника к своей цели - эндотелиальным клеткам сосудов. Транспортёрами шигатоксина могут быть полинуклеарные нейтрофилы, моноциты или тромбоциты. Он прикрепляется к своему рецептору (глоботриаосилцерамиду, Gb3) на сосудистых эндотелиальных клетках почек, ЦНС и других органов. После связывания с Gb3, активная часть шигатоксина проникает в клетку, подавляя синтез белков, что в свою очередь приводит к смерти клеток эндотелия. Шигатоксин индуцирует также местную продукцию цитокинов, которые запускают каскад воспалительных и прокоагуляционных событий.

1.2.2 Атипичный ГУС

аГУС чаще всего имеет в основе генные мутации, приводящие к дисфункции каскада комплемента с неконтролируемой активацией альтернативного пути. При общем неблагоприятном прогнозе этой склонной к рецидивированию формы, перспективным является лечение экулизумабом, блокирующим терминальные компоненты каскада комплемента.

Система комплемента является основным фактором защиты от микроорганизмов. При нормальной регуляции активация комплемента специфически направлена на поверхность микроба, однако подавляется на поверхности клеток хозяина (приложение Г2, рисунок 1). При активации комплемента образуется конвертаза C3bBb, которая приводит к превращению C3 в C3b. В результате происходит отложение C3b на поверхности микробов (опсонизация), и формирование мембраноатакующего комплекса (МАК или C5b9), который приводит к лизису микробной клетки. На поверхности клеток хозяина этот процесс строго контролируется белками-регуляторами, к которым относятся: комплементарный фактор H (CFH), фактор I (CFI) и CD46 или MCP (мембранный кофакторный протеин, не циркулирующий протеин, закрепленный на поверхности клеток). Эти 3 фактора, действуя сообща, предотвращают активацию и депозицию C3b на клетках. Мутации этих белков приводят к утрате защиты эндотелиальных клеток от повреждения конечными продуктами активации альтернативного пути комплемента. Иными словами, нарушается процесс подавления избыточной активности системы комплемента, что приводит к реализации повреждающего действия конечных продуктов его альтернативного пути на клетки эндотелия с развитием ТМА [2, 5, 15, 19].

аГУС ассоциируется с мутациями CFH у 20-25 % пациентов, MCP у ≈ 15 % и CFI у ≈ 10 %. Мутации фактора В (CFB) встречаются крайне редко (1 %), в то время как мутации C3 фракции комплемента встречаются у 10% пациентов. Редкими являются мутации гена тромбомодулина (TNBD). Приблизительно 10% детей имеют сочетанные мутации. В дополнение, 10% детей имеют приобретенный функциональный дефицит CFH в связи с наличием анти-CFH антител. Только 30 % аГУС сегодня не находят должного объяснения с позиций молекулярной генетики [6, 7].

Провоцирующие факторы. Некоторые инфекции (верхних дыхательных путей, лихорадка, гастроэнтериты) запускают первый эпизод ГУС и рецидивы независимо от генетического варианта у 2/3 пациентов. Диарея провоцирует аГУС у 1/3 пациентов, что иногда затрудняет дифференциацию с Д+ ГУС (типичным) [2, 16].

Семейный или спорадический аГУС носит семейный характер (сibsы, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание) у приблизительно 25% больных. Неотягощенный

семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Лишь половина носителей мутации в семье в течение жизни имеют манифестацию заболевания.

1.3 Эпидемиология

1.3.1 Типичный ГУС

Д+ГУС, как следствие STEC инфекции, является наиболее частой формой ГУС у детей. Отмечается в основном в возрасте до 3 лет и редко - до 6 мес. Частота составляет приблизительно 2-3 случая на 10000 детей до 3 лет [2, 23].

1.3.2 Атипичный ГУС

Атипичный вариант составляет 5-10% от всех случаев ГУС у детей и в основном является следствием нарушения регуляции системы комплемента. Отдельные редкие случаи у младенцев являются результатом наследственной аномалии внутриклеточного метаболизма кобаламина (витамин В₁₂) (метилмалоновая ацидемия) [13]. По данным различных исследований распространенность аГУС колеблется от 1 до 7 случаев на 1 млн. населения.

1.4 Кодирование по МКБ-10

D59.3 - Гемолитико-уремический синдром

1.5 Классификация

Единой классификации ГУС не существует. Традиционно выделяют:

- Типичный, ассоциированный с диареей, вызванной STEC-инфекцией ГУС
- Ассоциированный с пневмококковой инфекцией штаммами, продуцирующими нейраминидазу ГУС
- Атипичный ГУС, связанный с дисфункцией каскада комплемента.

Помимо этого выделяют варианты ГУС/ТМА, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией, нарушениями обмена кобаламина, системной красной волчанке, беременности (HELLP-синдром), применении ингибиторов кальцинейрина (циклоsporин, такролимус), злокачественных новообразованиях.

1.6 Примеры диагнозов

- Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с диареей (STEC-ГУС). Острая почечная недостаточность. Стадия анурии. Перитонеальный диализ.
- Гемолитико-уремический синдром. Атипичный вариант (мутация гена *CFH* p.His272Tyr). Рецидив тромботической микроангиопатии. Хроническая болезнь почек III стадия. Сопутствующий: Вторичная энцефалопатия с судорожным синдромом.

2. Диагностика

Крайне необходимо своевременное подтверждение факта STEC-инфекции и определение основных признаков ТМА, показателей азотемии, электролитов и основных витальных параметров.

2.1 Жалобы и анамнез

- При опросе пациента рекомендуется обратить внимание на анамнестические указания на предшествующий эпизод жидкого стула с примесью крови с последующим развитием слабости, анорексии, рвоты, резкой бледности, иногда – с элементами кожных геморрагий, уменьшение объема мочи, симптомы интоксикации, связанные с ОПН, отечность, иногда – макрогематурия. Жалобы при атипичном ГУС могут носить рецидивирующий характер.

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)

2.2 Физикальное обследование

- Наряду со стандартным физикальным осмотром рекомендуется измерение артериального давления, оценка состояния дыхательной функции и гипергидратации для исключения острой левожелудочковой недостаточности. Визуальная оценка мочи (при ее наличии) на предмет макрогематурии.

(Сила рекомендации 2, уровень достоверности доказательств С)

2.3 Лабораторная диагностика

- Для подтверждения типичного ГУС рекомендуется проведение следующих основных исследований [2, 20]:
 - Общий анализ крови – анемия, тромбоцитопения, обнаружение шизоцитов в мазке;
 - Биохимический анализ крови – креатинин, мочевины, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), билирубин, трансаминазы, электролиты;
 - Реакция Кумбса (прямая);
 - С3 и С4 компоненты комплемента для исключения аГУС.

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)

- Рекомендуется бактериологическое и/или серологическое исследование кала для выявления STEC-инфекции [2, 20].

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А)

Комментарий: *поскольку единственным отличием, позволяющим заподозрить аГУС, является отсутствие гемоколита в продроме заболевания, а в ряде случаев диарея может оказаться «просмотренной», и напротив, оказаться провоцирующим фактором манифестации аГУС, всем пациентам показан комплекс исследований, рекомендованных при STEC-ГУС [3, 6].* *Дополнительные*

исследования выполняются в рамках дифференциальной диагностики иных причин ТМА (см. ниже).

- При подозрении на атипичный ГУС рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций генов белков-регуляторов комплемента (при наличии возможности выполнения данного исследования) [8].

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств В).

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуются рентгенография, ультразвуковое исследование, электрокардиография – по показаниям, а также электроэнцефалография при поражении ЦНС [2, 20].

(Сила рекомендаций 1; уровень достоверности доказательств С)

Комментарий: инструментальные исследования назначаются исходя из клинической симптоматики и необходимости дифференциальной диагностики с тем или иным заболеванием.

- Рентгеноурологическое исследование не рекомендуется [2, 20].

(Сила рекомендаций 1; уровень достоверности доказательств С)

2.5 Дифференциальная диагностика

2.5.1 Дифференциальная диагностика типичного ГУС

Типичный ГУС необходимо дифференцировать со следующими заболеваниями:

Гемолитические анемии;

Быстропрогрессирующий нефрит при системной красной волчанке;

Острый тубулоинтерстициальный нефрит.

2.5.2 Дифференциальная диагностика аГУС

*Исходя из определения аГУС, для постановки его диагноза у ребенка должны быть исключены прочие причины развития ТМА, в первую очередь – Д+ГУС. В ряде случаев в дебюте аГУС также отмечается диарея, поэтому необходимо своевременное исключение STEC-инфекции, равно как и инфекции *Streptococcus pneumoniae* [3, 12, 16].*

Помимо этого следует исключить системную красную волчанку, ВИЧ-инфекцию, инфекцию вирусом H1N1, предшествующую злокачественную гипертонию, HELLP-синдром у рожениц, прием лекарств (циклоспорин А), метилмалоновую ацидурию как возможные причины ТМА (Приложение 1).

Особое внимание следует уделить исключению ТТП. Необходимо исследование фактора ADAMTS 13, ответственного за инактивацию фактора Виллебранда у всех больных с картиной ТМА, выраженный дефицит которого ($ADAMTS\ 13 < 5\ %$ от нормы)

приводит к определенной форме ТТП. Клинически ТТП и ГУС имеют много сходного. У детей ТТП чаще носит врожденный характер и связи с наследственным полным дефицитом ADAMTS 13. Приобретенные формы в результате наличия анти anti-ADAMTS 13 антител, у детей встречается исключительно редко. Для ТТП характерно превалирование неврологической симптоматики при умеренном нарушении функции почек.

Рекомендуется исследование уровня антител к CFH, повышенного при антителоопосредованной форме aГУС [11, 16].

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. Вместе с тем, он крайне желателен в процессе наблюдения за больными для определения стратегии их долгосрочной терапии [3, 16].

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Типичный ГУС

- 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].

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)

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

- Применение высоких доз фуросемида (2-5 мг/кг) и гипотензивная терапия периферическими вазодилататорами не рекомендуются для широкого применения, так как редко позволяют достичь эффекта, поэтому предпочтение рекомендуется отдавать диализу, особенно при наличии выраженной гиперкалиемии и метаболического ацидоза, коррекция которых введением растворов бикарбоната и глюкозы может усугубить гипергидратацию [23].

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)

- Питание, также как и воду, и электролиты рекомендуется обеспечивать перорально, при необходимости через желудочный зонд.

(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С)

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 [2, 4].

- Эритроцитарную массу рекомендовано вводить при уровне гемоглобина ниже 70 г/л [20].

(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С)

Комментарий: С целью предотвращения анти-HLA иммунизации рекомендуется трансфузию проводить через специальные фильтры (задерживающие лейкоциты и тромбоциты). При отсутствии серьезных кровотечений и показаний к инвазивным мероприятиям (установление центрального или перитонеального катетера, абдоминальные хирургические вмешательства) нет необходимости во введении тромбоцитарной массы. Более того, введение тромбоцитов может усугубить процесс тромбообразования.

- Необходимость диализа рекомендуется определять, в первую очередь, наличием или отсутствием олигурии [2, 20].

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств В)

Комментарий: диализ (обычно перитонеальный с помощью катетера Tenckhoff) желательно начать до развития осложнений ОПН [2, 21, 23].

- Детям даже с умеренными неврологическими симптомами рекомендовано пристальное наблюдение и частые исследования, нередко в отделении интенсивной терапии, так как ухудшение может развиваться стремительно [4].

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)

- Для обеспечения своевременного оперативного вмешательства при перфорации/некрозе кишечника или вторичном стенозе, в ведении пациента рекомендовано участие хирурга [2].

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)

- При наличии сахарного диабета рекомендуется инсулинотерапия. У детей с кардиомегалией и сердечной недостаточностью рекомендуется тщательный мониторинг сердечной деятельности [2].

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)

- При типичном ГУС в тяжелых случаях, особенно при поражении ЦНС, рекомендуется проводить заменное переливание плазмы (ЗПП). Целью является

удаление факторов свертывания и тромбообразования и замещения с помощью введения свежемороженой плазмы (СЗП) потенциально полезных веществ, главным образом антитромбинов [2].

(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С)

Комментарий: нет доказанного варианта терапии, способного повлиять на течение Д+ГУС. Гепарин, тромболитики и антиагреганты, стероиды и СЗП не имеют существенного эффекта.

3.1.2 Атипичный ГУС

- Рекомендовано назначение мембранного плазмафереза с объемом замещения 50-60 мл на кг массы тела как предпочтительный метод. Альтернативный вариант – инфузии СЗП в объеме 10-20 мл/кг.

(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств В)

Комментарий: введение СЗП долгое время оставалось первой линией терапии. Тем не менее, ее эффективность по данным ретроспективных исследований не предотвращает развитие терминальной ХПН. СЗП является источником нормальных CFH, CFI, C3 и CFB, а также большого количества других функциональных белков. С помощью плазмаобменов удаляются мутантные CFH, CFI, C3, CFB и анти-CFH антитела. Предварительное удаление плазмы при ЗПП предотвращает гиперволемию и риск развития сердечной недостаточности в результате введения большого количества СЗП [2, 10, 16].

Плазматерапия эффективна в наибольшей степени при мутациях CFH. При мутациях MCP эффективность плазматерапии практически отсутствует, так как кодируемый белок экспрессируется на клеточных мембранах, то есть в твердой фазе, а не в циркуляции.

- Рекомендовано назначение терапии экулизумабом (АТХ: L04AA25) при атипичном ГУС [3].

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств В)

Комментарий: терапевтический подход к аГУС был радикально усовершенствован с открытием и внедрением в клиническую практику экулизумаба, гуманизованного моноклонального антитела к C5-фракции терминальной стадии каскада комплемента. Экулизумаб предотвращает расщепление C5, ведущее к образованию провоспалительного C5a и протромботического C5b-9 компонентов, тем самым устраняя их патогенное действие. К настоящему моменту опубликованы результаты лечения экулизумабом более 189 пациентов с аГУС и препарат одобрен во многих странах,

в том числе и в России [3, 5, 12, 15, 16]. Режим дозирования для детей представлен в таблице 4.

Таблица 4.
Дозирование экулизумаба у детей.

Вес пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥40 кг	900 мг 1 раз в неделю x 4	1200 мг на 5-ой неделе; затем 1200 мг каждые 2 недели
30 - <40 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	900 мг на 3-ой неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 - <30 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	600 мг на 3-ой неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 - <20 кг	600 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-ой неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 - <10 кг	300 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-ой неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

Дополнительное введение препарата рекомендуется при сочетанном применении плазмафереза, так как последний удаляет часть препарата из циркуляции. С учетом единичных сообщений о риске развития менингококкового менингита на фоне применения экулизумаба рекомендуется предварительная вакцинация и/или профилактическое применение антибиотиков.

В опубликованных результатах контролируемых исследований продемонстрирована быстрая ликвидация 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 м² от исходной с наибольшей выраженностью при раннем начале лечения. У детей повышение СКФ было более выраженным (64 мл/мин/1,73 м²). В ряде случаев наблюдали медленное улучшение почечной функции на протяжении 2 лет. Большинство пациентов избавились от потребности в диализе [15, 16, 27].

При сравнении групп больных, получавших и не получавших экулизумаб отмечена достоверная разница в проценте достигших тХПН к году наблюдения (25% и 63% соответственно).

При патогенетической обоснованности пожизненной терапии у носителей мутаций генов системы комплемента, длительность терапии экулизумабом остается дискуссионной. В единичном сообщении об отмене экулизумаба у 10 взрослых больных у троих отмечены рецидивы ТМА с прогрессирующим снижением почечной функции.

- При вариантах аГУС, опосредованных антителами к CFH, помимо терапии экулизумабом, эффективность которой подтверждена, рекомендовано рассмотреть использование иммуносупрессивной терапии [11].

(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств В).

Комментарии: описаны положительные результаты в отношении гематологических изменений и показателей функции почек на фоне применения пульсовых введений циклофосфамида в дозе 0,5 г/1,73м², кортикостероидов и ритуксимаба. Положительная клиническая динамика сопровождалась снижением титра антител к CFH. Для поддерживающей терапии наряду с кортикостероидами применялся микофенолата мофетил [16].

3.2 Хирургическое лечение

3.2.1 Типичный ГУС

- Трансплантация почки рекомендуется как вид заместительной почечной терапии у пациентов с тХПН в исходе ГУС [2, 7].

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)

Комментарий: риск развития возвратного Д+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 ХПН в исходе аГУС [22].

(Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С)

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].

Поскольку CFH, также как и CFI, CFB и C3 синтезируются в печени, комбинированную трансплантацию печени и почки, либо изолированную трансплантацию печени в случае сохранной функции почек можно рассматривать как вариант терапии. Однако, предварительные результаты показали, что данный метод уступает по эффективности применению экулизумаба [22, 25].

4. Реабилитация

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

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.

(Сила рекомендации 2, уровень доказательств В)

Комментарий: многочисленные исследования показали, что антибиотикотерапия в период диареи увеличивает риск развития ГУС, возможно 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) субсам пациентов со STEC позитивным ГУС.

5.1.2 Атипичный ГУС

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

- **(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)**

- Рекомендовано проведение всех вакцинаций, включая противогриппозную.

(Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С)

- **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. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

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 внутрисосудистой 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 криптантген (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 эритроцитов 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.

6.1 Осложнения

- тяжелый геморрагический колит;
- токсический мегаколон;
- инвагинация;
- перфорация толстой кишки или выраженный некроз, вторичный стеноз толстой кишки;
- 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;
- ХПН.

6.2 Исходы и прогноз

6.2.1 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 тХПН. ХПН иногда развивается уже в острой стадии после транзиторного частичного улучшения функции почек. В дополнение, у 25% детей отмечаются остаточные изменения почек: снижение клубочковой фильтрации 70 - 80 мл/мин/1,73 м², гипертензия или протеинурия. К факторам риска перманентного поражения почек в острой стадии относятся: необходимость в гемодиализе более 5 дней, длительность олигоанурии более 10 дней, количество полинуклеаров > 20 000 × 10⁹/л, поражение ЦНС, тяжелые кишечные осложнения [4]. У большинства пациентов этой группы через 20 - 30 лет развивается тХПН [2, 21].

6.2.2 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 МСР. 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 МСР 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 МСР [7]. У больных с анти-CFH антителами в случае раннего лечения плазмаобменами заболевание имеет благоприятное течение [10, 16, 18].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно
Форма оказания медицинской помощи	Экстренная

Таблица 2 - Критерии качества оказания медицинской помощи.

№	Критерий	Сила рекомендации	Уровень доказательств
1	Выполнена консультация нефролога	1	C
2	Выполнен общий анализ крови	1	C
3	Выполнен биохимический анализ крови: креатинин, мочеви́на, лактатдегидрогеназа (ЛДГ); билирубин, трансаминазы, электролиты (натрий, калий, хлориды, фосфор, кальций)	1	C
4	Выполнена реакция Кумбса (прямая) (при установлении диагноза)	1	C
5	Выполнено бактериологическое и/или серологическое исследование кала для выявления STEC-инфекции (при установлении диагноза)	1	A
6	При отсутствии положительной клинической динамики проведено исключение атипичного варианта гемолитико-уремического синдрома: исследование уровня C3 и C4 компонентов комплемента в крови (при установлении диагноза)	1	C
7	Выполнена инициация заместительной почечной терапии (диализ) при продолжительности анурии более 24 часов	1	B
8	Выполнена трансфузия эритроцитов при уровне гемоглобина ниже 70 г/л	1	A

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 dysenteriae* 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

Баранов А.А. академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России. Награды: Орден Трудового Красного Знамени, Орден Почета, Орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Орден «За заслуги перед Отечеством» III степени

Намазова-Баранова Л.С. академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров 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.

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, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (аллергологов-иммунологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 1.
Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев

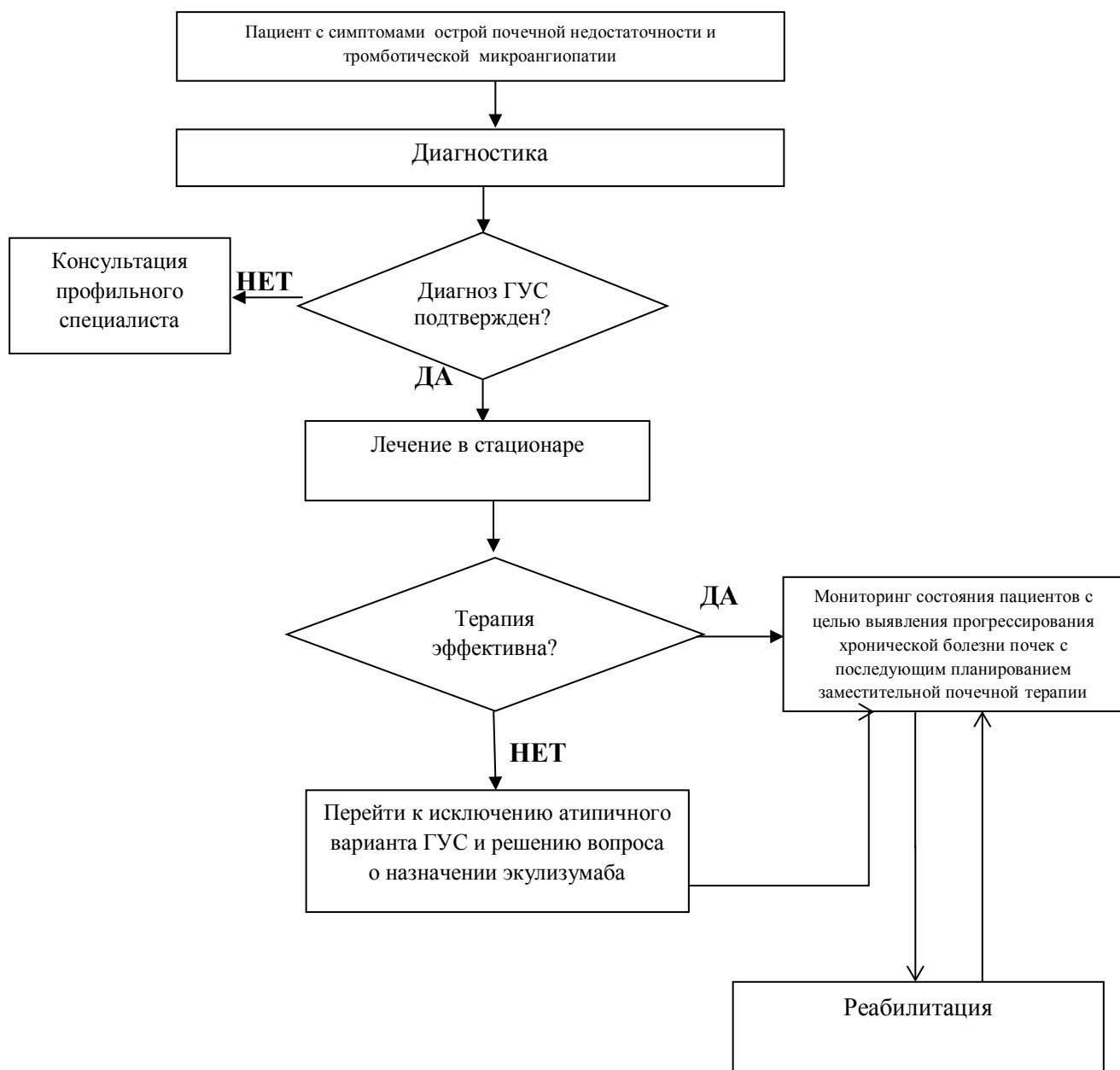
<p>1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества</p>
<p>2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p>
<p>2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p>
<p>2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.</p>

**Приложение А3. Связанные документы порядки и стандарты оказания
медицинской помощи**

Порядки оказания медицинской помощи:

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

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с гемолитико-уремическим синдромом



Приложение В. Информация для пациентов

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 (Shigatoxine; 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. Клиническая картина ГУС

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 «кровоавой» 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 $50\,000 - 70\,000 \times 10^9/\text{л}$) не является достаточно выраженной, чтобы вызвать кровотечения в отсутствие хирургических вмешательств, хотя у некоторых детей появляется кожный геморрагический синдром.

- *Лейкоцитоз* более $20\,000 \times 10^9/\text{л}$ 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 раннее 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

	<i>S.pneumoniae</i> -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-доминантноес различной пенетрантностью или рецессивное
Терапия первой линии	Ванкомицин, цефалоспорины, плазма, неотмытые эритроциты	Плазма, кортикостероиды, ритуксимаб	Симптоматическое лечение, диализ	Гидроксикобаламин, фолиевая кислота, бетаин	Экулизумаб (Плазмаферез, если экулизумаб 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, некорректируемыми гипергидратацией, электролитными расстройствами, артериальной гипертензией рекомендуется незамедлительная инициация заместительной почечной терапии (перитонеальный диализ, гемодиализ, продленная вено-венозная гемодильтрация) 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 C5 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

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

Приложение Г5. Схема

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

