

А.Г. Агаронян, О.Н. Игнатович, Т.В. Вашурина, О.В. Комарова, П.В. Ананьин,
О.А. Зробок, С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, А.П. Фисенко, А.Н. Цыгин

УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКУЛИЗУМАБА ПРИ НЕОБЫЧНОМ ТЕЧЕНИИ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У РЕБЕНКА

ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ, г. Москва, РФ



Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное заболевание, характеризующееся развитием тромботической микроангиопатии (ТМА) вследствие неконтролируемой активации системы комплемента по альтернативному пути. У большинства пациентов выявляются мутации факторов, предотвращающих чрезмерную активацию системы комплемента. На протяжении многих лет терапией первой линии оставалась плазматерапия (ПТ), несмотря на отсутствие соответствующей доказательной базы. Однако подходы к ведению пациентов значительно изменились с накоплением многочисленных данных о быстром достижении терминальной стадии почечной недостаточности вне зависимости от того, проводилась изначально ПТ или нет. Статистические данные изменились с началом применения патогенетической антикомплементарной терапии моноклональным антителом экулизумаб, в условиях которой у большинства пациентов наблюдаются ремиссия ТМА и нормализация почечных функций. В статье представлено клиническое наблюдение за ребенком с типичной картиной нефротического синдрома в дебюте болезни. Выявленная гетерозиготная мутация в гене *CFH* изначально не вызвала беспокойство в отношении возможного аГУС в связи с отсутствием лабораторных и морфологических данных за наличие ТМА. Однако в последующем у ребенка развились эпизоды острого почечного повреждения в сочетании с ТМА и тяжелой артериальной гипертензией, что позволило пересмотреть диагноз в пользу аГУС и инициировать терапию российским биоаналогом экулизумаба, в условиях которой достигнута ремиссия ТМА и полное восстановление почечных функций. В представленном клиническом наблюдении продемонстрированы сложности дифференциальной диагностики врожденных нефропатий. Прогностически неблагоприятные исходы при аГУС требуют тщательной оценки данных с ранней индукцией специфической биологической терапии, позволяющей успешно контролировать течение заболевания.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, почечная недостаточность, плазматерапия, антикомплементарная терапия, экулизумаб, клиническое наблюдение.

Цит.: А.Г. Агаронян, О.Н. Игнатович, Т.В. Вашурина, О.В. Комарова, П.В. Ананьин, О.А. Зробок, С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, А.П. Фисенко, А.Н. Цыгин. Успешное применение экулизумаба при необычном течении атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (3): 226–233. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-226-233.

А.Г. Агаронян, О.Н. Игнатович, Т.В. Вашурина, О.В. Комарова, П.В. Ананьин,
О.А. Зробок, С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, А.П. Фисенко, А.Н. Цыгин

SUCCESSFUL USE OF ECULIZUMAB IN THE UNUSUAL COURSE OF ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN A CHILD

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Контактная информация:

Агаронян Асмик Гамлетовна – к.м.н.,
врач-педиатр нефрологического отделения
НМИЦ здоровья детей
Адрес: Россия, 119991, г. Москва,
Ломоносовский пр-кт, 2, стр. 1
Тел.: (499) 134-04-49
hagaronyan@gmail.com
Статья поступила 14.04.22
Принята к печати 16.05.22

Contact Information:

Agaronyan Asmik Gamletovna – Cand. Sc. Med.,
pediatrician, Nephrology Department, National
Medical Research Center for Children's Health
Address: 2, str. 1, Lomonosovskiy prospect, Moscow,
119991, Russia
Phone: (499) 134-04-49
hagaronyan@gmail.com
Received on Apr. 14, 2022
Submitted for publication on May 16, 2022

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an orphan disease characterized by the development of thrombotic microangiopathy due to uncontrolled activation of the alternative complement pathway. Mutations of factors preventing excessive activation of the complement system are detected in most patients. For many years, despite the lack of appropriate evidence-based indications, plasmotherapy (PT) remained the first line treatment method. However, approaches to the management of patients have changed significantly with the accumulation of numerous data on the rapid progression to the end-stage renal disease regardless of whether PT was carried out initially or not. Statistical data has changed significantly with the launch of pathogenetic anticomplement therapy with monoclonal antibody (mAb) eculizumab due to most patients achieving remission of TMA and normalization of renal functions. The article presents a clinical case of a child with typical features of nephrotic syndrome with an early onset of disease. A heterozygous mutation in the *CFH* gene that was detected initially did not cause concerns about possible aHUS due to the lack of laboratory and morphological data for TMA. However, subsequently, the episodes of acute renal injury in combination with thrombotic microangiopathy (TMA) and severe arterial hypertension developed in a child, which made it possible to reconsider the diagnosis of aHUS and initiate the therapy with the biological analogue of eculizumab of a Russian origin, in which remission of TMA and complete recovery of renal functions were achieved. This clinical case demonstrates the difficulties of differential diagnosis of congenital nephropathies. Prognostic adverse outcomes in aHUS require a thorough evaluation of data with early induction of specific biological therapy, which allows the successful monitoring of the course of the disease.

Keywords: children, nephrotic syndrome, atypical hemolytic-uremic syndrome, renal failure, plasmotherapy, anticomplement therapy, eculizumab, clinical case.

For citation: A.G. Agaronyan, O.N. Ignatovich, T.V. Vashurina, O.V. Komarova, P.V. Ananin, O.A. Zrobok, S.V. Dmitrienko, A.B. Ryaposova, A.P. Fisenko, A.N. Tsygin. Successful use of eculizumab in the unusual course of atypical hemolytic-uremic syndrome in a child. *Pediatrics n.a. G.N. Spenskiy*. 2022; 101 (3): 226–233. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-226-233.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – генетически детерминированное заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции альтернативного пути активации системы комплемента, ведущее к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла [1]. Распространенность аГУС в европейских странах у людей в возрасте до 20 лет колеблется от 0,23 до 1,9 на 1 млн. населения в год, заболеваемость – от 2,21 до 9,4 [2, 3].

Система комплемента – комплекс плазменных белков, участвующих в защите организма от чужеродных микроорганизмов. Активация данной важнейшей системы гуморального иммунитета осуществляется тремя путями: классическим, альтернативным и лектиновым [1]. В отличие от классического пути, который запускается при взаимодействии антигена (АГ) и антитела (АТ), альтернативный не требует наличия АТ, активируясь вследствие спонтанного гидролиза С3-компонента комплемента на фрагменты С3b и С3a с последующим связыванием С3b с поверхностью микробной клетки. Данный процесс запускает образование С3 (С4b2b) и С5 конвертаз (С4b2b3b), по цепочке формирующих мембраноатакующий комплекс (С5b–С9), приводящий в конечном итоге к лизису клеток. Регулируется данный каскад реакций на поверхности эндотелиальных клеток комплементарным фактором Н (СФН), фактором I (СФИ) и мембранным кофакторным протеином (MCP/CD46), предотвращающими чрезмерную активацию системы комплемента и, как следствие, повреждение собственных клеток [4].

В основе патогенеза аГУС лежит генетически детерминированная неконтролируемая стимуляция альтернативного пути на поверхности эндотелиаль-

ных клеток, приводящая к повреждению эндотелиальных клеток мембраноатакующими комплексами. Результат этого – обнажение субэндотелиального матрикса, запуск процесса микротромбообразования и воспаления [1, 2]. У более чем 60–70% пациентов выявляются мутации в генах *CFH* (плазменный гликопротеин, инактивирующий С3b-компонент), *CFI* (плазменная сериновая протеаза, инактивирующая С3b-компонент), *MCP* (гликопротеин с кофакторной активностью) и С3-компонента комплемента, у 3% – мутации гена тромбомодулина (*THBD*; белок на поверхности эндотелиальных клеток, обладающий антикомплементарной, противовоспалительной, антикоагулянтной активностями) [5–8]. У 10–12% пациентов определяются аутоАТ к СФН фактору при нормальной функции регуляторных белков [9, 10]. Описаны также случаи развития аГУС вследствие аномалий внутриклеточного метаболизма кобаламина [11].

Дебюту аГУС могут предшествовать острые респираторные или кишечные инфекции. В литературе описаны случаи развития аГУС на фоне энтеровирусной инфекции, вируса гриппа А, парвовируса В19, Эпштейна–Барр и SARS-CoV-2 вирусов [12–16]. Спектр клинических проявлений аГУС довольно широкий [17]. Ишемия почек вследствие тромбоза почечных капилляров, а также непосредственное повреждение висцеральных эпителиальных клеток мембраноатакующими комплексами приводят к развитию острого почечного повреждения (ОПП), тяжелой артериальной гипертензии; мочевого синдром может проявляться от изолированной протеинурии, гематурии до полного нефротического синдрома (НС) [18–20]. К экстрауренальным проявлениям относятся поражение ЦНС (судороги, кортикальная слепота, энцефалопатия), дыхательной (легочное кровотече-

ние), сердечно-сосудистой (сердечная недостаточность и кардиомиопатия), желудочно-кишечной систем (кишечное кровотечение, панкреатит) [19, 21, 22].

Классической лабораторной триадой, характерной для аГУС, являются Кумбс-негативная микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, ОПП [23]. Анемия – следствие механического повреждения эритроцитов в тромбированных сосудах мелкого калибра [4]. Гемолиз приводит к значимому снижению гемоглобина, нарастанию лактатдегидрогеназы (ЛДГ), появлению в мазке периферической крови шизоцитов – поврежденных эритроцитов [1, 4]. Тромбоцитопения обусловлена усиленным потреблением тромбоцитов в процессе формирования тромбов. Важный аргумент в пользу аГУС – гипокомплементемия по С3-компоненту комплемента, однако нормальный показатель не исключает диагноз [1, 4]. В клинической практике диагностика данного синдрома остается сложной задачей. Однако у пациентов с отрицательным тестом на шига-токсин при посеве кала или при исследовании методом ПЦР, с нормальным уровнем металлопротеиназы ADAMTS13 следует заподозрить течение аГУС и выполнить молекулярно-генетическое исследование [17, 21].

На протяжении многих лет терапией первой линии у пациентов с предполагаемым диагнозом аГУС оставалась плазматерапия (ПТ) [24]. Однако контролируемых исследований не было, а данные основывались больше на экспертном мнении. Целесообразность проведения плазмафереза объяснялась с точки зрения удаления плазмы, содержащей мутированные белки, аутоАТ и/или обеспечения нормально функционирующими компонентами комплемента. Эффективность ПТ с достижением частичной или полной гематологической ремиссии изначально описана у более 70% пациентов. Однако к 12-му месяцу у 16% пациентов наблюдалось достижение терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН), а к 5-му году – у 48–60% детей [8, 25]. Подходы к ведению пациентов с аГУС стали меняться с 2014 г., после появления многочисленных публикаций о быстром достижении тХПН вне зависимости от того, проводилась ПТ или нет, и таких частых осложнениях плазмафереза и ПТ, как катетер-ассоциированные инфекции и тромбозы [5, 22, 25, 26].

Статистические данные значительно изменились с началом применения патогенетической антикомплементарной терапии моноклональным АТ (МАТ) экулизумаб, связывающим белок С5 комплемента, блокирующим таким образом последующую активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток. Согласно данным литературы, эффективность препарата высокая с достижением гематологической ремиссии и улучшением функции почек у более чем 80% пациентов [27–29]. В течение предшествующего десятилетия в России был разработан первый биоаналог оригинального препарата экулизумаба – Элизария (АО «ГЕНЕРИУМ»). В 2019 г. биоаналогичный препарат Элизария был зарегистрирован в РФ после необходимых доклинических и клинических исследований для подтверждения его сопоставимости референтному препарату [30–32]. По результатам сравнительных

доклинических исследований установлена сопоставимость препаратов Элизария и Солирис по показателям качества, физико-химическим и биофармацевтическим свойствам. В ходе клинических исследований I–III фаз были изучены переносимость, безопасность, фармакокинетические свойства и эффективность препарата Элизария, подтверждены его терапевтическая эквивалентность с референтным препаратом, а также хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности [33–35]. На фоне применения препарата Элизария в клинической практике были получены данные о его эффективности и безопасности у пациентов различного возраста с аГУС [36–38].

Ниже представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее опыт успешного применения российского биоаналога экулизумаба у ребенка с диагнозом аГУС.

Клиническое наблюдение

О пациенте:

- на момент первой госпитализации – 10 месяцев, женский пол, русская.
- временной период первого контакта с пациентом: февраль 2019 г.
- основные жалобы: на рецидивирующие эпизоды инфекций мочевых путей, повышение артериального давления (АД), появление белка в моче.

Анамнез болезни: наблюдалась урологом с рождения в связи с двусторонней пиеложатзией. Впервые в возрасте 7 месяцев выявлена анемия легкой степени.

В возрасте 8 месяцев – эпизод фебрильной лихорадки, сопровождаемый появлением мелкопятнистой сыпи на теле; протеинурии 1–3 г/л, микрогематурии (эритроциты 11 в п.зр.), лейкоцитурии (лейкоциты 35 в п.зр), анемии средней тяжести (гемоглобин 89 г/л). Получала антибактериальную терапию цефиксимом в дозе 8 мг/кг в течение 10 дней, на этом фоне лихорадка купировалась, сыпь приобрела не ярко выраженный характер, протеинурия снизилась до 0,7 г/л с последующим колебанием от 0,5 до 0,9 г/л.

В возрасте 9 месяцев – второй эпизод фебрильной лихорадки, сопровождаемый нарастанием сыпи и протеинурии до нефротического уровня (протеинурия 3,3 г/л) при отсутствии гипопроteinемии (общий белок 56 г/л), периферических отеков. Функция почек оставалась сохранной (сывороточный креатинин 26 мкмоль/л). На 8-е сутки госпитализации – ухудшение состояния, развитие симптомокомплекса нефротического синдрома (НС) (периферические отеки, протеинурия 4,5 г/л, гипопроteinемия 34,3 г/л), Кумбс-негативной анемии тяжелой степени (гемоглобин 58 г/л, ЛДГ 767 Ед/л, концентрация билирубина не оценена, тромбоциты 98×10^9 /л), присоединение артериальной гипертензии (АД 125/70 мм рт. ст.). Проводилась антибактериальная, диуретическая терапия (фуросемид в сочетании с внутривенным введением альбумина), антигипертензивная терапия (эналаприл), трансфузия эритроцитарной массы, на этом фоне отмечалось снижение активности НС (купирование отеков, нарастание альбумина крови, уменьшение протеинурии до 0,2–0,9 г/л), нормализация АД (100/55 мм рт. ст.), нарастание значений гемоглобина (98–88 г/л). После стабилизации состояния пациент-

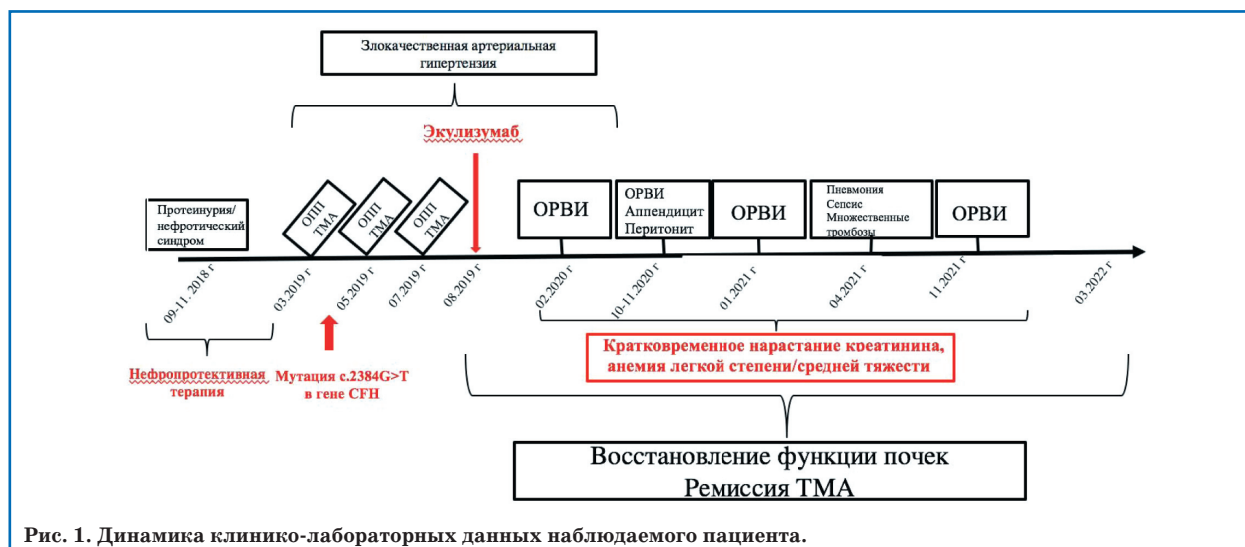


Рис. 1. Динамика клиничко-лабораторных данных наблюдаемого пациента.

ка направлена на госпитализацию в нефрологическое отделение ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей».

При поступлении (возраст 10 месяцев) (рис. 1) определялись протеинурия 1 г/л, микрогематурия (эритроциты 10 в п.зр.), лейкоцитурия (лейкоциты 5,3 в п.зр.) при отсутствии полного лабораторного симптомокомплекса НС (общий белок 57 г/л, альбумин 43,6 г/л, полостные отеки по данным УЗИ органов брюшной полости, малого таза, сердца не выявлены); функция почек не нарушалась (расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ – по Шварцу 95 мл/мин/1,73 м², сывороточный креатинин 33 мкмоль/л). В клиническом анализе крови сохранялась нормоцитарная анемия средней тяжести (гемоглобин 87 г/л, MCV 76,8 фл, тромбоциты 305×10⁹/л). Для исключения вторичного генеза вышеописанных лабораторных изменений исследованы аутоАТ (антинуклеарные АТ, АТ к двуспиральной ДНК, Sm-АГ, ANCA) – отрицательный результат. Проведена нефробиопсия, по данным которой предположен морфологический диагноз: «диффузный мезангиальный склероз» (рис. 2–4). Учитывая результат биопсии и ранний дебют НС, проведено молекулярно-генетическое исследование. С нефропротективной целью продолжена терапия эналаприлом.

Анамнез жизни: ребенок от II беременности, протекавшей без осложнений (I беременность – ребенок здоров). Роды на 40-й неделе беременности, оперативные. Масса тела при рождении 3600 г, длина тела 52 см. Оценка по шкале APGAR 8/8 баллов.

Вакцинальный анамнез: БЦЖ в родильном доме. Вакцинация проводилась до 8 месяцев по национальному календарю прививок.

Информация о наследственной отягощенности: наследственный анамнез не отягощен.

Физикальное исследование на момент первого контакта: на момент поступления состояние ребенка средней тяжести, стабильное, сознание ясное, очаговой и менингеальной симптоматики нет. Признаков тяжести не было. Масса тела 9,8 кг, рост 76,5 см. Физическое развитие среднее, гармоничное (рост и масса тела – 50-й перцентиль). Катаральные явления

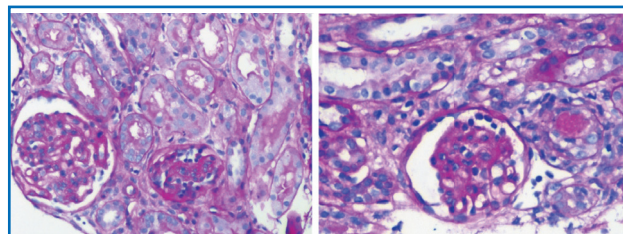


Рис. 2. Результаты нефробиопсии наблюдаемого пациента: клубочки с нарушенной структурой за счет солидификации капиллярных петель, расширения и склероза мезангия; просвет капиллярных петель практически отсутствует. Окраска PAS, ув. 100.

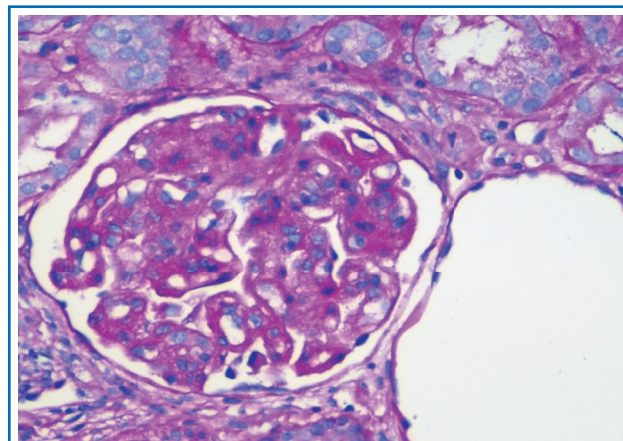


Рис. 3. Результаты нефробиопсии наблюдаемого пациента: клубочек с мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, стенки капиллярных петель утолщены, имеются двойные контуры. Окраска PAS, ув. 200.

отсутствовали. Кожные покровы чистые от сыпи. Периферические отеки отсутствовали. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум на верхушке, ЧСС 130 в минуту. АД на правой руке 100/55 мм рт. ст., на левой руке 100/55 мм рт. ст. Печень, селезенка не увеличены.

Предварительный диагноз: инфантильный нефротический синдром, стадия частичной ремиссии. Гематурия. Морфологический диагноз: диффузный

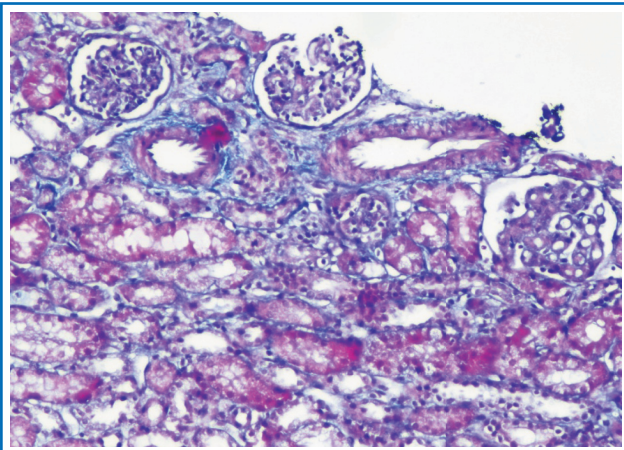


Рис. 4. Результаты нефробиопсии наблюдаемого пациента: клубочки с явлениями ишемии, спавшиеся капиллярные петли окружены подоцитами с гиперхромными ядрами, артерия выглядит неизменной. Окраска трихромом по Массону, ув. 100.

мезангиальный склероз. Хроническая болезнь почек, рСКФ по Шварцу 95 мл/мин/1,73 м².

Диагноз выставлен на основании возраста дебюта, клиничко-лабораторного симптомокомплекса НС, данных морфологического исследования биоптата почки.

Динамика и исходы (рис. 1): в течение месяца после выписки пациента был получен результат молекулярно-генетического исследования, выявлена гетерозиготная мутация с неизвестной клинической значимостью g.196697623G>T в гене *CFH*. В связи с отсутствием убедительных данных о течении аГУС рекомендовано продолжить нефропротективную терапию.

В дальнейшем по месту жительства в течение 5 месяцев зафиксировано 3 эпизода ОПП с интервалом в 1 месяц (по rIFLE: стадия I по 1-му эпизоду – сывороточный креатинин 73–88 мкмоль/л, мочевины 17 ммоль/л, рСКФ по Шварцу 42,5–35,6 мл/мин/1,73 м², стадия F по 2-му эпизоду – сывороточный креатинин 120 мкмоль/л, мочевины 20,7 ммоль/л, рСКФ по Шварцу 24,6 мл/мин/1,73 м²; стадия F по 3-му эпизоду – сывороточный креатинин 137–118 мкмоль/л, мочевины 30,7 ммоль/л, рСКФ по Шварцу 30 мл/мин/1,73 м²; с последующим снижением сывороточного креатинина между эпизодами ОПП до 56–36–64 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу 77,4–70–49 мл/мин/1,73 м²), сопровождаемых развитием Кумбс-негативной анемии тяжелой степени (гемоглобин 61–62–74 г/л), тромбоцитопении (тромбоциты 68–72–70×10⁹/л), нарастанием протеинурии до 3 г/л, появлением экхимозов на коже передней брюшной стенки, повышением АД до 160–200/100 мм рт. ст. По последнему эпизоду отмечены снижение концентрации С3-компонента комплемента до 0,28 г/л (норма 0,49–1,09 г/л), нарастание ЛДГ до 605 ЕД/л. Проведена костно-мозговая пункция: бластные клетки <2,8%. Для исключения типичного ГУС исследован кал на шига-токсин – результат отрицательный, тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры – ADAMS-13 (102,6%) – показатель в пределах нормы.

Учитывая наличие пиелоктазии по данным УЗИ почек и периодически возникающую лейкоцитурию (до 20–25 лейкоцитов в п.зр.), проведена цистиграфия, выявлен двусторонний пузырно-мочеточнико-

вый рефлюкс 3–4-й степени, по месту жительства проведена эндоскопическая коррекция рефлюкса.

При повторной госпитализации в нефрологическое отделение ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» в августе 2019 г. на основании рецидивирующих эпизодов ОПП в сочетании с Кумбс-негативной анемией и тромбоцитопенией диагноз был пересмотрен в пользу аГУС, в связи с чем с целью купирования активности ТМА и предотвращения рецидивов инициирована специфическая биологическая терапия блокатором С5 компонента комплемента экулизумабом (Элизария, АО «ГЕНЕРИУМ») по схеме (индукция: 2 введения по 300 мг с интервалом в 1 нед. с последующим введением 300 мг 1 раз в 3 нед.). До начала терапии ребенок вакцинирован против менингококковой и пневмококковой инфекций. У матери ребенка проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена аналогичная мутация g.196697623G>T в гене *CFH*.

На фоне терапии отмечалась положительная динамика в отношении почечной недостаточности (сывороточный креатинин 78–87–50–41–31 мкмоль/л, мочевины 23,8–31–16,6–6,1–8,2 ммоль/л, рСКФ по Шварцу 43–87–74–91–120 мл/мин/1,73 м²), купирование лабораторных признаков ТМА (гемоглобин 137–116–85–107–119–123 г/л, тромбоциты 225–128–249×10⁹/л, ЛДГ 198–256 Ед/л) и протеинурии. Сохраняется непостоянная микрогематурия (26,5–265/мкл).

АД стабилизировано в пределах 95/50 мм рт. ст. в условиях многокомпонентной антигипертензивной терапии (Эналаприл, Амлодипин, Карведилол, Индапамид, Доксазозин, Миноксидил).

За период наблюдения в условиях биологической терапии зафиксировано 5 эпизодов кратковременного нарастания сывороточного креатинина в сочетании с анемией легкой/средней тяжести, однократно с тромбоцитопенией на фоне фебрильных инфекций преимущественно респираторного тракта (в феврале 2020 г.: сывороточный креатинин 98 мкмоль/л, гемоглобин 89 г/л, тромбоциты 82×10⁹/л; в декабре 2020 г.: сывороточный креатинин 52,3 мкмоль/л, гемоглобин 90 г/л, тромбоциты 190×10⁹/л; в январе 2021 г.: сывороточный креатинин 50,2 мкмоль/л, гемоглобин 89 г/л, тромбоциты 190×10⁹/л; в апреле 2021 г. на фоне пневмонии: сывороточный креатинин 97 мкмоль/л, мочевины 34 ммоль/л, гемоглобин 80 г/л, тромбоциты 140×10⁹/л; в ноябре 2021 г.: сывороточный креатинин 97 мкмоль/л, гемоглобин 81 г/л, тромбоциты 196×10⁹/л).

В ходе биологической терапии у ребенка диагностирована внебольничная левосторонняя пневмония, осложнившаяся развитием сепсиса, септического шока, неокклюзирующего тромбоза правой наружной подвздошной вены, тромбоза правой подколенной вены и частично глубоких вен голени, селезеночной вены; реактивный артрит; аппендицит, перитонит. На фоне антикоагулянтной терапии отмечалась положительная динамика в виде реканализации тромбов.

Продолжается специфическая терапия экулизумабом, в настоящее время сывороточный креатинин 34 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу 115 мл/мин/1,73 м²,

гемоглобин 100 г/л, тромбоциты 282×10^9 /л, ЛДГ 250 Ед/л, АД 95–100/65 мм рт. ст.

Диагноз окончательный

Основной: атипичный гемолитико-уремический синдром (гетерозиготная мутация $g.196697623G>T$ в гене *CFH*). Морфологический диагноз: диффузный мезангиальный склероз. Состояние после острого почечного повреждения (по *rRIFLE*: I стадия от 01.19 г., F стадия от 03.19 г. и 05.19 г.). Хроническая болезнь почек, рСКФ по Шварцу 126 мл/мин/1,73 м².

Осложнения: тяжелая ренальная артериальная гипертензия. Ремоделирование миокарда по гипертрофическому типу.

Сопутствующий: пузырьно-мочеточниковый рефлюкс 3–4-й степени с двух сторон. Состояние после эндоскопической коррекции пузырьно-мочеточникового рефлюкса.

Прогноз

В отсутствие специфической биологической терапии диагноз аГУС ассоциировался с неблагоприятным прогнозом и прогрессирующим снижением функции почек до терминальной стадии почечной недостаточности или летальным исходом к 5-му году от дебюта болезни у 48–60% пациентов [24]. Наименее благоприятное течение отмечалось у пациентов с мутациями в генах *CFH*, что и было выявлено у нашего пациента [5]. Статистические данные изменились с началом применения антикомплементарной терапии. Согласно итогам крупного метаанализа, проведенного в 2021 г., через 26 нед. от начала терапии экулизумабом у 70% пациентов сокращается потребность в диализе, у 60% купируются лабораторные признаки ТМА [26].

Нормализация СКФ и купирование активности ТМА у представленного пациента отражают благоприятный прогноз в отношении функций почек. Тем не менее вторичное ремоделирование миокарда по гипертрофическому типу и серьезные побочные эффекты (инфекционные осложнения) – факторы неблагоприятного отдаленного исхода.

Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение подчеркивает трудности диагностики аГУС. Дебют болезни у ребенка характеризовался развитием полного лабораторного симптомокомплекса НС, анемии без нарушения функции почек. При поступлении в нефрологическое отделение ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» у ребенка определялась протеинурия при отсутствии гипопроteinемии и гипоальбуминемии. Учитывая ранний возраст дебюта НС, была проведена диагностическая нефробиопсия, установлен морфологический диагноз: диффузный мезангиальный склероз при отсутствии явных признаков ТМА. Выявленная картина у пациентов с инфантильным НС встречается чаще всего при мутациях в генах *LAMB2*, *WT1* и *PLC1*, в связи с чем и было проведено молекулярно-генетическое исследование [39]. Установленная в последующем гетерозиготная мутация в гене *CFH* при отсутствии явных лабораторных и морфологических признаков ТМА не вызвала обеспокоенность в отношении возможного аГУС, в связи с чем тактика дальнейшей терапии была выбрана нефропротективная под

динамическим контролем лабораторных показателей. Данная концепция согласуется с международно признанными руководствами по ведению детей с наследственными нефропатиями [39].

Однако в течение последующих 5 месяцев по месту жительства у пациента было зафиксировано 3 эпизода ОПП в сочетании с лабораторными признаками ТМА. Были исключены системная красная волчанка, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, онкологические процессы.

При повторной госпитализации в нефрологическое отделение «НМИЦ Здоровья детей» на основании рецидивирующих эпизодов ТМА (Кумбс-негативная анемия тяжелой степени с высоким уровнем ЛДГ, гипоккомplementемия по С3-компоненту комплемента, тромбоцитопения), ОПП, результатов молекулярно-генетического исследования (гетерозиготная мутация $g.196697623G>T$ в гене *CFH* у ребенка и у матери) диагноз был пересмотрен в пользу аГУС. С целью купирования лабораторной активности болезни была начата биологическая терапия МАТ – экулизумабом (Элизария).

Патогенетическая терапия была инициирована лишь после 3-го эпизода ОПП и нарастания лабораторной активности ТМА. На фоне сохраняющейся выраженной активности синдрома наблюдалось присоединение тяжелой артериальной гипертензии (АД до 200/100 мм рт. ст.), осложнившейся в последующем вторичным ремоделированием миокарда по гипертрофическому типу. По результатам ретроспективного анализа данной истории болезни можно сделать вывод об упущенной возможности более раннего начала специфической терапии и предотвращения указанных осложнений. Уже при первом эпизоде ОПП необходимо было провести расширенные исследования (с оценкой концентрации ЛДГ, С3-компонента комплемента, непрямого билирубина, мазка периферической крови на шизоциты), а основываясь на данных анамнеза, – предположить дебют аГУС и инициировать терапию экулизумабом. Раннее начало специфической терапии во многом определяет исход заболевания.

Согласно данным литературы, при отсутствии специфической терапии в острую стадию болезни у 25% пациентов отмечался летальный исход [40]. Среди остальных 75% пациентов половина нуждалась в длительной заместительной почечной терапии (ЗПТ), при этом в большинстве случаев функция почек не восстанавливалась [41]. С началом применения в 1990-х годах плазмафереза и ПТ летальность при аГУС значительно снизилась. Однако после прекращения терапии наблюдались высокая частота рецидивов ТМА, большое количество осложнений и у более половины пациентов – достижение терминальной стадии ХПН в течение 5 лет [8, 24, 42].

С 2013–2014 гг. с появлением первых результатов клинических исследований экулизумаба у детей началась новая эра в лечении пациентов с аГУС [30, 43, 44]. По данным большинства наблюдений, полное купирование лабораторных признаков ТМА удается добиться у 50–85% пациентов через 8,6 (1–22) нед. от начала терапии, прекратить ЗПТ – у 57–82% [29, 30, 42].

После начала патогенетической терапии экулизумабом у нашего пациента наблюдалось полное восстановление функции почек. Согласно результатам крупного метаанализа, проведенного в 2021 г., через 26 нед. от инициации биологической терапии явления ТМА с восстановлением почечных функций купируются у 60% детей. Ко 2-му году терапии ремиссия сохраняется суммарно у 65% пациентов [27]. Очевидно, что любая инфекция может служить дополнительным триггерным фактором по поддержанию патологического каскада активации системы комплемента, что отчасти и наблюдалось у нашего пациента. На фоне фебрильных инфекций дыхательных путей 5 раз отмечались кратковременное транзиторное нарастание концентрации сывороточного креатинина и умеренное снижение гемоглобина и тромбоцитов, что может служить признаком умеренно выраженного гемолиза.

Осложнения, выраженные в той или иной форме, описаны у всех пациентов, однако серьезные побочные эффекты описаны у 37% детей, получающих экулизумаб. К наиболее распространенным относятся диарея (23%), лихорадка (21%), головные боли (19%), инфекции верхних дыхательных путей (19%), кашель (17%), инфекции мочевых путей (10%), менингококковая инфекция (2%) [27]. Несмотря на достижение ремиссии болезни и восстановление почечных функций, у представленного пациента наблюдалось развитие тяжелых инфекционных осложнений (внебольничная левосторонняя пневмония, осложнившаяся развитием сепсиса, септического шока, реактивный артрит, аппендицит, перитонит), множественных тромбозов, возникших, вероятно, на фоне тяжелого течения сепсиса (признаки неокклюзирующего илеофemorального тромбоза, тромбоза правой подколенной вены и частично глубоких вен голени, наружной подвздошной вены, селезеночной вены), вторичное ремоделирование миокарда в условиях длительно сохраняющейся артериальной гипертензии.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности дифференциальной диагностики врожденных нефропатий. Под масками типичного НС могут скрываться различные заболевания. Типичная

картина полного симптомокомплекса НС, наличие морфологической картины, соответствующей врожденным формам данного заболевания, как предполагалось, предопределили диагноз.

Проблемы ранней диагностики и начала соответствующего лечения при аГУС по сей день остаются актуальными. Прогностически неблагоприятные исходы при данном синдроме (в том числе летальный) требуют более тщательной оценки клинико-анамнестических данных с ранней индукцией специфической биологической терапии, позволяющей успешно контролировать течение заболевания.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: *Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Agaronyan A.G.  0000-0002-6548-5737

Ignatovich O.N.  0000-0002-6265-7281

Vashurina T.V.  0000-0002-3308-3039

Komarova O.V.  0000-0001-7609-0936

Ananin P.V.  0000-0003-3131-331X

Zrobok O.A.  0000-0001-5010-0956

Dmitrienko S.V.  0000-0001-6298-4752

Ryaposova A.B.  0000-0002-8849-5022

Fisenko A.P.  0000-0001-8586-7946

Tsygin A.N.  0000-0001-6301-9313

Список литературы

1. Avner E, Harmon W, Niaudet P, et al. Renal Involvement in Children with HUS. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Berlin, Springer, 2016: 1489–1522.

2. Bayer G, Von Tokarski F, Thoreau B, et al. Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14 (4): 557–566. doi: 10.2215/CJN.11470918.

3. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur. J. Paediatr.* 2016; 175 (4): 465–473. doi: 10.1007/s00431-015-2642-1.

4. Brenner & rector's. The kidney. *Thrombotic Microangiopathies*. 11th ed. Elsevier, 2016: 1178–1195.

5. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8 (4): 554–62. doi: 10.2215/CJN.04760512.

6. Zhang T, Liang S, Chen D, et al. Comprehensive Analysis of Complement Genes in Patients with Atypical Hemolytic

Uremic Syndrome. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43: 160–169. doi: org/10.1159/000445127.

7. Fremeaux-Bacchi V, Miller E, Liszewski M, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2008; 112 (13): 4948–4952. doi: 10.1182/blood-2008-01-133702.

8. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (4): 345–357. doi: 10.1056/NEJMoa0810739.

9. Dragon-Durey M, Sethi KS, Bagga A, et al. Clinical features of antifactor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (12): 2180–2187. doi: 10.1681/ASN.2010030315.

10. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology.* 2013; 162 (1): 62–73. doi: 10.1111/bjh.12347.

11. Beck B, van Spronsen F, Diepstra A, et al. Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect:

- review of an underrecognized entity. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32 (5): 733–741. doi: 10.1007/s00467-016-3399-0.
12. *Allen U, Licht C.* Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS—more than just another trigger? *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26 (1): 3–5. doi: 10.1007/s00467-010-1690-z.
13. *Lee M-D, Tzen C-Y, Lin C-C, et al.* Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Enteroviral Infection. *Pediatrics & Neonatology.* 2013; 54 (3): 207–210. doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.10.012.
14. *Da Silva R.* Viral-associated thrombotic microangiopathies. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.* 2011; 4 (2): 51–59. doi.org/10.5144/1658-3876.2011.51.
15. *Mahajan R, Lipton M, Broglie L, et al.* Eculizumab treatment for renal failure in a pediatric patient with COVID-19. *J. Nephrol.* 2020; 33 (6): 1373–1376. doi: 10.1007/s40620-020-00858-2.
16. *Alizadeh F, O'Halloran A, Alghamdi A, et al.* Toddler With New Onset Diabetes and Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome in the Setting of COVID-19. *Pediatrics.* 2021; 147 (2): e2020016774. doi: 10.1542/peds.2020-016774.
17. *Bernabeu A, Escibano T, Vilarino M.* Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: New Challenges in the Complement Blockage Era. *Nephron.* 2020; 144 (11): 537–549. doi: 10.1159/000508920.
18. *Dolcemascolo V, Vivarelli M, Colucci M, et al.* Nephrotic-Range Proteinuria and Peripheral Edema in a Child: Not Only Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Case Rep. Nephrol. Dial.* 2016; 6 (3): 120–127. doi: 10.1159/000449423.
19. *Manenti L, Gnappi E, Vaglio A, et al.* Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (9): 2246–2259. doi: 10.1093/ndt/gft220.
20. *Bello-Marquez D-C, Nieto-Rios J-F, Serna-Higueta L-M, et al.* Nephrotic syndrome associated with primary atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Bras. Nefrol.* 2021; 43 (3): 440–444. doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0050.
21. *Lapeyraque A, Bitzan M, Imad Al-Dakkak, et al.* Clinical Characteristics and Outcome of Canadian Patients Diagnosed With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2020; 7: 2054358119897229. doi: 10.1177/2054358119897229.
22. *Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, et al.* An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29 (10): 1967–1978. doi: 10.1007/s00467-014-2817-4.
23. *Yan K, Desai K, Gullapalli L, et al.* Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin. Epidemiol.* 2020; 12: 295–305. doi: 10.2147/CLEP.S245642.
24. *Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al.* European Paediatric Study Group for HUS Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24 (4): 687–696. doi: 10.1007/s00467-008-0964-1.
25. *Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al.* Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (10): 1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310.
26. *Pugh D, O'Sullivan E, Duthie F, et al.* Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021; 23 (3): CD012862. doi: 10.1002/14651858.CD012862.pub2.
27. *Michael M, Elliot E, Craig J, et al.* Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *American Journal of Kidney Diseases.* 2009; 53 (2): 259–272. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.038.
28. *Greenbaum L, Fila M, Ardissino G, et al.* Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016; 89 (3): 701–711. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.026.
29. *Legendre C, Licht C, Muus P, et al.* Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2169–2181. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>.
30. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 03.11.2016 г. «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Астана, 2016: 714. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>.
31. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. 2014. WWW document. URL: https://www.nebiolab.com/learning-center/bioequivalence-and-bioavailability/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf.
32. *Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О. и др.* Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014; 1: 21–36.
33. *Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др.* Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (7): 77–84. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818.
34. *Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al.* Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood.* 2019; 134 (Suppl. 1): 3748. doi.org/10.1182/blood-2019-125693.
35. *Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA, et al.* Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Annals of Hematology.* 2021 Nov; 100 (11): 2689–2698. doi: 10.1007/s00277-021-04624-7.
36. *Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др.* Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (5): 225–229. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-225-229.
37. *Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA.* A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urology & Nephrology Open Access Journal.* 2020; 8 (2): 37–40. doi: 10.15406/unoaj.2020.08.00272.
38. *Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А.* Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 76–80. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000649.
39. *Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al.* IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2020 Aug; 35 (8): 1529–1561. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>.
40. *Constantinescu A, Bitzan M, Weiss L, et al.* Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *American Journal of Kidney Diseases* 2004; 43 (6): 976–982. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010.
41. *Noris M, Remuzzi G.* Hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2005; 16 (4): 1035–1050. doi: 10.1681/ASN.2004100861.
42. *Greenbaum L, Delmas Y, Fakhouri F, et al.* Eculizumab prevents thrombotic microangiopathy: long-term follow-up study of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2016; 126 (23): 2252.
43. *Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31: 15–39. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>.
44. *Kaplan B, Ruebner R, Spinale J.* Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable & Rare Diseases Research.* 2014; 3 (2): 34–45. [MEDLINE: 25343125] doi: 10.5582/irdr.2014.01001.