

Х.М. Эмирова^{1,2}, И.Н. Лупан^{3–5}, А.Ю. Пищальников^{3–5}, А.М. Волянский⁵,
Д.С. Василькова³, Л.В. Глухова⁵, Д.А. Кудлай^{6,7}, А.Л. Музуров^{2,8}, О.М. Орлова^{1,2},
П.В. Авдонин⁹, П.П. Авдонин⁹, П.А. Шаталов¹⁰, А.А. Козина¹¹

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *CFH*: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, г. Москва, ²ГБУЗ Детская городская клиническая больница св. Владимира ДЗМ, г. Москва, ³Институт дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Челябинск, ⁴ГАУЗ Детская городская клиническая больница № 1, г. Челябинск, ⁵ГАУЗ Челябинская областная детская клиническая больница, г. Челябинск, ⁶ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, ⁷АО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ⁸ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ, г. Москва, ⁹ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, г. Москва, ¹⁰ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии МЗ РФ, г. Обнинск, ¹¹ООО «Генотек», г. Москва, РФ



Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое заболевание с генетически детерминированным нарушением регуляции альтернативного пути комплемента, приводящее к развитию тромботической микроангиопатии. Применение таргетной терапии с 2012 г. в Российской Федерации изменило естественное течение заболевания: от летального исхода до достижения длительной ремиссии аГУС. Приведено собственное клиническое наблюдение случая аГУС, ассоциированного с гетерозиготной мутацией в гене *CFH* с.2850G>T (p.Gln950His), у ребенка в возрасте 2 лет 2 мес. Трудность диагностики аГУС заключалась в отсутствии специфических лабораторных критериев, подтверждающих диагноз, а также из-за наличия диарейного продрома в дебюте. Диагноз установлен на основании развития микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении, острого повреждения почек и исключения других форм тромботической микроангиопатии. Лечение пациента в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с данной нозологией оказалось эффективным и привело к устойчивой ремиссии аГУС, что также подтверждало правильность установленного диагноза. Описанное клиническое наблюдение представляет интерес для педиатров, нефрологов. Важные факторы ведения таких пациентов – своевременная диагностика аГУС и инициация комплемент-ингибирующей терапии с применением экулизумаба.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, острое повреждение почек, плазмотерапия, мутация *CFH*, экулизумаб.

Цит.: Х.М. Эмирова, И.Н. Лупан, А.Ю. Пищальников, А.М. Волянский, Д.С. Василькова, Л.В. Глухова, Д.А. Кудлай, А.Л. Музуров, О.М. Орлова, П.В. Авдонин, П.П. Авдонин, П.А. Шаталов, А.А. Козина. Комплексный подход к диагностике и тактика лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с мутацией в гене *CFH*: клиническое наблюдение. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (6): 168–177. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-168-177.

Контактная информация:

Эмирова Хадиджа Маратовна – к.м.н., доц., проф.
каф. педиатрии Московского государственного
медико-стоматологического университета
им. А.И. Евдокимова
Адрес: Россия, 127473, г. Москва,
ул. Делегатская, 20, стр. 1
Тел.: (495) 268-73-50
kh.emirova@outlook.com
Статья поступила 3.11.22
Принята к печати 25.11.22

Contact Information:

Emirova Khadizha Maratovna – Candidate of
Medical Sciences, Associate Professor, Professor
with the Department of Pediatrics of the Moscow
State University of Medicine and Dentistry named
after A.I. Evdokimov
Address: Russia, 127473, Moscow,
Delegatskaya ul., 20-1
Phone: (495) 268-73-50
kh.emirova@outlook.com
Received on Nov. 3, 2022
Submitted for publication on Nov. 25, 2022

COMPREHENSIVE APPROACH TO DIAGNOSIS AND THE TREATMENT TACTICS OF ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH A MUTATION IN THE *CFH* GENE: A CLINICAL CASE

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow,

²Saint Vladimir Moscow City Children's Clinical Hospital, Moscow, ³Institute of Continuing Professional Education with the South Ural State Medical University (National Research University), Chelyabinsk,

⁴Chelyabinsk City Children's Clinical Hospital № 1, Chelyabinsk, ⁵Chelyabinsk Oblast Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, ⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ⁷GENERIUM, JSC,

Pharmaceutical Company, Moscow, ⁸Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow,

⁹N.K. Koltzov Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences (IDB RAS), Moscow,

¹⁰National Medical Radiology Research Center, Obninsk, Kaluga Oblast, ¹¹Genotek, LLC, Moscow, Russia

The atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is an ultra-rare disease with a genetically determined dysregulation of the alternative complement pathway, which leads to the development of thrombotic microangiopathy. The application of the targeted therapy in Russia has changed the natural course of the disease since 2012: from death of a patient to achieving a long-term remission of the aHUS. The authors report the clinical case of the aHUS associated with a heterozygous mutation in *CFH* gene c.2850G>T (p.Gln950His) in a 2 years and 2 months old pediatric patient. The difficulty in diagnosing of the aHUS was the lack of specific laboratory criteria confirming the diagnosis as well as the presence of a diarrheal prodrome at the onset. The diagnosis has been made on the basis of the development of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, acute kidney injury and the exclusion of other forms of thrombotic microangiopathy. The treatment of the patient in accordance with the clinical guidelines for the management of patients with this nosology proved to be effective and led to a stable remission of the aHUS, which also confirmed the correctness of the diagnosis. The described clinical case observation is of interest to pediatrician physicians and nephrologists. The important factors in the management of such patients are the timely diagnosis of the aHUS along with the initiation of complement-inhibiting Eculizumab therapy.

Keywords: atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS, thrombotic microangiopathy, acute kidney injury, blood plasma therapy, *CFH* gene mutation, Eculizumab.

For citation: Kh.M. Emirova, I.N. Lupan, A.Y. Pishchalnikov, A.M. Volyansky, D.S. Vasilkova, L.V. Glukhova, D.A. Kudlay, A.L. Muzurov, O.M. Orlova, P.V. Avdonin, P.P. Avdonin, P.A. Shatalov, A.A. Kozina. Comprehensive approach to diagnosis and the treatment tactics of atypical hemolytic uremic syndrome associated with a mutation in the *CFH* gene: a clinical case. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022; 101 (6): 168–177. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-168-177.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное жизнеугрожающее рецидивирующее заболевание прогрессирующего течения, обусловленное развитием системной тромботической микроангиопатии (ТМА) вследствие неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента из-за мутаций генов, кодирующих белки комплемента (*CFH*, *CFI*, *MCP*, *THBD*, *C3*, *CFB*), или образования антител к некоторым из этих регуляторов (*CFH*, *CFI*) [1–8]. В основе ТМА лежат развитие эндотелиальной дисфункции и образование тромбов в сосудах микроциркуляторного русла. По мере прогрессирования повреждения эндотелия и/или генерации тромба происходят потребление тромбоцитов и механическое разрушение эритроцитов, что реализуется в виде гематологических проявлений ТМА – тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА). Окклюзия сосудов приводит к ишемии тка-

ней и органному повреждению, поражая в первую очередь почки [1, 9–11].

Ежегодная заболеваемость аГУС в Европе составляет 0,23–1,9/1 млн населения, распространенность – 2–10/1 млн человек [11–13]. В Российской Федерации эпидемиология заболевания в стадии изучения: заболеваемость среди детского населения составляет ≈ 0,8/1 млн/год, распространенность – 7/1 млн детей [14]. В 60% случаев аГУС развивается в детском возрасте: с рождения до 2 лет диагностируется в 56% случаев, в 2–15 лет – в 44% случаев. Заболевание встречается одинаково часто у мальчиков и девочек [12, 13].

Известно, что в 50–60% наблюдений при аГУС выявляются мутации генов, кодирующих белки комплемента (*CFH*, *CFI*, *MCP*, *THBD*, *C3*, *CFB*) [5, 15]. В 9/10 из этих случаев это гетерозиготные генетические варианты, приводящие к дефициту или изменению функции белка [16]. В 30–50% случаев аГУС не

находит должного объяснения с позиций молекулярной генетики, но это не исключает дисрегуляции альтернативного пути комплемента, так как данная группа пациентов демонстрирует аналогичную тяжесть заболевания с рецидивирующим характером течения, как и при аГУС с генетически подтвержденной природой заболевания [3, 17]. Более чем у 10% пациентов с аГУС, чаще у детей (25–50% vs 5–10%), выявляют аутоиммунную форму заболевания, связанную с выработкой антител к фактору Н, распространенность которой различается в странах: в Европе – 5–25%, Южной Кореи – до 29%, Индии – до 50% [5–7]. В 2020 г. было представлено сообщение об обнаружении аутоантител к фактору I у 31% детей с аГУС в Индии. Для этой группы пациентов характерны протеинурия нефротического уровня (36%), снижение С3 (72,7%) и эффективность плазмафереза. Также установлено, что в возрасте до 2 лет у пациентов с аГУС выявляются антитела к фактору I, а у детей >2 лет – антитела к фактору Н [3, 8].

До недавнего времени считалось, что генетические аномалии белков системы комплемента – основная причина развития аГУС. Установлено, что они являются лишь фактором, предрасполагающим к возникновению ТМА. Для клинической манифестации аГУС требуется воздействие комплемент-активирующих факторов: инфекции (диарея/гастроэнтерит у 50% детей и 30% взрослых, ОРВИ у 18%, ветряная оспа, H1N1, COVID-19, ВИЧ), вакцинация, беременность (7%), трансплантация органов (5%), системные заболевания (2%), злокачественные новообразования (1%) и др. В 31% случаев у пациентов с аГУС не удается идентифицировать триггерный фактор, что затрудняет диагностику в дебюте заболевания [11, 12, 14, 17–19].

Клиническая картина аГУС весьма полиморфна. Основными проявлениями болезни служат развитие МАГА (↓Hb, отрицательная прямая и непрямая проба Кумбса, ↓гаптоглобина, ↑лактатдегидрогеназы (ЛДГ), шизоцитов >1%), тромбоцитопении (тромбоциты <150 000/мм³ или снижение их количества более чем на 25% от исходного) и острого повреждения почек (ОПП), составляющие классическую триаду ТМА. Полная картина ТМА иногда отсутствует, что затрудняет постановку диагноза. До 20% пациентов с аГУС не имеют тромбоцитопении. Течение ТМА может быть подострым или хроническим, также описана «скрытая активность аГУС», характеризующаяся протеинурией или необъяснимой анемией, как единственным проявлением ТМА, при отсутствии других признаков [19–22]. Экстраренальные проявления аГУС, обусловленные поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, обнаруживаются не менее чем у 20–30% пациентов, причем в 2/3 случаев с поражением более одного органа, кроме почек [7, 10, 18, 19]. Смертность при этом заболевании у детей выше, но терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) развивается реже, чем у взрослых [1, 2].

Предприняты попытки идентифицировать аГУС по низким уровням С3, СFB и показателей CH50 (общая гемолитическая активность комплемента), AN50 (гемолитическая активность альтернативного пути комплемента) наряду с повышенными уровнями

C5a, C5b-9, Bb, антител к фактору Н и D-димеров [23]. Однако отсутствуют маркеры аГУС, позволяющие диагностировать заболевание на ранних сроках реализации, поэтому диагноз аГУС – это диагноз исключения.

Более трех десятилетий плазмотерапию (трансфузии плазмы/высокообъемный плазмообмен) рассматривали в качестве терапии первой линии аГУС, однако ее эффективность оказалась недостаточной. Почти 70% пациентов с мутациями генов, кодирующих белки комплемента, умирали или достигали терминальной стадии ХБП во время первого эпизода аГУС/в течение 3 лет [18]. Прогноз заболевания изменился с начала 2000-х годов, когда был достигнут прогресс в понимании патофизиологии аГУС и его лечения, что привело к появлению высокоэффективного препарата экулизумаб – рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела с высокой аффинностью к C5 компоненту комплемента, блокирующего его расщепление и, тем самым, предотвращающего образование мембраноатакующих комплексов [24, 25]. Экулизумаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в сентябре 2011 г. для лечения аГУС на основании двух небольших проспективных исследований. Согласно результатам контролируемых исследований по оценке эффективности экулизумаба (Солирис®) гемолиз купировался в течение 7–14 дней, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) повышалась в среднем на 32 мл/мин/1,73 м² от исходной при раннем старте терапии у взрослых, а у детей – на 64 мл/мин/1,73 м². Возможно отсроченное улучшение функции почек на протяжении 2 лет. По данным >5 лет наблюдения, применение экулизумаба при аГУС снижает частоту рецидивов ТМА в 13,7 раза, в сравнении с пациентами, не получающими комплемент-ингибирующую терапию [25, 26].

Впервые таргетную терапию (Солирис®) аГУС в Российской Федерации применили 10.06.12 г. у пациентки 2 лет с гетерозиготной мутацией CFH (с.3653G>A (p.Cys1218Tyr)) и 2 гетерозиготными полиморфными генотипами в том же гене (с.2016A>G; с.2808G>T) [27]. Отсроченное начало терапии экулизумабом позволило прекратить диализ, проводившийся >10 месяцев, что до настоящего времени остается самым продолжительным периодом в мировой практике, после которого пациент с аГУС перестал нуждаться в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [28].

В марте 2019 г. зарегистрирован первый в мире российский биоаналог экулизумаба – препарат Элизария® (АО «ГЕНЕРИУМ»), прошедший доклинические и клинические исследования для подтверждения его биоаналогичности оригинальному препарату [29–33]. Терапия биоаналогом экулизумаба (Элизария®) впервые инициирована 30.04.19 г. (на 22-е сутки от дебюта) пациенту 6 лет 4 мес. с аГУС, ассоциированным с гетерозиготной микроделецией CFHR1/CFHR3 и мутацией в гене ADAMTS13 с.1016C>G (p.Thr339Arg). Комплемент-ингибирующая терапия биоаналогом экулизумаба позволила быстро достигнуть ремиссии заболевания (на 4-е сутки нормализовались уровень

тромбоцитов и показатели азотемии, на 13-е сутки купирован гемолиз) с полным восстановлением функции почек, а также предотвратить развитие жизнеугрожающих состояний [34].

Таким образом, прогресс в лечении существенно улучшил прогноз при аГУС, что позволяет рассматривать терапию экулизумабом как первую линию для лечения детей и взрослых в дебюте заболевания и при рецидивах.

В настоящей публикации приведено клиническое наблюдение, которое иллюстрирует сложность диагностики аГУС и эффективность комPLEMENT-ингибирующей терапии у ребенка с мутацией гена, кодирующего CFH.

Клиническое наблюдение

О пациенте

Девочка Т., 2 лет 2 мес. (03.04.14 г.р.) поступила 19.05.16 в инфекционное отделение ЦРБ с диагнозом «Острый гастроэнтерит».

Анамнез заболевания: 12.05.16 на фоне нормального самочувствия появился жидкий стул до 2–4 раз в день. За врачебной помощью не обращались. На 6-е сутки (18.05.16) – недомогание, рвота 1–2 раза, учащение стула до 5–6 раз в день, появление прожилок крови в стуле на фоне нормотермии. Ребенок был осмотрен участковым педиатром, назначены эргоферон, энтерофурил. 19.05.16 присоединились слабость, недомогание, отказ от еды, сохранялся гемоколит. В связи с этим ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства.

Анамнез жизни: девочка от I многоплодной беременности, протекавшей на фоне пневмонии. Роды экстренные, оперативные, в сроке 35–36 нед., двойней. Антенатальная гибель одного плода. Хроническая фетоплацентарная недостаточность. Хроническая внутриутробная гипоксия плода в стадии декомпенсации. Масса тела при рождении 2790 г, оценка по шкале APGAR 2/4 баллов. ИВЛ. Пациентка находилась в отделении патологии новорожденных с диагнозом: «Двусторонняя пневмония. Недоношенность. Задержка внутриутробного развития». В дальнейшем ребенок развивался соответственно возрасту, переносил ОРВИ в легкой форме.

Мать ребенка с двусторонней пневмонией, отеком легких, преэклампсией умерла после родов.

Физикальная диагностика

Результаты осмотра в инфекционном отделении: состояние средней тяжести, температура тела 37,6°С, в сознании, вялая, повторная рвота, отказ от еды, боли в животе. Очаговой неврологической симптоматики и менингеальных знаков нет. Кожный покров обычного цвета, без сыпи. Видимые слизистые оболочки умеренно влажные, розового цвета. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание свободное. ЧДД 26–28 в минуту. Дыхание в легких пуэрильное, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. ЧСС 128 уд./мин. Тоны сердца ясные, систолический шум на верхушке и в точке Боткина. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Язык обложен белым налетом у корня, влажный. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в параумбиликальной обла-

сти. Печень +1 см ниже края реберной дуги, плотноэластической консистенции. Селезенка не увеличена. Моча желтого цвета. Микции безболезненные. Стул при осмотре не было. 23.05.16 (11-е сутки болезни, 4-е сутки госпитализации) сохранялись слабость, недомогание, позывы на рвоту, боли в животе, появилась пастозность лица, развилась анурия. УЗИ органов мочевой системы 24.05.16: диффузные изменения паренхимы почек.

Лабораторные исследования

При поступлении выявлены выраженный лейкоцитоз ($23,2 \times 10^9$ /л) с нейтрофилезом (палочкоядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 58%), протеинурия (0,048 г/л), микрогематурия (эритроциты до 2–4 в п.зр.). Уровень Hb (125 г/л), эритроцитов ($3,8 \times 10^{12}$ /л) и СОЭ (2 мм/ч) был в пределах референсных значений. Данных о тромбоцитах в представленных документах не было. Кал на дизгруппу отрицательный. На 5-е сутки госпитализации выявлены повышение мочевины (24,14 ммоль/л при норме 2,5–8,3 ммоль/л) и креатинина (489 мкмоль/л при норме 20–70 мкмоль/л), увеличение выраженности протеинурии (1,8 г/л), изменения в мочевом осадке (лейкоциты и эритроциты сплошь все п.зр.).

Предварительный диагноз: острый нефрит, нефротический синдром, гематурия, ОРВИ с кишечным синдромом.

Динамика и исходы

В инфекционном отделении ЦРБ проводилась антибактериальная (цефотаксим) и противодиарейная с адсорбирующим эффектом (смекта) терапия. С 20.05.16 (2-е сутки госпитализации) – редкие мочеиспускания до 2 раз в сутки, отсутствие стула. 23.05.16 появились пастозность лица, повышение АД до 120/80 мм рт. ст., развилась анурия, на следующие сутки выявлена гиперазотемия. 24.05.16 ребенок переведен в ОРИТ ГБУ «КОДКБ им. Красного Креста» г. Кургана. Состояние при поступлении расценено как тяжелое, обусловленное развитием ОПП (анурия), гипергидратацией, интоксикационным и абдоминальным болевым синдромом, артериальной гипертензией.

При обследовании в ОРИТ диагностирован симптомкомплекс ТМА: МАГА (Hb 84 г/л, прямая и непрямая проба Кумбса негативная, ЛДГ 4215 Ед/л при норме 81–234 Ед/л, шизоциты 2%, свободный Hb 4 г/л при норме 0,017–0,045 г/л, ретикулоциты 15% при норме 2–6%), тромбоцитопения (120×10^9 /л), ОПП (мочевина 30,9 ммоль/л, креатинин 536 мкмоль/л, протеинурия 6,6 г/л, эритроцитурия до 40–60 в п.зр.). Параллельно выявлены: нейтрофилез (63%), гиперурикемия (886 мкмоль/л), цитолитический синдром (АСТ 86,4 Ед/л, АЛТ 191,7 Ед/л), повышение РФМК (6 мг% при норме 0–4%). При инструментальном обследовании: увеличение линейных размеров почек (правая почка 88×31 мм, левая – 83×29 мм), повышение эхогенности паренхимы почек со сниженной дифференцировкой слоев, обеднением ренального кровотока, снижением скоростных характеристик на всех уровнях и повышением индекса резистентности сосудов на всех уровнях.

Проводилась дифференциальная диагностика с ТТП (ADAMTS13 – 45% при норме 80–122%),

аутоиммунной гемолитической анемией, STEC-ГУС (ПЦР кала EPEC/ETEC/EIEC/EHEC/EAgEC/Shigella dysenteriae type I и кал на дизгруппу отрицательные), аутоиммунной формой аГУС (антитела к CFH 19% при норме до 300%), системной патологией (ЛЕ-клетки не обнаружены, ревматоидный фактор 8 МЕ/мл при норме <14,0 МЕ/мл, антитела к двухцепочечной ДНК 4,7 МЕ/мл при норме 0–10 МЕ/мл).

В отделении применялась антибактериальная, антигипертензивная, антикоагулянтная, антигистаминная, инфузионная терапия, коррекция анемии (трансфузии эритроцитарной взвеси № 3), плазмотерапия (трансфузии свежезамороженной плазмы – СЗП – № 16, высокообъемный плазмаферез № 5) и заместительная почечная терапия (гемодиализ № 4, изолированная ультрафильтрация № 1).

На фоне лечения состояние к 17.06.16 (29-е сутки пребывания в стационаре) стабилизировалось, признаков гипергидратации не было, суточный диурез увеличился до 700–1050 мл, нормализовались гематологические показатели, постепенно снизились азотемия (мочевина 17,6→19,6→8,1→6,9 ммоль/л, креатинин 354,6→301,3→107,3→83,1 мкмоль/л), уровень ЛДГ (2849→4175→3567→1553→860→733 Ед/л), протеинурии (6,6→0,297→3,3→0,033 г/л) и эритроцитурии (от сплошь до 6–7 в п.зр.). Однако сохранялась артериальная гипертензия (АД 120–130/80–90 мм рт. ст.). По данным лабораторного обследования после прекращения терапии СЗП вновь отмечены снижение уровня Hb (64→108→126→83→104→84→93 г/л) и потребление тромбоцитов (58→80→30→110→300→230→196→113→190×10⁹/л), склонность к гиперкоагуляции (РФМК 6→20→7,5 мг%), появление макрогематурии, нарастание протеинурии. При повторном УЗИ органов мочевой системы 10.06.16 сохранялось увеличение линейных размеров почек (правая почка 105×32 мм, левая почка 93×33 мм), почечный кровоток определялся до середины коркового слоя. На ЭКГ признаки гипертрофии правого желудочка.

Таким образом, несмотря на диарейный продром, проводимую плазмотерапию, именно развитие повтор-

ных эпизодов гемолиза и потребления тромбоцитов, а также исключение других форм ТМА позволили установить у ребенка диагноз «аГУС». 30.06.16 инициирована комплемент-ингибирующая терапия экулизумабом (Солирис®), на фоне которой были купированы гематологические признаки ТМА: на 8-е сутки нормализовался уровень тромбоцитов и ЛДГ, на 20-й день купированы проявления анемии. На 54-е сутки (12.07.16) ребенок выписан из стационара в стабильном состоянии с рекомендациями продолжения таргетной терапии в режиме 300 мг экулизумаба каждые 14±2 дня. С июня 2017 г. по настоящее время ребенок наблюдается в нефрологическом отделении ЧОДКБ в связи с изменением места жительства.

В феврале 2017 г. на фоне ОРВИ (фебрильная лихорадка, катаральные явления) отмечались тромбоцитопения (100×10⁹/л), моноцитоз (27%), повышение ЛДГ (724 Ед/л). Снижение Hb, нарушение азотовыделительной функции почек не зафиксированы. Выявленные изменения трактовались как последствия перенесенной ВЭБ-инфекции. При выписке из стационара нормализовался уровень тромбоцитов (292×10⁹/л) и ЛДГ (267 Ед/л).

11.04.17 были получены результаты молекулярно-генетического анализа. В результате полноэкзомного секвенирования следующего поколения (NGS) на платформе Illumina Hi Seq 2500 на хромосоме 1 в гене CFH выявлена мутация с.2850G>T (p.Gln950His) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена). Данная мутация определена как вероятно патогенная по критериям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). В популяции она встречается в среднем с частотой 0,39%.

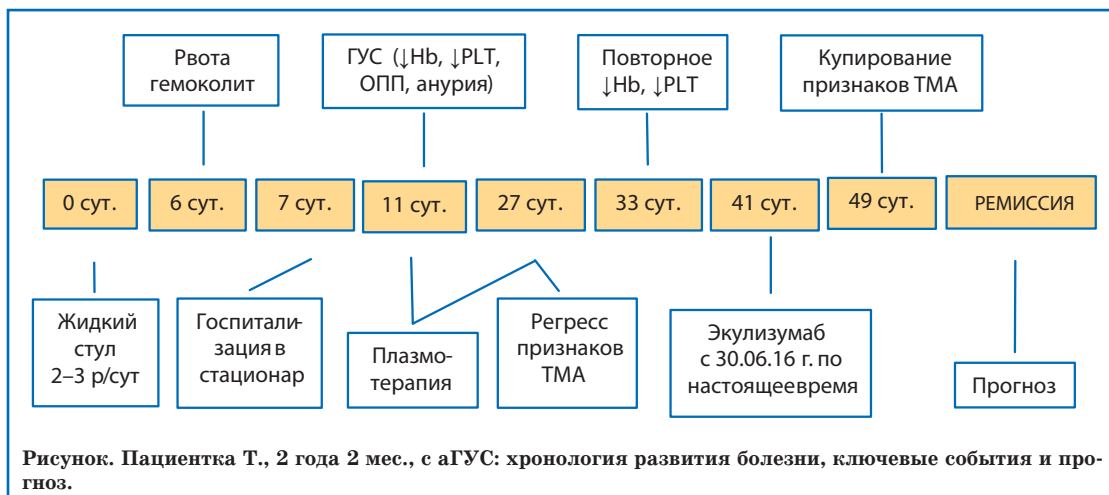
В январе 2020 г. ребенок был переведен на терапию российским биоаналогом экулизумаба – препаратом Элизария® (АО «ГЕНЕРИУМ», Россия). В динамике наблюдения на фоне комплемент-ингибирующей терапии в режиме 600 мг каждые 14±2 дня состояние стабильное, признаков активности ТМА и артериальной гипертензии нет (АД 90/50 мм рт. ст.) (см. таблицу).

Таблица

Результаты лабораторных исследований ребенка Т. (03.04.14 г.р.) с 2016 по 2022 гг. на фоне лечения экулизумабом

Показатели (референсный предел*)	11.07.16	08.06.17	27.09.18	29.07.20	08.06.21	24.05.22
Клинический анализ крови						
Гемоглобин (115–135 г/л)	105	132	130	124	125	129
Тромбоциты (180–553–10 ⁹ /л)	380	333	388	263	229	372
Биохимический анализ крови						
Мочевина (2,5–8,3 ммоль/л)	6,1	4,0	5,91	5,3	4,31	3,4
Креатинин (20–70 мкмоль/л)	64,7	58	55	38	60	60
ЛДГ**(81–234 Ед/л)	544	235	415	277	215	153
pСКФ по формуле Шварца (80–120 мл/мин/1,73 м ²)	66,5	100,8	93,2	140	95	95,1
Клинический анализ мочи						
Удельный вес (1010–1020)	1010	1030	1025	1030	1025	1025
Белок (не обнаружено, г/л)	0,132	0	0	0	0	0
Лейкоциты (0–4 в п.зр.)	2–4	2–4	1–2	0–1	1–2	0–1
Эритроциты (0–1 в п.зр.)	0	8–10	0	0–1	1–2	0–1

*Согласно данным локальной лаборатории, **лактатдегидрогеназа.



Принимая во внимание данные молекулярно-генетического анализа, пациентка относится к группе высокого риска по рецидиву заболевания в случае отмены таргетной терапии, поэтому данное лечение продолжается.

Прогноз

Учитывая сложность диагностики аГУС ввиду отсутствия специфических биомаркеров, высока вероятность неблагоприятного исхода и угроза жизни ребенка, а именно развитие полиорганной недостаточности, ХБП, персистирующей артериальной гипертензии, летального исхода уже в период манифестации аГУС у плазмарезистентного/плазмазависимого пациента. Независимо от генетического профиля пациента прогноз почечной и общей выживаемости определяется ранним стартом комплемент-ингибирующей терапии (экулизумаб). Именно поэтому важный аспект в лечении детей с аГУС – своевременные диагностика и таргетная терапия.

Временная шкала

Хронология течения болезни, ключевые события и прогноз для пациента представлены на рисунке.

Обсуждение

В последние десятилетия наблюдается возрастающий интерес к проблеме ТМА, что обусловлено расширяющимся спектром данной патологии, при которой почки являются органом мишенью для тромбообразования. Их всех известных форм ТМА у детей (STEC-ГУС, ТТП и др.) именно аГУС имеет крайне высокий риск внезапной смерти и необратимых инвалидирующих повреждений жизненно важных органов, включая почки, головной мозг, сердце, легкие, орган зрения [3, 19, 23].

В представленном наблюдении развилась классическая триада ТМА в виде МАГА, тромбоцитопении и диализзависимого ОПП. Диагноз МАГА установлен на основании Кумбс-негативной анемии, наличия диагностически значимого для ТМА пизоцитоза (>1%) – фрагментированных эритроцитов в мазке периферической крови, повышения ЛДГ до 18 норм. Повышение уровня свободного Hb, ретикулоцитоз, так же как и гипербилирубинемия, известны как неспецифические индикаторы гемолиза эритроцитов [14]. Тромбоцитопения диагностирована в связи

со снижением уровня тромбоцитов <150 000/мм³ за счет их потребления в сосудах микроциркуляторного русла. Поэтому у пациентов с МАГА и тромбоцитопенией наличие изолированного ОПП или в сочетании с симптомами поражения других органов служит основанием для диагностики ТМА, что и имело место в нашем случае.

Диагностика аГУС может быть сложной, особенно при диарейном продроме, поскольку она основана на анамнестических данных, симптоматическом распознавании ТМА и требует исключения других ее форм: типичного ГУС, ассоциированного с шигатоксин продуцирующими бактериями (STEC-ГУС), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), пневмококк-ассоциированного ГУС и ГУС, обусловленного дефектным метаболизмом кобаламина С. Клиническая настороженность в отношении аГУС необходима при наличии симптомокомплекса гастроэнтероколита у детей в возрасте <6 мес./>5 лет, указаний на ранее необъяснимую анемию, стертые или постепенное начало со снижением функции почек в течение нескольких дней, повторные эпизоды гемолиза и потребления тромбоцитов, подозрения на ранее перенесенный ГУС, а также семейные случаи ГУС [14].

В представленном наблюдении заболевание манифестировало с диарейного продрома. Сложность первоначальной диагностики аГУС обуславливалась именно этим, так как наиболее частой причиной ОПП в детском возрасте служит типичная инфекционно-опосредованная форма ГУС (STEC-ГУС), развивающаяся вследствие повреждения эндотелия сосудов микроциркуляторного русла шига-токсином энтерогеморрагической *E. coli* или *Shigella dysenteriae* type 1 [13, 19, 38]. Течение инфекционного процесса у нашей пациентки характеризовалось признаками гастроэнтероколита с гемоколитом. Как известно, STEC-ГУС манифестирует в возрасте 6 мес.–5 лет через 2–14 дней (в среднем на 6-й день) от начала диареи [13, 38]. В представленном наблюдении симптомокомплекс ТМА развился на 11-е сутки от инфекционного продрома и возраст дебюта заболевания – 2 года 2 мес. – также свидетельствовал в пользу STEC-ГУС. Однако отрицательный результат посева кала, а также отсутствие EPEC/ETEC/EIEC/ENEC/EAgEC/*Shigella disen-*

teriae type I в культуре фекалий методом ПЦР вызывало клиническую настороженность в отношении дебюта аГУС.

Также следует принимать во внимание анамнестические данные – мать пациентки с преэклампсией умерла после родов. Приблизительно в 10–20% случаев аГУС носит семейный характер. При этом возраст дебюта, тяжесть клинических проявлений и исход болезни могут различаться в пределах одной семьи, что обусловлено вариабельной экспрессией мутантного гена, а в ряде случаев – воздействием на фенотип генов-модификаторов и факторов внешней среды [3, 7, 16]. Установлено, что акушерский аГУС чаще развивается после родов, но в дебюте заболевания, как правило, устанавливают диагноз преэклампсии/HELLP-синдрома. При этом надо помнить, если после родоразрешения отсутствует положительная динамика в течение 48–72 ч, то это исключает диагноз преэклампсии/HELLP-синдрома, поскольку в обоих случаях после удаления плаценты симптомы заболевания должны регрессировать [39, 40]. В нашем наблюдении мать ребенка умерла после родов, что, по-видимому, свидетельствует о развитии у нее аГУС. Однако, не имея документальных данных о ней и результатов молекулярно-генетического обследования, невозможно ни подтвердить, ни опровергнуть диагноз семейного аГУС.

В связи с тем, что все известные формы ТМА независимо от их патогенеза имеют сходные клинико-лабораторные проявления и общую гистологическую картину, чрезвычайно важным представлялся дальнейший дифференциально-диагностический поиск. Следующим этапом стало исключение ТТП, что требовало определения активности металлопротеазы ADAMTS13, которая существенно снижается (<10%) при этом заболевании. В представленном наблюдении активность ADAMTS13, исследованная до плазмотерапии, была выше 10%, но умеренно снижена, составив 45% (норма 80–122%). По нашему мнению, снижение активности фермента отражает его потребление в процессах микроциркуляторного тромбообразования, обусловленное расходом на расщепление сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда, экспрессированных на поверхности поврежденного эндотелия.

В дебюте заболевания пациентка была обследована на наличие антител к фактору Н в образцах крови, взятых до плазмотерапии. Аутоиммунная форма аГУС также исключена, так как уровень антител к фактору Н не выходил за референсный предел.

Дифференциальная диагностика с пневмококк-ассоциированным ГУС и ГУС, связанным с дефектным метаболизмом кобаламина С, не проводилась из-за отсутствия клинических и лабораторных данных в пользу этих форм ТМА.

Таким образом, при диагностике ГУС первоначально необходимо установить наличие ТМА, в последующем – провести дифференциальную диагностику между ее формами. Следовательно, полученные отрицательные результаты ПЦР кала на возбудителей, продуцирующих шига-токсины, повторные эпизоды гемолиза и тромбоцитопении, плазмозависимость, а также подозрение на семейную форму ГУС свидетельствовали в пользу течения аГУС в нашем наблюдении.

Плазмотерапия в режиме трансфузий СЗП/плазмообмена рассматривается как терапия первой линии при ТТП и в ряде случаев СТЕС-ГУС [1, 9, 14]. При высокой настороженности в пользу аГУС данное лечение может применяться в качестве инициального [40]. В представленном клиническом наблюдении на первом этапе диагностики не было очевидных данных за аГУС. Посиндромная терапия в сочетании с комбинированной плазмотерапией продемонстрировала свою эффективность: нормализовался уровень тромбоцитов, постепенно регрессировали признаки гемолиза, улучшалась функция почек и восстановился диурез. Однако после прекращения плазмотерапии вновь отмечено снижение уровня Hb и тромбоцитов, что свидетельствовало о продолжающейся активности ТМА, несмотря на дальнейшее улучшение функции почек.

Инновационным подходом к лечению аГУС, используемым в педиатрической практике в течение последнего десятилетия, стало применение экулизумаба как препарата первой линии [14, 19, 23]. Инициация комплемент-ингибирующей терапии у нашего пациента на 41-е сутки заболевания привела к купированию гематологических признаков ТМА на 8-е сутки лечения и дальнейшему улучшению функции почек. После смены терапии с оригинального препарата экулизумаба (Солирис®) на российский биоаналог (Элизария®) состояние остается стабильным, признаков реактивации ТМА не зафиксировано, что еще раз подтверждает его биоаналогичность оригинальному препарату. Ребенок по настоящее время находится в медикаментозной ремиссии аГУС, длительность таргетной терапии составляет 6,5 года.

В последние годы при аГУС установлена ключевая роль генетических аномалий в индукции повреждения эндотелия, вариабельности клинических проявлений и прогноза [5, 15, 16]. Через год после установления диагноза были получены результаты исследования генетического профиля нашей пациентки. В результате секвенирования экзона на хромосоме 1 в гене *CFH* выявлена гетерозиготная мутация с.2850G>T (p.Gln950His), которая по критериям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) определена как вероятно патогенная.

Известно, что *CFH* является основным фактором, ограничивающим активацию альтернативного пути комплемента. Он блокирует образование С3-конвертазы и напрямую ускоряет ее распад, а также является кофактором CFI в инактивации С3b. Молекула *CFH* имеет две области связывания С3b. Первая локализуется в N-концевой части, где связывание С3b регулирует амплификацию альтернативного пути комплемента в плазме. Вторая область связывания находится в C-концевой части молекулы – в экзонах 19 и 20, связывание с которыми нарушает способность С3b фиксироваться на поверхности эндотелия, приводя к локальной инактивации альтернативного пути [5, 16, 41]. Таким образом, *CFH* принадлежит ключевая роль в защите эндотелиальных клеток от активации комплемента. Кроме того, *CFH* участвует в регуляции функции тромбоцитов за счет блокирования активации комплемента на их поверх-

ности, что, в свою очередь, приводит к уменьшению функциональной активности и способствует снижению риска тромбообразования [41].

С открытием в 1999 г. аномалий в гене *CFH* у пациентов с аГУС получены первые доказательства вклада нарушения регуляции альтернативного пути комплемента в дисфункцию эндотелиальных клеток и образование микрососудистых тромбов [42]. С наибольшей частотой – в 21–25% случаев – встречаются мутации гена, кодирующего *CFH*, большинство из которых обнаруживается в экзонах 19 и 20 [5, 15, 16, 41]. аГУС, ассоциированный с мутацией гена *CFH*, диагностируют в раннем детстве у 70% пациентов, среди взрослых – примерно у 30%. Описаны как аутосомно-доминантные, так и аутосомно-рецессивные типы наследования при этом заболевании. Частота рецидивов у пациентов с мутацией гена *CFH* составляет 30–50%, развития терминальной стадии ХБП/смерти – 70–80% [5, 43].

Таким образом, мы полагаем, что синергичное взаимодействие комплемент-активирующего фактора (инфекция) и генетического фактора риска – аномалии системы комплемента (мутация гена *CFH*) – привело к манифестации аГУС, что подтверждает справедливость гипотезы двойного удара в реализации комплемент-опосредованной ТМА [44].

Эффективность плазмотерапии в нашем наблюдении объяснялась дотацией *CFH* с нормальной функцией, что компенсировало генетический его дефицит. В десятке сообщений о случаях с мутацией гена *CFH* было продемонстрировано, что ранняя плазмотерапия, обычно состоящая из ежедневного высокообъемного плазмафереза с последующими поддерживающими инфузиями СЗП, может предотвратить рецидивы и сохранить функцию почек при последующем наблюдении на срок до 6 лет [18, 43]. Выявленная плазмозависимость у нашей пациентки и угроза риска прогрессирования почечного повреждения, развития жизнеугрожающих состояний потребовали комплемент-ингибирующей терапии, которая продолжается в течение 6,5 года.

Несмотря на то что оптимальная стратегия лечения не установлена, нет данных, подтверждающих необходимость пожизненной терапии. После прекращения терапии рецидив развивается примерно у 20–35% пациентов, причем у пациентов, имеющих мутации генов, ассоциированных с развитием аГУС [35–37]. Известно, что прекращение лечения экулизумабом приводит к рецидивам у 60–72% пациентов с мутациями гена *CFH*, у 43% – с мутациями гена *C3*, у 37–50% – с мутациями гена *MCP* и ~10% без выявленных дефектов [45]. Соответственно, наша пациентка относится к группе высокого риска рецидива аГУС.

В случае отмены экулизумаба оптимальной стратегии мониторинга активности комплемента и развития аГУС на данный момент не существует. Прекращение комплемент-ингибирующей терапии подвергает пациента риску прогрессирования заболевания и развитию нового эпизода ТМА, непредсказуемого по тяжести и времени возникновения, а также риску не получить описанные клинические преимуще-

ства продолжительной терапии. Поэтому отмена таргетной терапии возможна только после оценки степени риска рецидива аГУС и в каждом случае должна рассматриваться индивидуально. Для этого требуются дальнейшие исследования, направленные на выявление новых биомаркеров, предсказывающих активность ТМА на доклинической стадии. Проспективные рандомизированные многоцентровые исследования необходимы для определения наилучших индивидуальных стратегий лечения.

Заключение

В приведенном клиническом наблюдении продемонстрирована прогностическая важность анализа анамнестических данных, динамики лабораторных показателей, что позволяет своевременно заподозрить, а в последующем подтвердить причину ТМА. Диагноз аГУС у плазмозависимого пациента был основан на наличии классического симптомокомплекса ТМА, повторных эпизодах гемолиза и потребления тромбоцитов, а также подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Продолжающаяся таргетная терапия экулизумабом способствовала не только отсутствию рецидивов ТМА, но и улучшению почечной функции с последующей ее нормализацией. Полученная динамика стабилизации состояния пациента с полным купированием клинико-лабораторных признаков ТМА на фоне применения комплемент-ингибирующей терапии еще раз подтвердила правильность установленного диагноза у пациента с мутацией в гене *CFH*.

Информированное согласие: согласие отца пациента на публикацию клинического наблюдения не получали. Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

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

Финансирование: исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-0409, <https://rscf.ru/project/22-15-00409/>.

Конфликт интересов: Х.М. Эмирова и А.Л. Музуров принимают участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании АО «ГЕНЕРИУМ». Кудлай Д.А. является сотрудником АО «ГЕНЕРИУМ». Другие соавторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

Informed Consent: the Consent from the patient's parent(s)/caretaker(s) for the publication of the clinical case materials observed in the Article was not obtained specifically. Therefore, all the information presented in the Article was properly anonymized, and all the identifying data was removed completely.

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

Financing: the research was supported by the Russian Science Foundation, Grant No. 22-15-0409, <https://rscf.ru/project/22-15-0409/>.

Conflict of Interest: Kh.M. Emirova, A.L. Muzurov participate in educational events for practicing physicians as lecturers with the financial support from «GENERIUM», JSC, Pharmaceutical Company (Moscow, Russia). D.A. Kudlay is full-time employed by «GENERIUM», JSC, Pharmaceutical Company (Moscow, Russia). The remaining coauthors of the Article confirmed that there was no Conflict of Interest to report.

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

Emirova Kh.M.  0000-0002-7523-5889
Lupan I.N.  0000-0002-4311-0723
Pishchalnikov A.Y.  0000-0002-3289-9052
Volyansky A.M.  0000-0002-9524-3122
Vasilkova D.S.  0000-0001-9663-3766
Glukhova L.V.  0000-0001-7949-0863
Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467
Muzurov A.L.  0000-0003-4131-9440
Orlova O.M.  0000-0001-5217-3753
Avdonin P.V.  0000-0002-4138-1589
Avdonin P.P.  0000-0002-7701-772X
Shatalov P.A.  0000-0001-5374-8547
Kozina A.A.  0000-0001-6755-6714

Список литературы

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017; 390 (10095): 681–696. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4).
2. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin. Immunopathol*. 2014; 36 (4): 399–420. <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0416-x>.
3. Raina R, Vijayvargiya N, Khooblal A, et al. Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Advances. *Cells*. 2021 Dec 18; 10 (12): 3580. DOI: 10.3390/cells10123580.
4. Li Q, Kong X, Tian M, et al. Clinical features of children with anti-CFH autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: a report of 8 cases. *Ren. Fail*. 2022 Dec; 44 (1): 1061–1069. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2089167.
5. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int*. 2018; 94 (2): 408–418. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.029>.
6. Brocklebank V, Johnson S, Sheerin TP, et al. Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney Int*. 2017; 92 (5): 1261–1271. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.028>.
7. Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J. Intern. Med*. 2020 Jan; 35 (1): 25–40. DOI: 10.3904/kjim.2019.388.
8. Govindarajan S, Rawat A, Ramachandran R, et al. Anti-complement factor I antibody associated atypical hemolytic uremic syndrome – A new insight for future perspective! *Immunobiology*. 2020 Sep; 225 (5): 152000. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.152000.
9. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2018; 13 (2): 300–317. <https://doi.org/10.2215/CJN.00620117>.
10. Dixon BP, Gruppo RA. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr. Clin. North Am*. 2018 Jun; 65 (3): 509–525. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.02.003.
11. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2019 Apr 5; 14 (4): 557–566. DOI: 10.2215/CJN.11470918.
12. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Baliyepalli C. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin. Epidemiol*. 2020 Mar 12; 12: 295–305. DOI: 10.2147/CLEP.S245642.
13. 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/s00431015-2642-1.
14. Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Баранов А.А. и др. Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2022; 19 (2): 127–152. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400>.
15. Frémeaux-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): 554–562. <https://doi.org/10.2215/CJN.04760512>.
16. 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 Oct; 5 (10): 1844–1859. DOI: 10.2215/CJN.02210310.
17. Sepúlveda RA, Tagle R, Jara A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Rev. Med. Chil*. 2018; 146 (6): 770–779. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000600770>.
18. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol*. 2016; 31 (1): 15–39. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>.
19. Bagga A, Khandelwal P, Mishra K, et al. Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines. *Pediatr. Nephrol*. 2019; 34 (8): 1465–1482. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04233-7>.
20. Sallée M, Ismail K, Fakhouri F, et al. Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. *BMC Nephrol*. 2013 Jan 8; 14: 3. DOI: 10.1186/1471-2369-14-3.
21. Belingheri M, Possenti I, Tel F, et al. Cryptic activity of atypical hemolytic uremic syndrome and eculizumab treatment. *Pediatrics*. 2014 Jun; 133 (6): e1769–71. DOI: 10.1542/peds.2013-2921.
22. Ávila A, Vizcaino B, Molina P, et al. Remission of aHUS neurological damage with eculizumab. *Clin. Kidney J*. 2015 Apr; 8 (2): 232–236. DOI: 10.1093/cjkj/sfu144.
23. Raina R, Sethi SK, Dragon-Durey MA, et al. Systematic review of atypical hemolytic uremic syndrome biomarkers. *Pediatr. Nephrol*. 2022 Jul; 37 (7): 1479–1493. DOI: 10.1007/s00467-022-05451-2.
24. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2013 Jun 6; 368 (23): 2169–2181. DOI: 10.1056/NEJMoa1208981.
25. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015; 87: 1061–1073. DOI: 10.1038/ki.2014.423.
26. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol*. 2019 Apr 10; 20 (1): 125. DOI: 10.1186/s12882-019-1314-1.
27. Emirova K, Volokhina E, Tolstova E, van den Heuvel B. Recovery of renal function after long-term dialysis and resolution of cardiomyopathy in a patient with aHUS receiving eculizumab. *BMJ Case Rep*. 2016 Feb 15; 2016: bcr2015213928. DOI: 10.1136/bcr-2015-213928.
28. Эмирова Х.М., Толстова Е.М., Музуров А.Л. и др. Успешный опыт шестилетней терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка Экулизумабом. *Нефрология и диализ*. 2019; 21 (2): 250–260. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-250-260.
29. 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 нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (7): 77–84. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000818.
30. 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125693>.

31. *Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al.* Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Annals of Hematology*. 2021; 100: 2689–2698. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04624-7>.

32. *Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA.* A case report of atypical hemolytic uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urol. Nephrol. Open Access J*. 2020; 8 (2): 37–40. DOI: 10.15406/uoaj.2020.08.00272.

33. *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.

34. *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.

35. *Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T, et al.* Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin. Kidney J*. 2017 Jun; 10 (3): 310–319. DOI: 10.1093/ckj/sfw115.

36. *Chaturvedi S, Dhaliwal N, Hussain S, et al.* Outcomes of a clinician-directed protocol for discontinuation of complement inhibition therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood Adv*. 2021 Mar 9; 5 (5): 1504–1512. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003175.

37. *Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, et al.* Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021 May 6; 137 (18): 2438–2449. DOI: 10.1182/blood.2020009280.

38. *Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, et al.* Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020 Jan 21; 12 (2): 67. DOI: 10.3390/toxins1202006.

39. *Fakhouri F, Scully M, Provôt F, et al.* Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020 Nov 5; 136 (19): 2103–2117. DOI: 10.1182/blood.2020005221.

40. *Козловская Н.Л., Эмирова Х.М.* Патология компонента в практике нефролога: атипичный гемолитико-уремический синдром. Сборник актуальных клинических наблюдений. М.: «Медиа Сфера», 2020: 152.

41. *Feitz WJC, van de Kar NCAJ, Orth-Höller D, et al.* The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. *Med. Genet*. 2018; 30 (4): 400–409. DOI: 10.1007/s11825-018-0216-0.

42. *Warwicker P, Donne RL, Goodship JA, et al.* Familial relapsing haemolytic uraemic syndrome and complement factor H deficiency. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1999 May; 14 (5): 1229–1233. DOI: 10.1093/ndt/14.5.1229.

43. *Noris M, Bresin E, Mele C, Remuzzi G.* Genetic Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. 2007 Nov 16 [updated 2021 Sep 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2022. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>. PMID: 20301541.

44. *Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al.* An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015; 35 (5): 421–447. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005.

45. *Fakhouri F, Loirat C.* Anticomplement Treatment in Atypical and Typical Hemolytic Uremic Syndrome. *Semin. Hematol*. 2018 Jul; 55 (3): 150–158. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.009.

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-177-181
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-6-177-181>

Ю.А. Козлов^{1–3}, С.С. Поляйн^{1,3}, К.А. Ковальков⁴, Ч.Б. Очиров⁴, В.М. Капуллер⁵,
А.Н. Наркевич⁶, В.С. Черемнов⁷

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТОРАКОСКОПИИ В ЛЕЧЕНИИ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОГО УДВОЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У МЛАДЕНЦА

¹ГБУЗ Детская областная клиническая больница, ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ,

³ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Иркутск,

⁴ГАУЗ Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова, г. Кемерово,

⁵Университетский медицинский центр, Еврейский университет, г. Иерусалим, Израиль,

⁶ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, ⁷ГБУЗ Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, г. Иркутск, РФ

Контактная информация:

Козлов Юрий Андреевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, главный врач Иркутской государственной областной детской клинической больницы, проф. каф. детской хирургии ИГМУ, проф. каф. детской хирургии ИГМАПО
Адрес: Россия, 664022, г. Иркутск, бульвар Гагарина, 4
Тел.: (914) 009-44-67
yuriherz@hotmail.com
Статья поступила 18.05.22
Принята к печати 25.11.22

Contact Information:

Kozlov Yuriy Andreevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Associate Member of RAS, Chief Physician with the Irkutsk Oblast Regional Children's Clinical Hospital; Professor with the Department of Pediatric Surgery of the Irkutsk State Medical University; Professor with the Department of Pediatric Surgery of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education
Address: Russia, 664003, Irkutsk, Gagarina bulvar, 4
Phone: (914) 009-44-67
yuriherz@hotmail.com
Received on May 18, 2022
Submitted for publication on Nov. 25, 2022