

Список литературы

1. *Kotloff KL, Platts-Mills JA, Nasrin D, et al.* Global burden of diarrheal diseases among children in developing countries: Incidence, etiology, and insights from new molecular diagnostic techniques. *Vaccine*. 2017; 35 (49): 6783–6789. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17309441>.
2. *Dennehy PH.* Acute diarrheal disease in children: epidemiology, prevention, and treatment. *Infectious Disease Clinics*. 2005; 19 (3): 585–602. [https://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520\(05\)00039-5/fulltext](https://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520(05)00039-5/fulltext).
3. *Алешукина А., Пшеничная Н., Бусленко А.* Кишечная микрофлора при острой инфекционной диарее у взрослых. *Журнал проблемы биологии и медицины*. 2014; 3 (79): 72–73. https://inlibrary.uz/index.php/problems_biology/article/download/4997/5171.
4. *Одилова Г., Шайкулов Х., Юсупов М.* Клинико-бактериологическая характеристика стафилококковых диарей у детей грудного возраста. *Журнал вестник врача*. 2020; 1 (4): 71–74. https://inlibrary.uz/index.php/doctors_herald/article/view/2098.
5. *Лобзин Ю.В., Захаренко С.М.* Этиотропная терапия острых кишечных инфекций. *Инфекционные болезни*. 2009; 7 (3): 62–67. <https://elibrary.ru/item.asp?id=12986947>.
6. *Горелов А.В.* Терапия острых кишечных инфекций у детей в современных условиях. *Вопросы современной педиатрии*. 2004; 3 (4): 72–78. <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-ostryh-kishechnyh-infektsiy-u-detey-v-sovremennyh-usloviyah>.
7. *Бехтерева М.К., Волохова О.А., Вахнина А.В.* Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей. *Лечащий врач*. 2013; 8: 31–31. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22577967>.
8. *Новохионов А.А., Тихонова О.Н., Соколова Н.В., Калмыков А.А.* Эффективная этиотропная терапия среднетяжелых форм острых кишечных инфекций. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2008; 1: 68–70. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21256264>.
9. *Ермоленко К.Д., Гончар Н.В.* Сравнительная оценка эффективности различных схем терапии кампилобактериоза у детей раннего возраста. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 117–123. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-117-123.
10. *Железова Л.И., Кветная А.С., Бехтерева М.К.* Состояние микробиоты толстой кишки при ротавирусных диареях у детей. *Медицинский алфавит*. 2015; 2 (15): 24–26.
11. *Ермоленко К.Д., Гончар Н.В.* Возможности профилактики и медикаментозной терапии гастроэнтерологической патологии после вирусных кишечных инфекций у детей. *Фарматека*. 2020; 27 (9): 86–91. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43982063>.
12. *Делягин В.М., Плясунова С.А.* Гемолитико-уремический синдром. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Приложение)*. 2015; 3: 23. <https://omnidocor.ru/upload/iblock/782/782198dffcd53f14be95531d3fffe46b.pdf>.
13. *Трухманов М.С.* Лечение острых диарей у детей в амбулаторных условиях. *Terra Medica Nova*. 2005; 2: 28–30. <http://filtrum.uz/files/pdf/1187101029.pdf>.
14. *Eibl C, Bexiga R, Viora L, et al.* The antibiotic treatment of calf diarrhea in four European Countries: a survey. *Antibiotics*. 2021; 10 (8): 910. DOI: 10.3390/antibiotics10080910.
15. *Gouveia MAC, Lins MTC, Silva GAP.* Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment. *Jornal de Pediatria*. 2020; 96: 20–28. <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/8/910>.
16. *Schroder K, Battu A, Wentworth L, et al.* Increasing coverage of pediatric diarrhea treatment in high-burden countries. *Journal of Global Health*. 2019; 9 (1): 0010503. DOI: 10.7189/jogh.09.010503.

© Коллектив авторов, 2024

DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-123-137
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-1-123-137>

Х.М. Эмирова^{1,2}, Т.Е. Панкратенко^{2,3}, В.К. Вахитов⁴, О.М. Орлова^{1,2},
О.О. Чернышева¹, А.Л. Музуров^{2,5}, Д.А. Кудлай^{6–8}, О.В. Зайцева¹,
С.А. Мстиславская^{1,2}, Т.Ю. Абасеева^{1,2}, Г.А. Генералова^{2,5}, П.А. Шаталов⁹,
П.В. Авгонин¹⁰, П.П. Авгонин¹⁰

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С АНТИТЕЛАМИ К ФАКТОРУ H

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, г. Москва,

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница св. Владимира» ДЗМ, г. Москва,

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, ⁴ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань, ⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», г. Москва, ⁶ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, ⁷Московский государственный университет

им. М.В. Ломоносова, г. Москва, ⁸ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва,

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, г. Обнинск,

Калужская область, ¹⁰ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова

Российской академии наук», г. Москва, РФ

Контактная информация:

Эмирова Хадиза Маратовна – к.м.н., доц.,

проф. каф. педиатрии Российского

университета медицины

Адрес: Россия, 127006, г. Москва,

ул. Долгоруковская, 4

Тел.: (495) 268-73-50

kh.emirova@outlook.com

Статья поступила 25.12.23

Принята к печати 29.01.24

Contact Information:

Emirova Khadizha Maratovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Professor with the Pediatrics Department of the Moscow State Medical and Dental University

Address: Russia, 127006, Moscow,

Dolgorukovskaya ul., 4

Phone: (495) 268-73-50

kh.emirova@outlook.com

Received on Dec. 25, 2023

Submitted for publication on Jan. 29, 2024



Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое жизнеугрожающее заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА), имеющее факторы генетической предрасположенности, связанное с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента. В 10% случаев аГУС имеет приобретенную природу и ассоциируется с антителами к фактору Н (CFH-Ат-аГУС), среди которых в 90% случаев определяется также дефицит белков плазмы, родственных фактору Н (CFHR). Информация об особенностях течения, терапевтических подходах и исходах CFH-Ат-аГУС различается в мире и представлена сериями клинических наблюдений. Цель исследования: определить закономерности течения и исходы CFH-Ат-аГУС для обоснования методов эффективного лечения и улучшения прогноза. Материалы и методы исследования: в статье представлены данные ретро- и проспективного анализа особенностей течения и исходов CFH-Ат-аГУС у 43 пациентов с 01.2010 по 02.2022. Выборка сплошная. При развитии микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА), тромбоцитопении и острого повреждения почек (ОПП) диагноз CFH-Ат-аГУС устанавливали после исключения иных форм ТМА и определения IgG в сыворотке крови против фактора Н методом иммуноферментного анализа (ELISA-VIDITEST anti-complement factor H, Чехия). В 41 случае проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS (next generation sequencing) по панели аГУС и секвенирование по Сэнгеру. Результаты: частота встречаемости CFH-Ат-аГУС составляет 20,6% среди всех случаев аГУС. У 88,4% детей заболевание дебютировало в возрасте ≥ 4 лет. В 76,7% случаев ассоциирован с триггером (инфекции, вакцинация, травмы и др.). Медиана (Ме) уровня антител к фактору Н составила 12 400 [4187; 22 181] AU/ml, что превышало более чем в 8 раз верхнюю границу нормы. Острый период характеризовался развитием триады ТМА (МАГА, тромбоцитопения, ОПП) (100%), геморрагическим синдромом (69,8%), артериальной гипертензией (69,8%), потреблением СЗ (77,8%) и дисфункцией ≥ 2 систем (83,7%). Неолигурическое ОПП диагностировано у 44,2% детей, поражение сердца – у 65,1%, ЦНС – у 55,8%, желудочно-кишечного тракта – у 51,2%, легких – у 23,3%, органа зрения – у 16,3% пациентов. В 87,8% (36/41) случаев обнаружены делеции *CFHR1/CFHR3* (гомозиготные – 77,8%, гетерозиготные – 22,2%). Рецидивы отмечались у 34,9% пациентов. В 11,6% случаев ремиссия CFH-Ат-аГУС достигнута на фоне применения плазмотерапии и иммуносупрессантов, в 88,4% – при комбинированной терапии (экулизумаб). Исход заболевания характеризуется развитием артериальной гипертензии (65,1%), хронической болезни почек (60,5%), гипертрофической (25,6%) и дилатационной кардиомиопатии (16,3%). Заключение: таким образом, в популяции российских детей с аГУС у каждого 5-го ребенка диагностируется антительный вариант аГУС, ассоциированный с риском рецидивирования у каждого 3-го пациента. Важной составляющей ведения пациентов с CFH-Ат-аГУС являются своевременная его диагностика и инициация патогенетической терапии (плазмотерапия с иммуносупрессантами/экулизумаб).

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с антителами к фактору Н, плазмотерапия, иммуносупрессанты, экулизумаб, дети.

Цит.: Х.М. Эмирова, Т.Е. Панкратенко, В.К. Вахитов, О.М. Орлова, О.О. Чернышева, А.Л. Музуров, Д.А. Кудлай, О.В. Зайцева, С.А. Мстиславская, Т.Ю. Абасеева, Г.А. Генералова, П.А. Шаталов, П.В. Авдонин, П.П. Авдонин. Клинические особенности течения и исходы атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с антителами к фактору Н. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (1): 123–137. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-123-137.

Kh.M. Emirova^{1,2}, T.E. Pankratenko^{2,3}, V.K. Vakhitov⁴, O.M. Orlova^{1,2},
O.O. Chernysheva¹, A.L. Muzurov^{2,5}, D.A. Kudlay^{6–8}, O.V. Zaitseva¹,
S.A. Mstislavskaya^{1,2}, T.Y. Abaseeva^{1,2}, G.A. Generalova^{2,5}, P.A. Shatalov⁹,
P.V. Avdonin¹⁰, P.P. Avdonin¹⁰

ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTIBODIES TO FACTOR H

- ¹Moscow State Medical and Dental University, Moscow, ²Saint Vladimir Moscow City Children's Clinical Hospital, Moscow, ³M.F. Vladimirsky Moscow Oblast Regional Scientific and Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, ⁴Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, ⁵Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, ⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ⁷M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, ⁸National Research Center Institute of Immunology of the Russian Federal Biomedical Agency, Moscow, ⁹National Medical Radiology Research Center, Obninsk, Kaluga Oblast, ¹⁰Koltzov Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences (IDB RAS), Moscow, Russia

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an ultra-rare life-threatening disease from the group of thrombotic microangiopathies (TMA) with genetic predisposition factors associated with uncontrolled activation of the alternative complement pathway. In 10% of cases aHUS is acquired and associated with antibodies to factor H (CFH-Ab-aHUS), among which 90% of cases are also determined by a deficiency of plasma proteins related to factor H (CFHR). Information on the course, therapeutic approaches and outcomes of CFH-Ab-aHUS varies Worldwide and is presented by series of clinical observations. The purpose of the research was to determine the patterns of the course and outcomes of CFH-Ab-aHUS to substantiate methods of effective treatment and improve prognosis. Methods used: retro- and prospective analysis of the course and outcomes of CFH-Ab-aHUS in 43 patients in Jan. 2010-Feb. 2022. The sample is continuous. In the development of microangiopathic hemolytic anemia (MAHA), thrombocytopenia and acute kidney injury (AKI), the diagnosis of CFH-Ab-aHUS was established after exclusion of other forms of TMAs and determination of immunoglobulin class G (IgG) in serum against factor H by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA-VIDITEST anti-complement factor H, Czech Republic). In 41 cases molecular genetic study by NGS (next generation sequencing) for aHUS panel and Sanger sequencing were performed. Results: the incidence of CFH-Ab-aHUS was 20.6% among all cases of aHUS. In 88.4% of children the disease debuted at the age of above 4 y/o. It was associated with a trigger (infections, vaccination, trauma, etc.) in 76.7% of cases. The median (Me) level of antibodies to factor H was 12400 [4187; 22181] AU/ml, which was more than 8 times higher than the normal upper limit. The acute period was characterized by the development of the TMA triad (MAGA, thrombocytopenia, AKI) in 100%, hemorrhagic syndrome (69.8%), arterial hypertension (69.8%), C3 consumption (77.8%) and dysfunction of more than 2 systems (83.7%). Neoliguric form of AKI was diagnosed in 44.2%, cardiac involvement in 65.1%, CNS in 55.8%, GI in 51.2%, pulmonary in 23.3%, and visual organ in 16.3% of cases. *CFHR1/CFHR3* deletions were found in 87.8% (36/41) of cases (77.8% homozygous/22.2% heterozygous). Relapses were noted in 34.9%. Remission of CFH-Ab-aHUS was achieved in 11.6% of cases using plasma therapy and immunosuppressants, in 88.4% – with complement-blocking therapy (eculizumab). The outcome of the disease was characterized by the development of arterial hypertension (65.1%), CKD (60.5%), hypertrophic (25.6%) and dilated cardiomyopathy (16.3%). Conclusion: thus, in the Russian pediatric population with aHUS, every fifth child is diagnosed with CFH-Ab-aHUS associated with a risk of recurrence in every third child. The most important components of the management of patients with CFH-Ab-aHUS are its timely diagnosis and initiation of pathogenetic therapy (plasma therapy with immunosuppressants/eculizumab).

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome associated with antibodies to factor H, plasma therapy, immunosuppressants, eculizumab.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome associated with antibodies to factor H, plasma therapy, immunosuppressants, eculizumab.

For citation: Kh.M. Emirova, T.E. Pankratenko, V.K. Vakhitov, O.M. Orlova, O.O. Chernysheva, A.L. Muzurov, D.A. Kudlay, O.V. Zaitseva, S.A. Mstislavskaya, T.Y. Abaseeva, G.A. Generalova, P.A. Shatalov, P.V. Avdonin, P.P. Avdonin. Atypical hemolytic-uremic syndrome associated with antibodies to factor H. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (1): 123–137. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-123-137.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – одна из жизнеугрожающих форм тромботических микроангиопатий (ТМА), развивающаяся вследствие неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента из-за мутаций генов, кодирующих белки комплемента (*CFH*, *CFI*, *MCP*, *THBD*, *C3*, *CFB*) или в результате образования антител (АТ) к фактору H, что приводит к частичной/полной окклюзии сосудов микроциркуляторного русла на фоне эндотелиоза и тромбоза [1, 2].

Впервые М.А. Dragon-Durey и соавт. (2005) описали развитие аГУС, ассоциированного с АТ к фактору H (CFH-Ат-аГУС), у 3 пациентов из 48, с дебютом в 3, 9 и 10 лет и продромом в виде гастроинтестинальных симптомов. Во всех описанных случаях отмечались быстро прогрессирующее снижение функции почек и развитие рецидивов через 1–2 месяца от дебюта. В одном наблюдении была проведена двусторонняя нефрэктомия в связи с неконтролиру-

емой артериальной гипертензией, в другом – рецидив сопровождался развитием гепатита, панкреатита и перикардита. У 2 детей удалось добиться восстановления функции почек и стойкой ремиссии на фоне иммуносупрессивной терапии [3].

В настоящее время известно, что CFH-Ат-аГУС в основном диагностируется у детей в возрасте ≥ 8 лет и частота встречаемости составляет 5–25% [1, 2, 4]. Согласно данным глобального регистра аГУС Европы, Северной Америки и Австралии (2018) CFH-Ат-аГУС диагностируется у 24% детей и 19% взрослых. При этом самая высокая заболеваемость регистрируется в Индии, составляя 56% от всех пациентов с аГУС [1, 4, 5].

В 90% случаев у пациентов с антительным аГУС определяется дефицит белков плазмы, родственных к фактору H (complement factor H-related proteins, CFHR), к которым относят 5 протеинов – CFHR1-CFHR5, кодируемых одноименными генами [6]. В патогенезе аГУС

среди значимых мутаций *CFHR* выделяют 4 типа модификаций генов *CFHR*: делеция части кластера 1q31.3 с образованием гибридной кодирующей последовательности фактор Н::*CFHR3*/фактор Н::*CFHR1*; инсерция дополнительных гибридных последовательностей *CFHR1*::фактор Н и гомозиготная делеция *CFHR3/CFHR1* и *CFHR1/CFHR4* [6]. В реализации СФН-Ат-аГУС играет роль изменение функциональной активности белков *CFHR*, что приводит к нарушению инактивации субъединицы С3b с последующим завершением каскада альтернативного пути и образованием мембраноатакующего комплекса на клетках собственного организма [1, 4 6].

Течение СФН-Ат-аГУС характеризуется рядом клинических особенностей. В 50–80% случаев реализации заболевания, по данным различных авторов, предшествуют желудочно-кишечные симптомы и/или диарея [1, 3-5]. При СФН-Ат-аГУС, помимо классической триады ТМА, развивается дисфункция как минимум 2 и более систем. Так, патология ЦНС (судороги, инфаркты мозга, интракраниальные кровоизлияния) диагностируется у 20–40% пациентов, гепатит – у 50%, панкреатит – у 23% и в единичных случаях – мезентериальная ишемия [5, 7]. Поражение сердечно-сосудистой системы проявляется у 10% детей в виде тяжелой артериальной гипертензии (АГ), кардиомиопатии, выпотного перикардита, тампонады сердца [7–9]. Также описаны единичные случаи развития периферической гангрены и рабдомиолиза [9, 10]. Рецидивы СФН-Ат-аГУС связаны с интеркуррентными заболеваниями в первые 2 года после дебюта с частотой до 27–58%. Прогрессирование до терминальной хронической болезни почек (тХБП) происходит у 20–35% пациентов, летальность составляет 14% [11, 12].

Лечение СФН-Ат-аГУС до настоящего времени не стандартизировано. Терапией первой линии при этой форме признано сочетание плазматерапии (плазмаферез (ПФ)/плазмообмен (ПО)) с иммуносупрессией [1, 4, 6, 10, 12, 13]. Однако нет единого мнения об эффективных иммуносупрессантах, оптимальной схеме и длительности лечения. В последнее время вначале предлагается применение комбинированной терапии (экулизумаб) в течение 6–12 мес. с последующим переходом на иммуносупрессанты [6, 10, 14].

Таким образом, СФН-Ат-аГУС – заболевание с мультисистемным и прогрессирующим характером течения. До сих пор неизвестен механизм образования АТ к фактору Н, сколько времени проходит от их экспрессии до дебюта ТМА и как долго они сохраняются в циркуляции. Выделение данной нозологической формы аГУС в короткие сроки определяет тактику лечения, что влияет на прогноз и исходы заболевания.

Цель исследования: определить закономерности течения и исходы СФН-Ат-аГУС для обоснования методов эффективного лечения и улучшения прогноза.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Для осуществления поставленной цели было выполнено одноцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование ведения пациентов с СФН-Ат-аГУС с 01.2010 по 02.2022. Исследование проводилось после подписания законными представителями ребенка информированного согласия. Под наблюдением находились 43 пациента с СФН-Ат-аГУС в возрасте от 3,5 мес. до 15 лет (Ме 84 [57; 112] мес.). Выборка сплошная.

Критерии соответствия

Критериями включения являлись: возраст от 0 мес. до 18 лет, наличие повышенных АТ к фактору Н в периоде активности ТМА (дебют заболевания/рецидив), пациенты с ХБП, этиологически связанной с СФН-Ат-аГУС.

Критерии не включения:

отсутствие АТ к фактору Н при ТМА; ДВС-синдром, вызванный другими причинами; иммунная гемолитическая анемия; инфекционно-обусловленные формы ТМА (ГУС, ассоциированный с шига-токсин продуцирующей *Escherichia coli* (STEC-HUS), пневмококк-ассоциированный ГУС); ГУС, связанный с дефектным метаболизмом кобаламина С; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ОПП и ХБП, вызванные другими причинами.

Критерии исключения:

отзыв ранее предоставленного согласия на участие в исследовании; несоблюдение плана обследования, предложенного перед проведением исследования.

Условия проведения исследования

Все 43 пациента, участвующие в исследовании, находились на обследовании и лечении в Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира (г. Москва).

Таблица 1

Режим дозирования экулизумаба и его биоаналога при аГУС [11]

Масса тела	Индукция	Поддерживающая терапия
≥40 кг	900 мг 1 раз в нед. № 4	1200 мг на 5-й нед., затем 1200 мг каждые 2 нед.
30–<40 кг	600 мг 1 раз в нед. № 2	900 мг на 3-й нед., затем 900 мг каждые 2 нед.
20–<30 кг	600 мг 1 раз в нед. № 2	600 мг на 3-й нед., затем 600 мг каждые 2 нед.
10–<20 кг	600 мг 1 раз в нед. № 1	300 мг на 2-й нед., затем 300 мг каждые 2 нед.
5–<10 кг	300 мг 1 раз в нед. № 1	300 мг на 2-й нед., затем 300 мг каждые 3 нед.

Продолжительность исследования

Медиана продолжительности наблюдения за пациентами с CFH-Ат-аГУС составила 35,6 мес. (min 0,9 мес., max 166,8 мес.).

Описание медицинского вмешательства

Плазмотерапия проводилась в виде трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) из расчета 10–40 мл/кг/1 инфузию и/или плазмообменов (ПО) с заменой 1,5 объема плазмы (60 мл/кг). В нашем исследовании ПО в 53,8% случаев проводился с частотой 3 [2; 5], а трансфузии СЗП – в 84,6% случаев с Ме кратности 8 [4; 13,5].

Иммуносупрессивную терапию проводили с применением преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут per os, в ряде случаев в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном из расчета 20–30 мг/кг/1 инфузия. Ритуксимаб использовали в дозе по 375 мг/м² с интервалом в 1 неделю № 2, внутривенно. Микофенолата мофетил (ММФ) применяли в дозе 600 мг/м² два раза в день per os в течение 24 мес.

Комплемент-блокирующую терапию с применением экулизумаба («Солирис®», Alexion Pharma)/биоаналог экулизумаба («Элизария», АО ГЕНЕРИУМ, Россия) использовали по стандартной схеме (табл. 1).

Исходы исследования

Основной исход исследования

В исследовании проводили оценку числа летальных исходов, развития ХБП, АГ, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии.

Дополнительные исходы исследования

Анализ в подгруппах

Методы регистрации исходов

Диагностику заболевания проводили на основании анализа клинических и лабораторных данных. На 1-м этапе (n=43) при развитии Кумбс-негативной МАГА, тромбоцитопении, ОПП/другой органной дисфункции устанавливали диагноз аГУС после исключения иных форм ТМА, на 2-м этапе (n=43) выделялась форма аГУС (комплемент-опосредованная/приобретенная) на основании исследования АТ к фактору Н. На 3-м этапе (n=41) проводили молекулярно-генетическое исследование методом NGS (next generation sequencing) по панели аГУС (CD46, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, C3, ADAMTS13, CAPG, C2, MMACHC, INF2, VTN). Для выявленных патогенных мутаций проводили секвенирование по Сэнгеру с помощью секвенатора после ПЦР целевой последовательности, результаты проверки получали с помощью программного обеспечения для анализа последовательности.

Изменение со STEC-ГУС на аГУС проводили при повторном потреблении тромбоцитов, сохраняющейся органной дисфункции и присоединении внепочечных проявлений в условиях разрешающегося ОПП. У этих пациентов также исследовали уровень АТ к фактору Н для исключения/подтверждения антигеновой природы заболевания.

Определение содержания IgG в сыворотке крови против фактора Н комплемента выполняли в остром периоде заболевания или при рецидиве ТМА у пациентов, которым ранее не проводилась диагностика

антигеновой аГУС. АутоАТ против фактора Н определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA-VIDITEST anti-complement factor H, ODZ-166, производство VIDIA, Чехия, www.vidia.cz). Для определения АТ класса IgG к фактору Н сыворотку крови разводили в 100 раз, результат измерения выражали в условных единицах в мл (AU/ml). За верхнюю границу нормы было принято значение 1500 AU/ml.

Расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) определяли по формуле «bedside» Шварца и считали сниженной при уровне <90 мл/мин/1,73 м² [15]. Под ОПП понимали: повышение сывороточного креатинина на ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч и/или повышение показателя до ≥1,5 раз по сравнению с исходным уровнем, а также снижение диуреза <0,5 мл/кг/ч за 6 ч [16]. Снижение диуреза <1 мл/кг/ч у детей до 1 года жизни и <500 мл/сут в старшем возрасте трактовали как развитие олигурии. Анурию диагностировали при отсутствии мочеотделения >12 ч.

Показаниями для заместительной почечной терапии (ЗПТ) являлись: анурия в течение 12–24 ч, олигурия в течение >24 ч, осложненная гипергидратацией с отеком легких, головного мозга, резистентностью к петлевым диуретикам/нарушениями со стороны ЦНС/сердечной недостаточностью и метаболическими расстройствами (гиперкалиемия >6,5 ммоль/л, декомпенсированный метаболический ацидоз (pH<7,2, BE<-12), гипо- и гипернатриемия (<120 ммоль/л и >160 ммоль/л), уровень мочевины >40 ммоль/л). Выбор метода ЗПТ определяли исходным статусом ребенка, возрастом, выраженностью метаболических и электролитных расстройств, а также наличием противопоказаний к тому или иному виду диализа, доступностью методов ЗПТ в медицинских учреждениях, где начинали лечение пациенты с CFH-Ат-аГУС.

При поражении двух и более органов диагностировали синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Симптомы поражения органов и систем в результате объемной перегрузки, электролитных расстройств, уремической интоксикации, АГ трактовали как осложнения течения антигеновой формы аГУС. Органную дисфункцию, развившуюся вне вышеуказанных состояний, расценивали как внепочечные проявления болезни.

Определение стадий ХБП основывалось на значениях рСКФ: С1 диагностировали при рСКФ≥90 мл/мин/1,73 м²; С2 – при рСКФ 89–60 мл/мин/1,73 м²; С3 – при рСКФ 59–30 мл/мин/1,73 м²; С4 – при рСКФ 29–15 мл/мин/1,73 м²; С5 при рСКФ <15 мл/мин/1,73 м².

АГ выявляли при превышении систолического и/или диастолического АД выше 95-го перцентиля для данного возраста, пола и длины тела при «ручном» его измерении [17]. Для пациентов 0–15 лет АГ как умеренно выраженную трактовали при повышении систолического и/или диастолического АД от 90-го до 95-го перцентиля + 5 мм рт. ст. Тяжелую АГ рассматривали при повышении систолического и/или диастолического АД >95-го перцентиля + 5 мм рт. ст. [18].

Диагностика гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии основывалась на результатах эхо-

Характеристика клинических проявлений СФН-Ат-аГУС у наблюдаемых пациентов

Признаки	Число пациентов, n=43 (100%)
Состояние при поступлении:	
– средней тяжести	3 (7,0)
– тяжелое	33 (76,7)
– крайне тяжелое	7 (16,3)
Отеки:	
– отеков нет	12 (27,9)
– пастозность	11 (25,6)
– периферические	4 (9,3)
– периферические+полостные	16 (37,2)
Геморрагический синдром, в т.ч.:	30 (69,8)
– геморрагическая сыпь	24 (80,0)
– носовое кровотечение	5 (16,7)
– кровотечение из мест инъекций	1 (3,3)
Кортикальный некроз	1 (2,4)
Диурез:	
– сохранен	19 (44,2)
– олигурия	16 (37,2)
– анурия	8 (18,6)
Длительность олигурии, сут. Ме [Q1; Q3]	5 [4; 26]
Длительность анурия, сут. Ме [Q1; Q3]	16 [9; 21]
– ≤7 суток	2 (25,0)
– >7 суток	6 (75,0)
Потребность в ЗПТ	24 (55,8)
Артериальная гипертензия, в т.ч.:	30 (69,8)
– умеренно выраженная	16 (53,3)
– тяжелая	14 (46,7)
СПОН, в т.ч.:	36 (83,7)
– дисфункция 2 систем	9 (25,0)
– дисфункция 3 систем	10 (27,8)
– дисфункция 4 систем	8 (22,2)
– дисфункция 5 систем	7 (19,4)
– дисфункция 6 систем	2 (5,6)
Поражение сердца	28 (65,1)
Поражение ЦНС	24 (55,8)
Поражение ЖКТ	22 (51,2)
Поражение легких	10 (23,3)
Поражение органа зрения	7 (16,3)

n – число пациентов, в скобках – %, Ме [Q1; Q3] – медиана и квартильный размах, СПОН – синдром полиорганной недостаточности, ЦНС – центральная нервная система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗПТ – заместительная почечная терапия.

кардиографии. Гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП) диагностировали при увеличении толщины миокарда, исходя из возраста, при наличии диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). При увеличении размеров полостей сердца, снижении сократимости ЛЖ, снижении амплитуды движения стенок и их сократимости без изменения их толщины диагностировали дилатационную кардиомиопатию (ДКМП).

Этическая экспертиза

Проводимое обследование было одобрено Межвузовским Комитетом по этике от 26.09.2013, протокол № 09-13.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Выборка сплошная.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Office «Excel 2010», STATISTICA 6.0 (StatSoft). Проверку соответствия наблюдаемых количественных признаков нормальному распределению осуществляли с

использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали с помощью медианы (Ме) и квартилей [Q1; Q3]. Качественные показатели представлены абсолютными значениями и процентами. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель относительного риска (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считали доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. ОР=1 рассматривали как отсутствие ассоциации; ОР>1 – как положительную ассоциацию.

Результаты

Участники исследования

В исследование включены 43 ребенка с СФН-Ат-аГУС в возрасте от 3,5 мес. до 15 лет (Ме 84 [57; 112] мес.), проходивших лечение в ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ. Доля мальчиков и девочек с СФН-Ат-аГУС была практиче-

ски одинаковой ($n=22$; 51,2% и $n=21$; 48,8% соответственно). Дебют заболевания в возрасте до 3 лет имел место в 11,6% ($n=5$) случаев, от 4 до 6 лет – в 37,2% ($n=16$), старше 7 лет – у 51,2% ($n=22$) пациентов.

Основные результаты исследования

Среди всех случаев аГУС на антительную форму приходились 20,6% (43/211) пациентов. Триггеры заболевания удалось установить в 76,7% случаев. Наиболее частым пусковым фактором развития СФН-Ат-аГУС явилась острая кишечная инфекция (ОКИ) (44,2%) с идентификацией возбудителя (эшерихиоз, шигеллез, клебсиеллез, иерсиниоз, кампилобактериоз) – в 42,1% случаев. Острое респираторное заболевание (ОРЗ) предшествовало аГУС у 11,6% пациентов, герпетическая инфекция – у 7,0%. В равном числе случаев пусковым механизмом послужили вакцинация (4,7%), травма (4,7%) и другие причины (прием неизвестного препарата, отравление инсектицидами) (4,7%). Факторами дополнительной активации комплемента явились вакцины, содержащие живые аттенуированные вирусы (против полиомиелита, кори, краснухи и эпидемического паротита). В 23,3% случаев СФН-Ат-аГУС не удалось установить пусковой фактор.

Симптомокомплекс ТМА развился у 72,8% пациентов на 1-й неделе от воздействия триггера, однако диагноз СФН-Ат-аГУС установлен у 58,2% детей после 2 недель от реализации ТМА, причем у 6 пациентов к концу 2-го месяца, а у 12 – после 2 мес. от дебюта заболевания.

При госпитализации в стационар у большинства пациентов выявлялись вялость (74,4%), отеки (72,1%), геморрагический синдром (69,8%), бледность и иктеричность кожи и склер (65,1% и 62,8%). Снижение диуреза диагностировано в 55,8% случаев. Гастроинтестинальные симптомы в виде снижения аппетита/отказа от еды определялись у 32,6% пациентов, рвота – у 55,8%, абдоминальный болевой синдром – у 34,9%, диарея – у 39,6%, из которых у 14% – гемоколит. Симптомы поражения ЦНС в виде сомнолентности регистрировались у 23,3% пациентов, цефалгии, не связанные с АГ, – у 18,6%, судороги – у 20,9%, делирий – у 9,3%, в единичных случаях – головокружение и чувство страха (4,7% и 2,3% соответственно).

У всех пациентов, участвующих в исследовании, диагностировано ОПП. Большая часть пациентов поступали в тяжелом состоянии (76,7%), меньшая – в среднетяжелом состоянии (7,0%) и у 16,3% детей состояние расценивалось как критическое (табл. 2).

При оценке водного баланса в 1/3 случаев (27,9%) признаков гипергидратации не было выявлено. Периферические отеки определялись у 9,3% детей, в сочетании с полостными – у 37,2%.

Самыми частыми клиническими признаками острого периода СФН-Ат-аГУС явились геморрагический синдром (69,8%), развитие

АГ (69,8%) и дисфункции ≥ 2 систем (83,7%). Особенностью течения СФН-Ат-аГУС являлось то, что в 44,2% наблюдений развилось неолигурическое ОПП, а олигоанурическое – в 55,8%. При этом Ме длительности олигурии составила 5 [4; 26] сут., а анурии – 16 [9; 21] сут. В 75% случаев длительность анурии была >7 сут. В ЗПТ нуждались 55,8% пациентов.

Дисфункция 2 систем диагностирована в 25% случаев, в остальных 75% – более 2 систем. Наиболее часто выявлялось поражение сердечно-сосудистой системы (65,1%) в виде нарушения электрической активности сердца, сердечного ритма, повреждения сердечной мышцы, развития острой сердечно-сосудистой недостаточности, ГКМП и ДКМП. По данным ЭхоКГ визуализировались: дилатация ЛЖ и левого предсердия ($n=15$ и $n=3$), гипертрофия ЛЖ и межжелудочковой перегородки ($n=12$ и $n=5$), нарушение диастолической функции ЛЖ ($n=6$), снижение фракции выброса $<60\%$ ($n=4$), отек миокарда ($n=6$), расширение восходящей части аорты ($n=7$), легочная гипертензия ($n=2$).

Частота поражения ЦНС составила 55,8%. При оценке неврологических симптомов у детей с СФН-Ат-аГУС чаще отмечались цефалгии ($n=12$), судороги ($n=11$), острое нарушение мозгового кровообращения ($n=9$). В единичных случаях диагностировались дизартрия и корковая слепота, в 3 – утрата сознания (кома I–II), в 5 – психомоторное возбуждение, в 3 – галлюцинации. По данным МРТ головного мозга в 6 случаях выявлялся отек мозга, в 7 – ишемические очаги, в 5 – синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES-синдром) и у 3 пациентов было диагностировано кровоизлияние в головной мозг.

Признаки поражения органов ЖКТ зарегистрированы у 51,2% пациентов. Чаще диагностировались повышение печеночных трансфераз ($n=17$) и развитие билиарного сладжа ($n=9$), реже – панкреатит ($n=4$), образование камней в желчном пузыре ($n=3$), язвенные дефекты различных отделов ЖКТ с признаками кровотечения ($n=3$).

Поражение органов дыхания определялось у 10 (23,3%) пациентов и характеризовалось развитием отека легких ($n=8$) и легочного кровотечения ($n=2$).

Патология органа зрения диагностирована в 7 (16,3%) случаях. При этом в единичных наблюдениях отмечались выпадение полей зрения, эксудативный отек диска зрительного нерва и макулярной области, в 7 – ангиопатия сосудов сетчатки и в 3 – пурчороподобная ретинопатия (микроэмболизация сосудистой сети сетчатки).

Рецидивирующий характер болезни до проведения исследования и применения комплемент-блокирующей терапии имели 15 (34,9%) пациентов, из них 1 рецидив развился у 8 (53,4%) детей, 2 – у 2 (13,3%), 3 – у 3 (20%), 4 и более – у 2 (13,3%).

Лабораторная характеристика наблюдаемых пациентов с СФН-Ат-аГУС

Показатели	Референсные значения	Число пациентов, n=43 (100%)	
		Ме [Q1; Q3]	
Гемоглобин при поступлении, г/л тах снижение гемоглобина	115–135	75 [63; 89]	
		58 [51; 64]	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,9–5,3	2,62 [2,34; 3,31]	
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ тах снижение тромбоцитов	150–400	68 [47; 103]	
Длительность тромбоцитопении, сут ≤14 сут >14 сут		29 [23, 42]	
		6 (14,0)	
		37 (86,0)	
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,5–13,5	11,10 [7,9; 15,6]	
СОЭ, мм/ч	2–15	22,50 [13; 30]	
рН	7,35–7,45	7,34 [7,29; 7,39]	
ВЕ, ммоль/л	–3+3	–4,5 [–11,2; –1,5]	
Креатинин, мкмоль/л тах повышение креатинина	20–62	220 [128; 315]	
		360 [255; 550]	
Мочевина, ммоль/л тах повышение мочевины	2,5–8,3	27 [18,3; 34,6]	
		35,8 [28,0; 45,2]	
Общий билирубин, мкмоль/л	3–17	46,6 [24,6; 67,3]	
Калий, ммоль/л	3,5–5,5	4,4 [3,6; 5,1]	
Натрий, ммоль/л	135–145	136 [133; 138]	
Глюкоза, ммоль/л	4,1–5,9	5,1 [4,3; 5,7]	
ЛДГ, Ед/л тах повышение ЛДГ	81–234	2580 [1511; 3302]	
		3056 [1887; 4740]	
Гаптоглобин, г/л	0,3–2,0	0,05 [0,01; 0,08]	
АЛТ, Ед/л тах повышение АЛТ	30–65	29 [17; 41]	
		47 [27; 90]	
АСТ, Ед/л тах повышение АСТ	15–37	90 [52; 128]	
		124 [72; 162]	
Амилаза, Ед/л	25–115	99,20 [57; 149]	
Липаза, Ед/л	73–393	186 [91; 591]	
С3, мг/дл тах снижение С3	90–180	78 [57; 97]	
		67 [52; 76]	
С4, мг/дл	10–40	21 [13; 25]	
СРБ, мг/л	0–5	5,20 [0,30; 12]	
Фибриноген, г/л	2–4	2,6 [2,1; 3,2]	
Антитромбин III, %	75–122	111 [95; 126]	
РФМК, мг%	0–4	6 [5; 7,1]	
D-димер, нг/мл тах повышение D-димера	0–250	1185 [756; 2480]	
		1742 [920; 2600]	
Активность ADAMTS13, %	80–122	82 [65; 97]	
	<80	19 (47,5)	
АТ к фактору H, AU/ml	≤1500	12 400 [4187; 22 181]	
Протеинурия, г/л: – нет – белок <1 г/л – белок ≥1 г/л	0-0,1 0,1-1 ≥1	1 (2,4)	
		3 (7,1)	
		38 (90,5)	
Гематурия: – нет – микрогематурия – макрогематурия		1 (2,4)	
		21 (50,0)	
		20 (47,6)	

n – число пациентов, в скобках – %, Ме [Q1; Q3] – медиана и квартильный размах, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ВЕ – дефицит бикарбонатных оснований, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаргатаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

В дебюте СФН-Ат-аГУС все дети имели развернутую картину ТМА (табл. 3). Уровень АТ к фактору H у всех пациентов был повышенным более чем в 8 раз у 50% пациентов (Ме 12 400 [4187; 22 181] AU/ml; min 2500 AU/ml, max 75 000 AU/ml).

У всех пациентов имелись признаки МАГА в виде Кумбс-негативной анемии с повышением ЛДГ и снижением гаптоглобина (Ме 0,05 [0,01; 0,08] г/л) (табл. 3). В 90,7% случаев требовалось проведение коррекции анемии эритроцитарной взвесью. У 55,8% детей уровень

Генетический профиль наблюдаемых пациентов с CFH-At-аГУС

Делеции <i>CFHR1/CFHR3</i>	Число пациентов	
	абс.	%
Гетерозиготная делеция <i>CFHR1/CFHR3</i> , в т.ч.:		
– изолированная	8/36	22,2
– в сочетании с геномными вариантами (мутации генов комплемента)	7/8	87,5
	1/8	13,5
Гомозиготная делеция <i>CFHR1/CFHR3</i> , в т.ч.:		
– изолированная	28/36	77,8
– в сочетании с геномными вариантами (мутации генов комплемента)	22/28	78,6
	6/28	21,4

ЛДГ превышал верхнюю границу более чем в 10 раз. Гипербилирубинемия за счет не прямой фракции билирубина была характерной для 33 (76,7%) пациентов.

Тромбоцитопения в дебюте болезни диагностирована у 37 (86,0%) пациентов. В 5 (14%) наблюдениях имело место потребление тромбоцитов на >25% от базального уровня. В 32,6% случаев тромбоциты снижались до $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$. Длительность тромбоцитопении составила 29 [23, 42] сут., причем у 86% пациентов >2 недель.

Принимая во внимание, что чаще триггерные события имели инфекционную природу, гиперлейкоцитоз ($>20 \times 10^9/\text{л}$) определялся в 12,5% (5/40) случаев, повышение СРБ установлено у 47,4% (18/38) пациентов. У всех пациентов отмечалось нарушение азотовыделительной функции почек. Потребление СЗ встречалось у 77,8% (28/36) детей с CFH-At-аГУС. У 31,6% (12/38) детей определялось повышением АЛТ, у 89,7% (35/39) – АСТ. При этом у 23 детей отмечалось изолированное повышение АСТ. Снижение активности металлопротеиназы ADAMTS13 (<80%) выявлено у 47,5% пациентов.

Оценка состояния гемостаза была затруднена из-за того, что в ряде случаев забор крови осуществлялся в более поздние сроки от начала заболевания или после инициации плазмотерапии. Уровень фибриногена у большинства пациентов определялся в пределах референсных значений, гипофибриногемия выявлялась в 36,8% наблюдений. У 39,4% пациентов зафиксировано удлинение тромбинового времени, повышение растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димеров – в 85% и 91,3% случаев, соответственно. Индикатором активного фибринолиза и интенсивной внутрисосудистой гемокоагуляции являлось повышение уровня D-димеров (Me 1185 [756; 2480] нг/мл).

Оценка общего анализа мочи в остром периоде заболевания проведена у 20 (46,5%) детей. В 90% случаев выявлялись протеинурия более 1 г/л и гематурия, которая в 47,6% случаев была макроскопической.

При молекулярно-генетическом исследовании у 87,8% (36/41) пациентов обнаружены

делеции *CFHR1/CFHR3* (гомозиготных – 28, гетерозиготных – 8) (табл. 4). У 5 детей, несмотря на высокий уровень АТ к фактору Н, делеций не было выявлено.

Среди 36 пациентов с делецией *CFHR1/CFHR3* в 7 (19,4%) случаях выявлено их сочетание с генетическими вариантами с неизвестным клиническим значением/доброкачественные. У детей с гомозиготной делецией (n=6) определялись геномные варианты *CFH*, *CD46*, *INF*, *CFHR5*, *ADAMTS13*, у одного ребенка с гетерозиготной делецией – *CFHR4*.

Для поддержания внутрисосудистого объема в 67,4% случаях проводилась инфузионная терапия кристаллоидами. В стимуляции диуреза петлевыми диуретиками нуждались 41,9% пациентов. У 94,3% детей для коррекции анемии требовалось переливание эритроцитарной взвеси с частотой 2 [2; 4] раза. Введение тромбоконцентрата потребовалось в 3 случаях.

В антигипертензивной терапии нуждались 69,8% пациентов. Коррекция АГ в 62,8% случаев проводилась блокаторами кальциевых каналов, причем в ряде случаев применялась комбинированная терапия в виде сочетания блокаторов кальциевых каналов с бета-адреноблокаторами (18,6%) и альфа-блокаторами (7,0%). В связи с нестабильностью гемодинамики в 2 случаях потребовалась инотропная поддержка (допамин).

Вследствие развития острого респираторного дистресс-синдрома в вентиляционной респираторной поддержке нуждалось 20,9% пациентов с Me продолжительности 3 [2; 6] сут.

Диализ-зависимое ОПП имело место у 55,8% пациентов. В 33,3% использовался интермиттирующий гемодиализ (ГД), в 16,7% – перитонеальный диализ (ПД), в 20,8% случаев – продленный вено-венозный гемодиализ (ПВВГД). Смена модальности диализа из-за тяжести течения, технических трудностей в ходе лечения потребовалась в 7 (29,2%) случаях. Длительность диализной поддержки у половины пациентов составила 25 [8; 76] сут. с продолжительностью ≥ 10 сут. у 70,8% детей.

Антиагрегантная терапия проводилась у 39,5% пациентов. При гиперкоагуляции в

остром периоде аГУС в 60,5% случаев назначалась антикоагулянтная терапия с применением низкомолекулярных гепаринов. Продолжительность лечения антикоагулянтами определялась активностью маркеров внутрисосудистой гиперкоагуляции (D-димер).

Плазмотерапия применялась в 90,7% случаев: в виде трансфузий СЗП у 84,6% пациентов, ПО – у 53,8%. Комбинированная плазмотерапия проводилась у 71,4% детей. Ме кратности количества трансфузий СЗП составила 8 [4; 13,5], ПО – 3 [2; 5].

Иммуносупрессивная терапия с применением преднизолона использовалась у 46,5% пациентов, в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном – у 25,6%. В 3 случаях при СФН-Ат-аГУС удалось добиться ремиссии на фоне применения плазмотерапии в сочетании с глюкокортикостероидами. Положительный эффект от ритуксимаба был достигнут еще в 2 наблюдениях.

Комплемент-блокирующая терапия (экулизумаб) применялась в 88,4% случаях. В первые 2 недели от дебюта СФН-Ат-аГУС лечение было инициировано у 13,2% пациентов, на 3–4-й неделе – у 21% случаев и >4 недель антикомплемментарная терапия проводилась 65,8% пациентам. Перед началом лечения экулизумабом 15 (39,5%) пациентов нуждались в ЗПТ. В первые 2 недели терапии в диализе перестали нуждаться 46,7% (n=7) детей. Более поздние сроки улучшения функции почек зарегистрированы в 4 случаях – на 119-е, 125-е, 220-е и 815-е сутки с момента старта комплемент-блокирующей терапии. Длительное применение экулизумаба в ряде случаев было обусловлено риском продолжающейся активации альтернативного пути комплемента из-за персистенции АТ к фактору Н, в т.ч. и при сочетании делеции *CFHR1/CFHR3* с мутациями других генов комплемента.

После отмены экулизумаба поддерживающая терапия проводилась ММФ у 23,3% детей. В исследовании только в единичных случаях удавалось достигнуть нормализации уровня АТ к фактору Н, однако при динамическом наблюдении после отмены ММФ в последующем отмечался рост уровня АТ к фактору Н при отсутствии признаков рецидива ТМА.

В одном наблюдении из-за развития терминальной стадии ХБП у пациента с кортикальным некрозом в дебюте заболевания была проведена аллотрансплантация почки от родственного донора (бабушка). Перед проведением трансплантации уровень АТ к фактору Н не исследовался. С целью предотвращения рецидива заболевания выполнение трансплантации почки проводилось на фоне профилактического применения экулизумаба до и после пересадки почки. В день трансплантации (день 0) не менее чем за 1 ч до реперфузии донорского органа была выполнена инфузия биоаналога экулизу-

маба. Доза препарата определялась массой тела реципиента. Последующие введения биоаналога экулизумаба осуществляли через 24 ч (день 1), на 8-е и 22-е сутки, а далее 1 раз в 2 нед. В настоящее время функция почечного трансплантата удовлетворительная.

Функция почек полностью восстановилась у 39,5% (n=17) пациентов, ХБП С1–С2 развилась у 44,2% (n=19), ХБП С3–С5 – у 16,3% (n=7). Риск развития ХБП увеличивался: при развитии анурической ОПП в 2,1 раз (95% ДИ 1,0–4,2), ЗПТ продолжительностью ≥4 нед. – в 4,1 раз (95% ДИ 1,2–4,7), тромбоцитопении >14 сут. – в 1,9 раз (95% ДИ 0,6–5,9), инициации экулизумаба через >4 нед. – в 2,6 раз (95% ДИ 1,1–6,0) и рецидивах в анамнезе – в 7,5 раз (95% ДИ 1,4–39,1).

Неврологический дефицит в конечной точке наблюдения определялся у 2 (4,6%) пациентов в виде эпилепсии и гемипареза. В 65,1% случаев регистрировалась АГ, ГКМП – в 25,6%, ДКМП – в 16,3%, частичная атрофия зрительного нерва имела место у одного (2,3%) пациента. Летальный исход развился в одном (2,3%) случае.

Нежелательных явлений в ходе исследования не было зарегистрировано.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Таким образом, в процессе проведенного исследования установлено:

1. Среди пациентов с аГУС частота встречаемости СФН-Ат-аГУС составляет 20,6%;
2. В 76,7% случаев антительная форма аГУС ассоциирована с триггерами различной этиологии: ОКИ (44,2%), ОРЗ (11,6%), герпетическая инфекция (7%), вакцинация (4,7%) и др.;
3. СФН-Ат-аГУС одинаково встречается как у мальчиков, так и у девочек;
4. У 88,4% детей заболевание дебютирует в возрасте ≥4 лет (Ме 7 [4,8; 9,3] лет);
5. Острый период характеризуется развитием триады ТМА у всех пациентов с дисфункцией ≥2 систем у 83,7%;
6. Для 44,2% пациентов характерно развитие неолигурической ОПП, поражение сердца – у 65,1%, ЦНС – у 55,8%, ЖКТ – у 51,2%, легких – у 23,3%, органа зрения – у 16,3%.
7. В 11,6% случаев ремиссия СФН-Ат-аГУС достигнута на фоне применения плазмотерапии и иммуносупрессантов, в 88,4% – при лечении экулизумабом;
8. До применения комплемент-блокирующей терапии рецидивирующий характер заболевания имели 34,9% пациентов;
9. Исход заболевания характеризуется развитием АГ (65,1%), ХБП (60,5%), ГКМП (25,6%) и ДКМП (16,3%).

Обсуждение основного результата исследования

Среди всех пациентов с аГУС в Российской Федерации в 20,6% диагностируется АТ-опос-

редованная форма заболевания, что не отличается от данных глобального регистра аГУС, по данным которого заболеваемость у детей достигает 24% [19]. Известно, что СФН-Ат-аГУС в основном реализуется в возрасте от 5 до 12 лет с пиком в 8 лет [4, 13], в то время как в нашем исследовании у преимущественного большинства пациентов (88,4%) заболевание дебютировало в возрасте от 4 лет и старше.

По данным различных исследователей, частота выявления триггеров развития СФН-Ат-аГУС составляет от 26,8% [20] до 89% [10]. Ряд из них в продроме указывают на встречаемость ОРЗ и/или гриппоподобного синдрома – до 25–42% [13, 21], другие – на преобладание желудочно-кишечных расстройств – до 43–87% [3, 4]. При этом диарейный продром встречался в 6,7–53,1% случаев [4, 10]. В нашем исследовании пусковые факторы СФН-Ат-аГУС определялись в $\frac{2}{3}$ случаев (76,7%). При этом основным комплемент-активирующим состоянием явилась ОКИ (44,2%), на долю ОРЗ пришлось 11,6%, герпетической инфекции – 7%. Заболевание развивалось у 72,8% пациентов в первые 2–7 сут. после воздействия триггерного события, однако диагноз устанавливался в основном на 15-е и более суток. Трудности диагностики СФН-Ат-аГУС были связаны как с симптомами дисфункции ЖКТ, что в первую очередь характерно для СТЕС-ГУС, а также с отсрочкой получения результата исследования уровня АТ к фактору Н в ряде случаев.

По данным С. Skerka и соавт. (2021), у детей в дебюте СФН-Ат-аГУС чаще всего отмечались бледность кожного покрова, вялость, отказ от еды, рвота и сонливость [22]. О преобладании желудочно-кишечных расстройств при антигеловой форме аГУС в виде рвоты и/или болей в животе сообщается у 43–87% пациентов [4, 13]. Согласно нашим данным, вялость отмечалась у 69,8% пациентов, бледность кожи и слизистых оболочек – у 62,8%, снижение аппетита/отказ от еды – у 32,6%, рвота – у 55,8%, абдоминальный болевой синдром – у 34,9%, диарея – у 39,6%, в т.ч. сопровождающаяся гемоколитом – в 14% наблюдений. Также острый период болезни характеризовался развитием геморрагического синдрома (69,8%), иктеричностью кожи и слизистых оболочек (65,1%), дисфункцией ≥ 2 систем (83,7%).

В дебюте СФН-Ат-аГУС все дети имели развернутую картину ТМА в виде МАГА, тромбоцитопении и ОПП. По данным, доступным в литературе, ОПП при СФН-Ат-аГУС в 28–78% случаев протекало с олигоанурией, 47–77% пациентов нуждались в диализной поддержке, при этом АГ диагностировалась у 33,3–93,3% [4, 10, 13, 14, 20]. В нашем исследовании неолигурическое ОПП регистрировалось в 44,2% случаев, макрогематурия – в 47,6%, в ЗПТ нуждались 55,8% детей. Развитие АГ имело место у 69,8% пациентов.

Потребление СЗ чаще выявлялось в нашем исследовании (77,8%) по сравнению с литературными данными (6,7–62%) [4, 10, 13, 19].

Частота экстраренальных проявлений СФН-Ат-аГУС в литературе описывается у 13,4–50% детей, среди которых в 12,5–50% случаев развивается токсический гепатит с повышением трансаминаз, в 6,7–31% – судороги и другие расстройства со стороны ЦНС и у 6,7–22% – панкреатит [4, 10, 13, 20]. В нашем исследовании наиболее часто выявлялось поражение сердечно-сосудистой системы (65,1%), ЦНС (55,8%), ЖКТ (51,2%). Реже диагностировалось поражение легких (23,3%), органа зрения (16,3%). Среди экстраренальных симптомов преобладали цефалгии, судороги, острое нарушение мозгового кровообращения, повышение печеночных трансаминаз.

Патогенетическое лечение СФН-Ат-аГУС до настоящего времени не стандартизировано. Целью терапии является достижение в короткие сроки индукции ремиссии с длительным ее поддержанием. Терапией первой линии при СФН-Ат-аГУС считается сочетание плазмотерапии (ПФ/ПО) с иммуносупрессией, направленной на снижение образования АТ к фактору Н и риска рецидивирования заболевания [1, 4, 10, 19]. Однако до настоящего времени нет единого мнения не только об оптимальной схеме лечения, но и наиболее эффективных иммунодепрессантах для лечения СФН-Ат-аГУС. Использование ПФ/ПО в качестве первой линии лечения СФН-Ат-аГУС рекомендует американское общество афереза [23]. В случаях невозможности применения ПФ/ПО рекомендуется проведение трансфузий СЗП, в которой содержится достаточное количество СФН для преодоления блокирующего эффекта анти-СФН АТ. Однако при этом титр АТ к фактору Н не изменяется [3, 13, 24]. Также может применяться в качестве терапии первой линии экулизумаб при СФН-Ат-аГУС с длительностью до 6–12 мес. с последующей отменой и переводом на иммуносупрессивную терапию (ММФ) под ежеквартальным контролем уровня анти-СФН-АТ в течение 12–24 мес. [5, 10, 14].

В нашем исследовании плазмотерапия применялась в 90,7% случаев (трансфузии СЗП у 84,6% пациентов, ПО – у 53,8%). Следует отметить, что комбинированная плазмотерапия проводилась у 71,4% пациентов. При ПО осуществляется дотация полноценных белков комплемента (СФН, СFI, С3), естественных антикоагулянтов и фибринолитиков, удаление триггеров эндотелиальной дисфункции и циркулирующих аутоАТ к фактору Н. Последнее приводит к нормализации/улучшению регуляторной функции фактора Н, и, соответственно, к стабилизации альтернативного пути комплемента [10, 13]. При СФН-Ат-аГУС рекомендуют проведение ежедневных ПО с заменой 1,5 объема плазмы (60 мл/кг) не менее 5 дней, пока в

течение 2 суток уровень тромбоцитов не превысит $100 \times 10^9/\text{л}$ и снизится выраженность шизоцитоза ($<2\%$). Далее плазмотерапия проводится по протоколу: ПО № 6 через день, затем ПО № 6×2 раза/нед с заменой 1,0 объема плазмы (40 мл/кг) [14]. В нашем исследовании ПО в половине случаев проводились с меньшей частотой – Ме 3 [2; 5], а кратность трансфузий СЗП составила Ме 8 [4; 14].

Применение иммунодепрессантов снижает риск образования АТ к фактору Н после завершения ПО [14]. Установлено, что преднизолон, циклофосфамид, метотрексат, ММФ и азатиоприн снижают на 60% количество В-1а-лимфоцитов [25]. Кроме того, из всех иммунодепрессантов при использовании циклофосфамида отмечаются более стойкое снижение уровня АТ к фактору Н и поддержание длительной ремиссии заболевания [10, 14, 24]. Ритуксимаб по характеру своего воздействия на субпопуляции В-клеток также эффективен в снижении титров АТ к фактору Н, но в ряде случаев они со временем могут восстанавливаться и способствовать рецидиву CFH-Ат-аГУС.

Согласно данным М. Puraswani и соавт. (2019), терапия ПО в сочетании с иммуносупрессией ассоциировалась с улучшением отдаленных исходов на 63%, а поддерживающая терапия со снижением риска рецидивов – на 89% [10]. В нашем исследовании иммуносупрессивную терапию проводили с применением преднизолона у 46,5% пациентов, в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном – в 25,6% наблюдений. В 3 случаях при CFH-Ат-аГУС удалось добиться ремиссии на фоне комбинированного применения глюкокортикостероидов, а положительный эффект от ритуксимаба был достигнут в 2 наблюдениях.

Терапевтический подход к аГУС был радикально усовершенствован с открытием и внедрением в клиническую практику экулизумаба – гуманизированного моноклонального АТ с аффинностью к С5-фракции комплемента, блокирующего образование мембраноатакующего комплекса, тем самым устраняя его патогенное действие из-за прекращения опосредованного комплементом повреждения клеток [14, 24]. В РФ антикомплементарная терапия стала доступной с июня 2012 г. До марта 2019 г. антикомплементарная терапия проводилась оригинальным препаратом экулизумаба – «Солирисом®» («Alexion Pharma»), с апреля 2019 г. по настоящее время – биоаналогом оригинального препарата экулизумаба – «Элизарией» (АО «Генериум», Россия). Терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату и комплементблокирующее действие подтверждены в клинических исследованиях у пациентов с аГУС и пароксизмальной ночной гемоглобинурией, включая безрецидивный переход с оригинального препарата на биоаналог [26–32].

Терапию экулизумабом как первую линию при CFH-Ат-аГУС рассматривают при тяжелом

течении заболевания с экстраренальными проявлениями, в качестве альтернативного лечения при рефрактерности плазмотерапии и иммунодепрессивной терапии, невозможности проведения ПО, при противопоказаниях к применению иммуносупрессантов, а также при ассоциации CFH-Ат-аГУС с мутациями генов комплемента [4, 10, 12, 33, 34]. В нашем исследовании проведение у преобладающего числа пациентов терапии экулизумабом объяснялось тяжелым течением заболевания с развитием жизнеугрожающих состояний, а также отсутствием технической возможности исследования уровня АТ к фактору Н в ряде случаев. При этом в дебюте ТМА образцы сыворотки крови замораживали и только через отсроченный промежуток времени у ряда пациентов удалось получить информацию об уровне АТ к фактору Н.

Антикомплементарная терапия (экулизумаб), направленная на купирование ТМА, но не влияющая на выработку АТ к фактору Н, использовалась в 88,4% наблюдений. Перед началом лечения экулизумабом 15 (39,5%) пациентов нуждались в ЗПТ. В первые 2 недели перестали нуждаться в диализной поддержке 46,7% детей, а в более поздние сроки (119–815 сут.) функция почек улучшилась в 4 случаях. Длительное применение экулизумаба в ряде случаев было обусловлено риском продолжающейся активации альтернативного пути комплемента из-за персистенции АТ к фактору Н, в т.ч. и при сочетании делеции *CFHR1/CFHR3* с мутациями других генов комплемента.

Установлено, что повышенный их титр в течение первых 12–24 месяцев связан с повышенным риском рецидива [35], поэтому может потребоваться иммуносупрессия. По данным литературы, известно, что поддерживающая иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами/азатиоприном/ММФ уменьшает однолетний риск рецидива CFH-Ат-аГУС с 21% до 8% [33, 34]. После отмены экулизумаба поддерживающая терапия в нашем исследовании проводилась ММФ у 23,3% детей продолжительно в 24 мес.

Известно, что рецидивы CFH-Ат-аГУС также возникают после интеркуррентных заболеваний в первые 2 года после дебюта с частотой до 27–58%. Рецидивирующий характер болезни в нашем исследовании выявлен у 34,9% пациентов. М. Puraswani и соавт. (2022) рассчитали высокую вероятность развития рецидива CFH-Ат-аГУС при уровне АТ к фактору Н ≥ 1330 Ед/мл и свободного фактора Н ≤ 440 мг/л. Однако большинство исследователей склоняются к отсутствию корреляции между уровнем АТ и клиническими проявлениями заболевания. Это объясняется индивидуальными различиями между пациентами в отношении точного эпитопа, изотипа и аффинности аутоАТ. Тем не менее динамика изменения титров АТ у отдельных пациентов является информативной и полезной при наблюдении и принятии решений о тера-

певтической тактике, но в то же время уровень АТ к фактору Н может спонтанно снижаться со временем, и они могут исчезать без специфической терапии [10].

Отмена иммуносупрессивной терапии возможна при нормализации уровня АТ к фактору Н или их отсутствии. В нашем исследовании только в единичных наблюдениях удавалось достигнуть нормализации их уровня, однако в динамике после отмены ММФ в последующем отмечался рост уровня АТ к фактору Н при отсутствии признаков ТМА. Известно, что сохранение высоких уровней АТ во время ремиссии через 6 мес. после дебюта СФН-Ат-аГУС сопряжено с увеличением риска рецидива заболевания в 6,3 раза, поэтому требуется регулярное мониторингирование уровня АТ к фактору Н [10, 14]. В нашем наблюдении, несмотря на персистенцию АТ к фактору Н, ни в одном случае завершения лечения иммуносупрессантами не было зарегистрировано развитие рецидива СФН-Ат-аГУС.

Исходы, описанные у пациентов с СФН-Ат-аГУС различаются по данным исследователей. Так, по данным М.А. Dragon-Durey и соавт. (2010), у пациентов со средним сроком наблюдения 39 мес. (n=44) летальный исход наступил в 9%, рецидивирующий характер заболевания имели 58% пациентов, ХБП развилась у 39%, причем тХБП – в 27% случаев, в 9% наблюдений диагностированы внепочечные осложнения (у 3 – сердечная недостаточность, у одного – сахарный диабет) и в 25% не выявлялось никаких последствий [36]. По данным А. Sinha и соавт. (2014), среди 138 пациентов со средним периодом наблюдения 14,5 мес., 105 получали лечение ПО и 87 – иммуносупрессивную терапию (49 пациентам проводилась комбинированная терапия с применением преднизолона с инфузиями циклофосфамида, 18 – получили ритуксимаб). При оценке исходов 14% пациентов умерли, у 7% развилась ХБП С1–С4 и у 24% – тХБП, в 42% наблюдений сохранялись АГ/протеинурия/гематурия при нормальной рСКФ и в 9% случаях пациенты имели нормальные анализы мочи и значения рСКФ [5]. V. Brocklebank и соавт. (2017) описали, что у 35% (6/17) детей развилась тХБП (2 получали поддерживающую терапию, а 4 – ПФ), а у 65% (11/17) – функция почек восстановилась, в т.ч. у 6 пациентов на фоне антикомплемментарной терапии. Из 5 детей, получивших трансплантацию почки, которым не проводилась профилактическое применение экулизумаба, в одном случае, где была обнаружена значимая генетический вариант *CFI*, развился рецидив [4]. По данным М. Puraswani и соавт. (2019), риск развития неблагоприятных исходов ассоциирован с высоким титром АТ к фактору Н в дебюте СФН-Ат-аГУС – превышающим в ≥ 53 раз (≥ 8000 АУ/мл) верхнюю границу нормы (ОР (95% ДИ) 2,23 (1,11–4,48), $p=0,024$), ≥ 14 суток от начала заболевания до проведения ПО (ОР (95% ДИ)

2,09 (0,93–4,69), $p=0,071$) и курс ПО <14 дней (ОР (95% ДИ) 2,60 (1,19–5,67), $p=0,017$) [10]. J. Hofer и соавт. (2021) показали, что у 14/19 детей (74%), получивших ПФ и стероиды, отмечались рецидивы. У всех пациентов 1-й рецидив возник в течение 6 мес. после установления диагноза. Из 13 пациентов, нуждавшихся в ЗПТ, 5 (26%) оставались диализ-зависимыми через один и два года наблюдения. Через 5 лет среди этих 5 пациентов двоим проведена трансплантация почки, двое остались на диализе, а один ребенок перестал нуждаться в ЗПТ после инициации терапии экулизумабом [37].

Прогрессирование заболевания до тХБП происходит в 20–35% случаев, летальность составляет до 14% [12, 38, 39]. В нашем исследовании функция почек полностью восстановилась у 39,5% (n=17) пациентов, ХБП С1–С2 развилась у 44,2% (n=19), ХБП С3–С5 – у 16,3% (С3 – у 5, С4 – у 1 и С5 – у 1). Развитие ХБП объяснялось несколькими причинами – рецидивирующим характером течения заболевания, поздним стартом терапии экулизумабом/плазмотерапии с иммуносупрессией из-за отсутствия информации об уровне АТ в дебюте СФН-Ат-аГУС. АГ регистрировалась в 65,1% случаев, ГКМП – в 25,6%, ДКМП – в 16,3%. Летальный исход развился у одного (2,3%) пациента.

Полученные данные свидетельствуют о том, что СФН-Ат-аГУС – тяжелое рецидивирующее заболевание с высоким риском развития в остром периоде жизнеугрожающих состояний и прогрессирующего снижения функции почек в последующем – вплоть до тХБП.

Ограничением исследования следует признать небольшой размер выборки и одноцентровой характер исследования.

Заключение

аГУС, ассоциированный с АТ к фактору Н, – приобретенная форма первичной ТМА, являющаяся мультисистемным заболеванием с высоким риском рецидивирования, на долю которого приходится 20,3% всех случаев аГУС в РФ. Инфекционные события в продроме – частый триггер заболевания. Антительная форма аГУС в большинстве случаев протекает с внепочечными проявлениями с поражением сердца (65,1%), ЦНС (55,8%) и ЖКТ (51,2%). Исход болезни определяется своевременной диагностикой и сроками инициации патогенетической терапии заболевания. Применение экулизумаба в качестве первой линии показано пациентам, развившим жизнеугрожающие внепочечные проявления, имеющим мутации генов комплемента, а также при непереносимости и рефрактерности к плазмотерапии и иммуносупрессивной терапии. Антикомплемментарная терапия в долгосрочном периоде может улучшить прогноз почечной выживаемости. Пациенты, достигшие ремиссии заболевания на фоне патогенетиче-

ской терапии, могут сохранять повышенный уровень АТ к фактору Н, что требует проведения проспективных исследований для выработки персонализированного подхода при ведении пациентов с целью профилактики рецидивов и внепочечных осложнений, а также определения продолжительности иммуносупрессивной/антикомплементарной терапии и сроков, когда от нее можно безопасно отказаться.

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 № 22-15-00409, <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». 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.

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

Financing: the research was carried out with the financial support from the Russian Science Foundation, Grant No. 22-15-0409, <https://rscf.ru/project/22-15-00409/>.

Conflict of Interest: Kh.M. Emirova and A.L. Muzurov have participated in educational events for physicians as lecturers with the financial support from the GENERIUM, JSC, Pharmaceutical Company (Moscow, Russia). D.A. Kudlay is employed by the GENERIUM, JSC, Pharmaceutical Company (Moscow, Russia). All of the remaining coauthors of the Article confirm that they have no Conflict of Interest to declare.

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

Emirova Kh.M.  0000-0002-7523-5889
 Pankratenko T.E.  0000-0002-1791-7486
 Vakhitov V.K.  0009-0000-0946-7879
 Orlova O.M.  0000-0001-5217-3753
 Chernysheva O.O.  0000-0003-4712-1240
 Muzurov A.L.  0000-0003-4131-9440
 Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467
 Zaitseva O.V.  0000-0003-3426-3426
 Mstislavskaya S.A.  0000-0002-1912-7445
 Abaseeva T.Y.  0000-0002-7175-5633
 Generalova G.A.  0000-0002-0184-4163
 Shatalov P.A.  0000-0001-5374-8547
 Avdonin P.V.  0000-0002-4138-1589
 Avdonin P.P.  0000-0002-7701-772X

Список литературы

1. Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJH. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2022 Nov 12; 400 (10364): 1722–1740. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01202-8. PMID: 36272423.
2. Байко С.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей: практические аспекты дифференциальной диагностики и лечение. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (4): 64–73. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-4-64-73.
3. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005; 16: 555–563. DOI: 10.1681/ASN.2004050380.
4. 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. DOI: 10.1016/j.kint.2017.04.028.
5. Sinha A, Gulati A, Saini S, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int*. 2014; 85: 1151–1160. DOI: 10.1038/ki.2013.37.3.
6. Zipfel PF, Wiech T, Stea ED, Skerka C. CFHR gene variations provide insights in the pathogenesis of the kidney diseases atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020; 31 (2): 241–256. DOI: 10.1681/ASN.2019050515.
7. Kumar M, Mandal P, De R, et al. Atypical HUS caused by anti-complement factor H antibody: a hematologist's perspective. *Blood Res*. 2015; 50 (1): 63–65. DOI: 10.5045/br.2015.50.1.63.
8. Govindarajan S, Ramchandran R, Rawat A, et al. Pericardial effusion in anti-complement factor H antibody-associated atypical hemolytic uremic syndrome: two case reports. *CEN Case Rep*. 2021 May; 10 (2): 255–260. DOI: 10.1007/s13730-020-00555-w. PMID: 33386505. PMCID: PMC8019403.
9. Dixon BP, Gruppo RA. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr. Clin. North Am*. [Internet]. 2018; 65 (3): 509–525. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.02.003>.
10. Puraswani M, Khandelwal P, Saini H, et al. Clinical and immunological profile of anti-factor h antibody associated atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide database. *Front. Immunol*. 2019; 10: 1282. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01282.
11. 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>.
12. Байко С.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей, ассоциированный с антителами к фактору Н: клинические проявления, диагностика и лечение. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023; 102 (6): 88–104. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-88-104.
13. Hofer J, Giner T, Józsi M. Complement factor H-antibody-associated hemolytic uremic syndrome: pathogenesis, clinical presentation, and treatment. *Semin. Thromb. Hemost*. 2014 Jun; 40 (4): 431–443. DOI: 10.1055/s-0034-1375297. PMID: 24799303.
14. Raina R, Mangat G, Hong G, et al. Anti-factor H antibody and its role in atypical hemolytic uremic syndrome. *Front. Immunol*. 2022; 13: 931210. DOI: 10.3389/fimmu.2022.931210.
15. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009; 20 (3): 629–637. DOI: 10.1681/ASN.2008030287.
16. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007 May; 71 (10): 1028–1035. DOI: 10.1038/sj.ki.5002231. PMID: 17396113.
17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 Aug; 114 (2) (Suppl. 4th Report): 555–576. PMID: 15286277.
18. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 7–35. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126.
19. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int*. 2018; 94: 408–418. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.029.

20. Lee JM, Park YS, Lee JH, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: Korean pediatric series. *Pediatr. Int.* 2015; 57: 431–438. DOI: 10.1111/ped.12549.
21. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: the earlier diagnosed and treated, the better. *Kidney Int.* 2014 May; 85 (5): 1019–1022. DOI: 10.1038/ki.2013.447. PMID: 24786877.
22. Skerka C, Pradel G, Halder LD, et al. Factor H-related protein 1: a complement regulatory protein and guardian of necrotic-type surfaces. *Br. J. Pharmacol.* 2021; 178 (14): 2823–2831. DOI: 10.1111/bph.15290.
23. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqi N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J. Clin. Apher.* 2019; 34 (3): 171–354. DOI: 10.1002/jca.21705.
24. Lorentz F, Nayak A. Deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody positive hemolytic uremic syndrome: treatment rationale, outcomes, and monitoring. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36 (6): 1365–375. DOI: 10.1007/s00467-020-04652-x.
25. Salinas-Carmona MC, Perez LI, Galan K, Vazquez AV. Immunosuppressive drugs have different effect on B lymphocyte subsets and IgM antibody production in immunized BALB/c mice. *Autoimmunity.* 2009; 42: 537–544. DOI: 10.1080/08916930903019119.
26. 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): 5–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000649.
27. 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. https://www.generium.ru/upload/preparations/elizariya/1_Lavrishcheva-IV-et-al.-aHUS-case-report_UNOAJ-08-00272.pdf.
28. 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.
29. Эмирова Х.М., Лупан И.Н., Пищальников А.Ю. и др. 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.
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. DOI: 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 (11): 2689–2698. DOI: 10.1007/s00277-021-04624-7.
32. 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.
33. Matrat L, Bacchetta J, Ranchin B, et al. Pediatric atypical hemolytic-uremic syndrome due to auto-antibodies against factor H: is there an interest to combine eculizumab and mycophenolate mofetil? *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36: 1647–1650. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05025-8>.
34. Kise T, Fukuyama S, Uehara M. Successful Treatment of Anti-Factor H Antibody-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Indian J. Nephrol.* 2020 Jan-Feb; 30 (1): 35–38. DOI: 10.4103/ijn.IJN 336 1.
35. Durey MA, Sinha A, Togarsimalemath SK, Bagga A. Anti-complement-factor H-associated glomerulopathies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; 12 (9): 563–578. DOI: 10.1038/nrneph.2016.99.
36. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (12): 2180–2187. DOI: 10.1681/ASN.2010030315.
37. Hofer J, Riedl Khursigara M, Perl M, et al. Early relapse rate determines further relapse risk: results of a 5-year follow-up study on pediatric CFH-Ab HUS. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36 (4): 917–925. DOI: 10.1007/s00467-020-04751-9.
38. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. French Society of Pediatric Nephrology. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2392–2400. DOI: 10.1681/ASN.2006080811.
39. Bagga A, Khandelwal P, Mishra K, et al.; Indian Society of Pediatric Nephrology. Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines. *Pediatr. Nephrol.* 2019 Aug; 34 (8): 1465–1482. DOI: 10.1007/s00467-019-04233-7. PMID: 30989342.