

Успешный опыт шестилетней терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка Экулизумабом

Х.М. Эмирова^{1,2}, Е.М. Толстова¹, А.Л. Музуров^{2,3}, О.М. Орлова^{1,2}, И.Н. Лупан^{4,5}, А.М. Волянский⁶, Т.Ю. Абасеева², Т.Е. Панкратенко², Г.А. Генералова², Е.С. Столяревич¹, Е.Б. Ольхова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет" Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² ГБУЗ "Детская городская клиническая больница св. Владимира" ДЗМ, 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая 1/3

³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ ФГБОУ ВО Южно-уральский государственный медицинский университет МЗ России, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

⁵ МАУЗ Детская городская клиническая больница №1, 454071 Челябинск, ул. Горького, д. 28

⁶ ГБУЗ Челябинская областная детская клиническая больница, 454076, Челябинск, ул. Блюхера 42-А

Successful experience of six-year treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome in a child with Eculizumab

Kh.M. Emirova¹, E.M. Tolstova¹, A.L. Muzurov^{2,3}, O.M. Orlova^{1,2}, I.N. Lupan^{4,5}, A.M. Volyansky⁶, T.Y. Abaseeva², T.E. Pankratenko², G.A. Generalova², E.S. Stolyarevich¹, E.B. Olkhova^{1,2}

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow 127473, Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir, 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya Str., Moscow, 107014, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Str., bld. 1, Moscow 125993, Russian Federation

⁴ South Ural State Medical University, 64 Vorovskogo Str., 454092 Ural Federal District, Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, Russian Federation

⁵ Children's City Clinical Hospital № 1, 28 Gorkogo Str., 454071 Chelyabinsk, Russian Federation

⁶ Chelyabinsk Regional Children's Hospital, 42-A Blucher Str., 454076 Chelyabinsk, Russian Federation

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, плазмотерапия, мутация CFH, экулизумаб

Резюме

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкая патология, ассоциированная с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента, при которой нарушается антикомплементарная защита эндотелия с развитием системной комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии. Неблагоприятный прогноз общей и почечной выживаемости при

Адрес для переписки: Эмирова Хадизжа Маратовна
e-mail: kh.emirova@outlook.com

Corresponding author: Dr. Khadizha Emirova
e-mail: kh.emirova@outlook.com

аГУС без использования комплемент-блокирующих антител (*Экулизумаб*) очевиден. В этой статье представлено клиническое наблюдение пациентки с аГУС, манифестировавшим в возрасте 1 года 6 месяцев на 4 сутки после ревакцинации аттенуированной оральной вакциной против полиомиелита. Начало болезни характеризовалось развитием микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении, острого почечного повреждения. При генетическом исследовании был идентифицирован гетерозиготный генотип фактора H (с.3653G>A (p.Cys1218Tyr)) и 2 гетерозиготных генетических варианта (полиморфизмы) в том же гене (с.2016A>G; с.2808G>T). Выявлена мультигенная тромбофилия, представленная гомо- и гетерозиготными генотипами нескольких генов (PAI: 4G/4G; MTHFR: 677 C/T; MTRR: 66 A/G; MTR: 2756 A/G; FGB: -455 G/A; ITGA2: 807 T/T). Несмотря на достижение гематологической ремиссии тромботической микроангиопатии на фоне плазматерапии, функция почек не восстановилась. Тяжесть состояния была обусловлена диализ-потребной почечной недостаточностью (анурия), тяжелой артериальной гипертензией, развитием дилатационной кардиомиопатии с признаками недостаточности кровообращения (снижение фракции выброса до 42%). При нефробиопсии выявлен смешанный (гломерулярный и сосудистый) тип поражения, характерный для тромботической микроангиопатии, с вовлечением интерстиция и канальцев. Отсроченное начало терапии *Экулизумабом* позволило прекратить диализ, проводившийся более 10 месяцев, что до настоящего времени остается самым продолжительным периодом, после которого пациент с аГУС перестал нуждаться в заместительной почечной терапии. Лечение *Экулизумабом* при уже имеющемся хроническом повреждении почек обеспечило существенное улучшение их функции, поддержание стойкой ремиссии и повышение качества жизни пациентки с аГУС. Раннее начало терапии *Экулизумабом* у данной пациентки могли бы предотвратить необратимый склероз почек. В связи с подтвержденной генетической мутацией CFH девочка нуждается в пожизненной терапии *Экулизумабом*, отмена которого может спровоцировать рецидив аГУС, что сопряжено с риском жизнеугрожающих осложнений.

Abstract

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an ultra-rare disease associated with uncontrolled activation of an alternative pathway of complement. Anti-complementary protection of the endothelium is disturbed by the development of systemic complement-mediated thrombotic microangiopathy. The unfavorable prognosis of overall and renal survival with aHUS without using complement-blocking antibodies (*Eculizumab*) is obvious. Here we present a clinical case of a patient with aHUS manifested at the age of 18 months (on the 4th day after revaccination with an attenuated oral polio vaccine). The onset of the disease was characterized by the development of microangiopathic hemolysis, thrombocytopenia and acute renal damage. A genetic study identified the heterozygous genotype of factor H (c.3653G>A (p.Cys1218Tyr)) and 2 heterozygous genetic variants (polymorphisms) in the same gene (c.2016A>G; c.2808G>T). Multigenic thrombophilia was also detected. It was represented by homo- and heterozygous genotypes of several genes (PAI: 4G/4G; MTHFR: 677 C/T; MTRR: 66 A/G; MTR: 2756 A/G; FGB: 455 G/A; ITGA2: 807 T/T). Despite the achievement of hematological remission of thrombotic microangiopathy on the background of plasma therapy, kidney function has not recovered. The severity of the condition was caused by dialysis-related renal failure (anuria), severe hypertension, and development of dilated cardiomyopathy with signs of congestive heart failure (reduction in ejection fraction to 42%). Renal biopsy revealed a mixed (glomerular and vascular) type of lesion specific for thrombotic microangiopathy involving interstitial tissue and tubules. The delayed initiation of therapy with *Eculizumab* allowed us to stop dialysis for more than 10 months. Up to date, this is the longest period after which a patient with aHUS did not require a renal replacement therapy. The treatment with *Eculizumab*, with the already existing chronic kidney damage, provided a significant improvement in their function, maintaining stable remission and improving the quality of life of the patient with aHUS. Early initiation of *Eculizumab* therapy in this patient could have prevented irreversible renal sclerosis. Due to the confirmed CFH genetic mutation, the girl needs lifelong therapy with *Eculizumab*. Its cancellation can provoke aHUS relapse with the risk of life-threatening complications.

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, plasma therapy, mutation CFH, *eculizumab*

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – редкое хроническое системное заболевание, в 60-70% случаев ассоциированное с мутацией в генах белков-регуляторов альтернативного пути комплемента (АПК). В условиях гиперактивации

комплемента нарушается антикомплемментарная защита эндотелия, что приводит к развитию системной комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА) [1].

Диагностируют аГУС на основе выявления симптомокомплекса ТМА (Кумбс-негативная гемолитическая анемия, тромбоцитопения и органная дис-

функция) и исключения всех известных заболеваний и состояний, для которых она характерна. Известно, что доминирующим проявлением аГУС является поражение почек, однако 63% пациентов имеет как минимум одно экстрапочечное проявление системной ТМА [2-4]. Прогноз при аГУС неблагоприятный: высока вероятность летального исхода, у большинства пациентов вне зависимости от инициальных проявлений развивается терминальная почечная недостаточность и рецидивы болезни, а у 2/3 пациентов после трансплантации почки отмечается потеря трансплантата [5].

До последнего времени плазмотерапия рассматривалась в качестве терапии первой линии аГУС. С начала 2000-х годов был достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии аГУС и его лечении, что привело к появлению инновационных терапевтических направлений. Проведенные к настоящему времени исследования продемонстрировали высокую эффективность комплемент-блокирующего препарата *Экулизумаб* как у детей, так и у взрослых с аГУС в виде достижения гематологической ремиссии, улучшения, а в ряде случаев и восстановления функции почек [6, 7].

Приводим клиническое наблюдение, которое иллюстрирует первый в России опыт успешного применения *Экулизумаба* у ребенка с аГУС и длительной диализной терапией.

Клиническое наблюдение

Анамнез жизни: девочка (24.04.10 г.р.) от I беременности у матери 27 лет, I самостоятельных родов в срок. Вес при рождении 3020 г., рост 51 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Вакцинирована по календарю. С 3 мес. до 1 года отмечены колебания гемоглобина (Hb) от 9,9 до 11,4 г/дл, в связи с чем проводилась терапия препаратами железа. На первом году жизни перенесла 2 эпизода ОРВИ легкого течения. Обращал на себя внимание сниженный, избирательный аппетит у пациентки.

Анамнез заболевания: в возрасте 1 года 6 месяцев, через 4 дня после ревакцинации аттенуированной оральной вакциной против полиомиелита (25.10.11 г.) отмечена 3-кратная рвота без повышения температуры тела и изменения характера стула. 31.10.11 г. появились периферические отеки (век, голеней), снижение диуреза. 03.11.11 г. ребенок был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии МАУЗ ДГКБ №1 г. Челябинска, где выявлено снижение диуреза до 1 мл/кг/час, отечный синдром, повышение АД до 135/100 мм рт.ст., анемия (Hb 4,6 г/дл), тромбоцитопения ($59,4 \times 10^9/\text{л}$), гиперазотемия (мочевина 22 ммоль/л, креатинин 129 мкмоль/л), протениурия нефротического уровня (до 3,3 г/л). Диагностирован гемолитико-уремический синдром, проводились инфузии свежезамороженной плазмы (СЗП №6 из расчета

10-15 мл/кг/1 инфузию), стимуляция диуреза петлевыми диуретиками, терапия антикоагулянтами (гепарин 1000 Ед/сут), дезагрегантами. На 14-е сутки госпитализации в связи с выявленной протеинурией нефротического уровня начато лечение преднизолоном в дозе 2 мг/кг/24 ч, которое проводилось в течение 4 недель, с последующим переводом на альтернирующий режим в связи с отсутствием эффекта проводимой терапии. В течение 3 недель состояние девочки несколько улучшилось: был купирован отечный синдром, диурез увеличился до 1400-1600 мл/сут. На 26 сутки госпитализации (29.11.11 г.) диурез вновь уменьшился до 300 мл/сут, несмотря на некоторое снижение выраженности гиперазотемии (мочевина 15 ммоль/л, СКр 118 мкмоль/л) при сохраняющихся анемии (Hb 5,2-10,0 г/дл) и тромбоцитопении ($57-133 \times 10^9/\text{л}$). На 39-е сутки от момента госпитализации (12.12.11 г.) состояние ребенка резко ухудшилось: на фоне подъема АД до 180/120 мм рт.ст. отмечены появление пастозности лица и голеней, повторное снижение Hb (7,6 г/дл), нарастание азотемии (мочевина 30,6 ммоль/л, СКр 265 мкмоль/л) при нормальном количестве тромбоцитов ($184 \times 10^9/\text{л}$). В связи с ухудшением состояния и невозможностью по техническим причинам проведения плазмообменов 16.12.11 г. ребенок был переведен в Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа Детской городской клинической больницы святого Владимира г. Москвы.

При поступлении сохранялись анемия (Hb 6,4 г/дл), тромбоцитопения ($62 \times 10^9/\text{л}$), нарастали показатели азотемии (мочевина 42 ммоль/л, СКр 288 мкмоль/л), отмечено 2,5-кратное повышение уровня АДГ (792 Ед/л при N 81-234), снижение С3-фракции комплемента (79 мг/дл при N 90-207), признаки гиперкоагуляции по данным коагулограммы: протромбиновая активность по Квику 181% (N 71-105), фибриноген 3,54 г/л (N 2-4), РФМК 9,0 мг% (N до 4), Хагеман-зависимый фибринолиз 40 мин (N 5-12), Д-димер 690 нг/мл (N до 250).

На основании снижения активности ADAMTS 13 (61% при N 93-113) был отвергнут диагноз тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры, на основании отсутствия анти-СФН-антител исключена антительная природа аГУС.

С целью оценки вклада дополнительных факторов, способствовавших развитию ТМА, пациентке было проведено исследование полиморфизма генов гемостаза, выявившее гомозиготные генотипы генов ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI:4G/4G) и тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2: 807 T/T), гетерозиготные генотипы генов фибриногена (FGB:-455 G/A) и ферментов фолатного цикла (метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR: 677 C/T, метионинсинтазы-редуктазы (MTRR:66 A/G) и метионин-синтазы – MTR:2756 A/G), обуславливающие

склонность к гипергомоцистеинемии. Обнаружен повышенный уровень гомоцистеина – 27,3 мкмоль/л (N до 5 мкмоль/л).

По данным УЗИ: размеры почек немного больше возрастной нормы (правая почка 67×33 мм, левая – 70×41 мм, толщина паренхимы 15 мм с обеих сторон), паренхима с неравномерным повышением эхогенности и обеднением ренального кровотока, преимущественно в проекции кортикального слоя (V_{max} на МПА до 0,3 м/с); в просвете желчного пузыря визуализировался плотный осадок с акустической тенью, протяженностью до 14 мм.

Анамнестические данные (связь с вакцинацией, отсутствие диареи) и динамика клинико-лабораторных показателей (повторные эпизоды гемолиза, потребления тромбоцитов, сохраняющаяся диализ-зависимая почечная недостаточность, нормальный уровень антител к CFH, активность ADAMTS 13>10%) позволили установить у ребенка диагноз атипичного ГУС. Несмотря на проведение регулярных плазмообменов/инфузий СЗП, антикоагулянтной терапии, заместительную почечную терапию (сначала – продленная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ), затем – перитонеальный диализ (ПД), 28.12.11 г. на фоне присоединения ОРВИ отмечен новый рецидив аГУС в виде снижения Hb до 5,3 г/дл и тромбоцитов до 62×10⁹/л. Несмотря на небольшую продолжительность заболевания, данный эпизод был расценен как рецидив в связи со стабилизацией гематологических показателей к тому времени наблюдения (нормализация тромбоцитов, АДГ, отсутствие гемолиза) и развитием нового эпизода ТМА на фоне комплемент-активирующего состояния – ОРВИ. Хотя продолжающаяся плазматерапия (плазмообмены – ПО, №7) привела к достижению гематологической ремиссии ТМА и стабилизации состояния, у девочки сохранялись диализ-зависимая почечная недостаточность и кризовое течение артериальной гипертензии (АД 150-180/100-120 мм рт.ст.), а по данным ЭхоКГ появились признаки дилатации левого желудочка и снижение фракции выброса (48-54% при N>60).

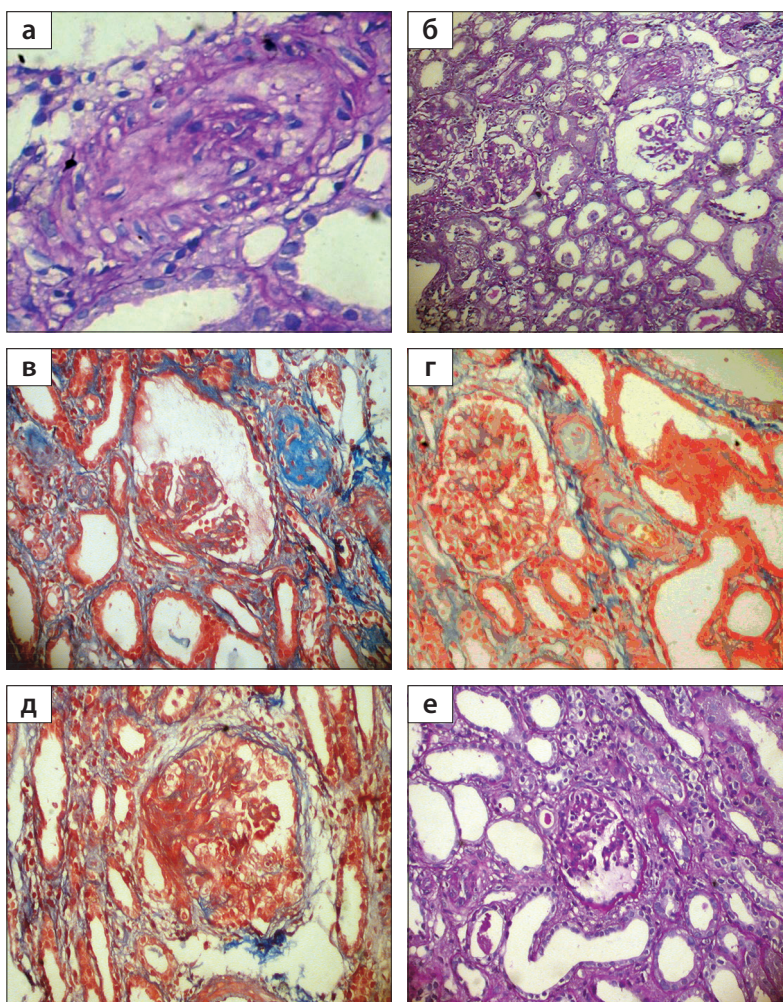


Рис. 1. Тромботическая микроангиопатия: артерия малого калибра с выраженным сужением просвета за счет расширения субэндотелиального пространства и склероза интимы (PAS-реакция, ×400) (а); клубочки с небольшим расширением мезангия и сопутствующей мезангиальной пролиферацией, в других клубочках – ишемия капиллярных петель, выраженное повреждение канальцевого эпителия с диффузной либо фокальной утратой "щеточной каймы", некрозом отдельных тубулоцитов и слущиванием эпителиальных клеток в просвет канальцев (PAS-реакция, ×100) (б); ишемия капиллярных петель клубочка, интерстициальный фиброз (окраска трихромом по Масону, ×200) (в); артериола с расширением субэндотелиального пространства (окраска трихромом по Масону, ×200) (г); капиллярные петли клубочка коллабированы, отмечается выраженная гипертрофия, пролиферация и вакуолизация эпителиальных клеток и образованием сегментарного клеточного псевдополунуния (д); капиллярные петли клубочка покрыты кубическим эпителием, выраженное повреждение канальцевого эпителия с диффузной утратой "щеточной каймы" и некрозом отдельных тубулоцитов, ведущим к расширению просвета канальцев (е).

Fig. 1. Thrombotic microangiopathy: small caliber artery with a pronounced narrowing of the lumen due to the expansion of the subendothelial space and intimal sclerosis (PAS-reaction, ×400) (a); glomeruli with little expansion of the mesangium and accompanying mesangial proliferation, in other glomeruli – ischemia of capillary loops, expressed damage tubular epithelium with diffuse or focal loss of "brush border" necrosis individual tubular epithelial cells and desquamation of epithelial cells into the lumen of the tubules (PAS-reaction ×100) (b); ischemia of capillary loops of the glomerulus, interstitial fibrosis (stained with Mason's trichrome, ×200) (v); arteriole with expansion of the subendothelial space (stained with Mason's trichrome, ×200) (r); capillary loops of the glomerulus are collapsed, pronounced hypertrophy, proliferation and vacuolization of epithelial cells and the formation of a segmental crescent (d); glomerular capillary loops covered with cubical epithelium, pronounced damage to the tubular epithelium with diffuse loss of the brush border and necrosis of individual tubular epithelial cells, leading to an enlarged tubule lumen (e).

Для решения вопроса о продолжении ПО и прогнозе аГУС 16.01.12 г. проведена биопсия почки. В одном из 32 клубочков нефробиоптата выявлен сегментарный склероз капиллярных петель в области сосудистого полюса, еще в одном – капиллярные петли коллабированы, отмечается выраженная гипертрофия, пролиферация и вакуолизация эпителиальных клеток с образованием сегментарного клеточного полулуния (псевдополулуния?). В 5 клубочках просвет капиллярных петель резко сужен за счет набухания эндотелиальных клеток, в 2 из них определяются небольшие интралюминальные тромбы.

В большинстве из оставшихся клубочков имеются признаки ишемии капиллярных петель, стенки их утолщены, сморщены, имеются двойные контуры. Некоторые клубочки уменьшены в размерах, выглядят незрелыми (капиллярные петли покрыты кубическим эпителием). Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 20% площади паренхимы. Отдельные атрофичные канальцы расширены, содержат белковые цилиндры. Неспецифическая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками в зонах склероза. Имеется одна артерия среднего калибра с небольшим локальным расширением субэндотелиального пространства. В артериолах и артериях малого калибра просвет сосудов резко сужен вплоть до полной окклюзии за счет набухания эндотелиальных клеток, инсудативных изменений, расширения субэндотелиального пространства и склероза интимы, в том числе по типу "луковой шелухи". При иммунофлюоресцентном исследовании не выявлено депозитов иммуноглобулинов классов IgG, IgA и IgM. Обнаружены отложения фибрина в интерстиции. Заключение: тромботическая микроангиопатия (рис. 1).

Проведение нефробиопсии осложнилось формированием псевдоаневризмы нижнего полюса левой почки (рис. 2).

За весь период пребывания в стационаре всего было отмечено 3 эпизода снижения показателей гемоглобина и тромбоцитов. Плазматерапия позволила добиться нормализации гематологических показателей, однако состояние пациентки оставалось тяжелым. Тяжесть состояния была обусловлена формированием терминальной почечной недостаточности (анурия), тяжелой артериальной гипертензией, развитием дилатационной кардиомиопатии с признаками недостаточности кровообращения (снижение фракции выброса до 42%), потребовавшей назначения сердечных гликозидов (дигоксин). Кроме того, отмечались изменение пищевого поведения (резко сниженный и избирательный аппетит), задержка речевого развития, инверсия ночного сна.

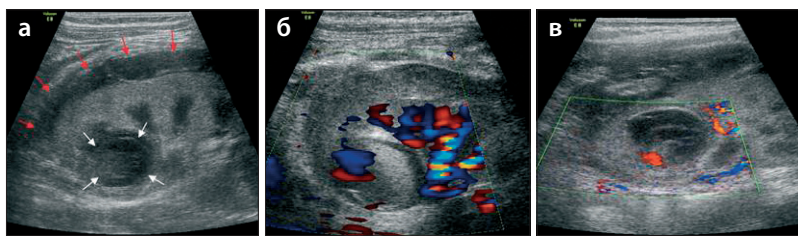


Рис. 2. Постбиопсийная псевдоаневризма в паренхиме левой почки: а – исследование в В-режиме: псевдоаневризма – между белыми стрелками, красными стрелками указана параренальная гематома; б, в – цветное доплеровское исследование, разные режимы: полость псевдоаневризмы, в основном, тромбирована, поток внутри полости псевдоаневризмы занимает небольшую часть ее объема.

Fig. 2. Pseudoaneurysm in the parenchyma of the left kidney after biopsy: а – В-mode image: pseudoaneurysm – between white arrows, red arrows indicate pararenal hematoma; б, в – color Doppler study, different modes: the pseudoaneurysm cavity is mainly thrombosed, the flow inside the pseudoaneurysm cavity takes up a small part of its volume.

Через 8 месяцев от начала заболевания и 6 месяцев проведения ЗПТ (анурия >180 суток) после предварительной вакцинации (13.04.12 г.) против менингококковой, гемофильной и пневмококковой инфекций была инициирована терапия *Экулизумабом* (10.06.12 г.). Перед введением препарата Нб составлял 10,8 г/дл, тромбоциты $252 \times 10^9/\text{л}$, АДГ 374,1 Ед/л, С3 64 мг/дл, СН50=4 U/ml.

Через 3 недели после начала комплемент-ингибирующей терапии у пациентки появилась моча до 140 мл/сут. Через 3 мес (конец сентября 2012 г.) диурез составлял 425 мл/сут, постепенно увеличиваясь до 700-900 мл. Перитонеальный диализ прекращен через 3,5 месяца от старта терапии *Экулизумабом* (12.10.12 г.) (рис. 3).

Переносимость препарата была удовлетворительной. Для обеспечения сосудистого доступа с целью продолжения инфузий *Экулизумаба* 04.10.13 г. в правое предсердие имплантирован венозный порт, который функционирует по настоящее время. За период лечения *Экулизумабом* ребенок дважды перенес ОРВИ и острую кишечную инфекцию, очаговую пневмонию, ветряную оспу. Острые инфекции не приводили к рецидивам аГУС и требовали изменения протокола лечения в виде отсроченного введения *Экулизумаба* (на 3-7 дней позже). Несмотря на это, при контрольном исследовании общая гемолитическая активность комплемента (СН50) даже через 3 недели после введения *Экулизумаба* оставалась нулевой, что свидетельствовало о полной блокаде активности комплемента.

Перед началом терапии *Экулизумабом* в клинике университета Неймегена имени святого Радбода Утрехтского (Нидерланды) проведен скрининг на генетические мутации *CFH*, *CFI*, *C3*, *MCP* и *CFB*. Результаты молекулярно-генетического исследования были получены через 2,5 года после инициации таргетной терапии. У пациентки выявлена гетерозиготная мутация *CFH* (экзон 23): с.3653G>A (p.Cys1218Tyr), а также гетерозиготные полиморфизмы *CFH* (с.2016A>G; с.2808G>T), не имеющие



Рис. 3. Гематологические и параметры функции почки на фоне терапии аГУС.

По оси X – время в неделях от начала заболевания. Пунктирные горизонтальные линии соответствуют нижней границе нормы (тромбоциты, гемоглобин) или верхней границе нормы (ЛДГ, креатинин). PLT – тромбоциты, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

Fig. 3. Hematological and kidney function parameters during therapy of aHUS.

X axis – time in weeks from the onset of the disease. Dashed horizontal lines correspond to the lower limit of the norm (platelets, hemoglobin) or the upper limit of the norm (LDH, creatinine). PLT – platelets, LDH – lactate dehydrogenase, GFR – glomerular filtration rate, ARVI – acute respiratory viral infection.

прямой причинной связи с аГУС, но обнаруживающиеся у пациентов с этим заболеванием чаще, чем в здоровой популяции. Параллельно была проведена валидация генов комплемента у родителей ребенка: мутация *CFH*, выявленная у пациентки, обнаружена у здорового в настоящий момент отца девочки.

В ходе лечения *Экулизумабом* по 300 мг каждые 16 дней в течение 24 месяцев диурез увеличился до 900 мл/сут, существенно улучшился аппетит, появилась речь, улучшился сон, ребенок прибавил 4,2 кг, вырос на 15 см. Артериальная гипертензия, контролируемая блокаторами кальциевых каналов, стала менее выраженной (120-130/70-80 мм рт.ст.), отсутствуют новые рецидивы ТМА и потребность в плазматерапии. С 2013 г. девочка получает *Экулизумаб* по месту жительства (г. Челябинск). При обследовании в ДГКБ св. Владимира (Москва) 25.03.14 г.: Нб 13,1 г/дл; ЛДГ 580 Ед/л; тромбоциты $317 \times 10^9/\text{л}$, мочевина 11,0 ммоль/л, СКр 78,7 мкмоль/л, С3 68 мг/дл; С4 34,7 мг/дл; СН50=0; рСКФ по Шварцу 60 мл/мин/1,73 м², протеинурия 0,12 г/л, суточная экскреция белка 72 мг. Выявлена гиперренинемия от 25.03.14 г.: активность ренина плазмы (АРП) 425 нг/мл/час (0,5-5,9). С гипотензивной и нефропротективной целью назначен иАПФ (эналаприл). В динамике наблюдения от 12.07.16 г.: АРП сохранялась повышенной, но менее выраженной – 29,5 нг/мл/час.

При УЗИ почек с дуплексной доплерографией (ДДГ) сосудов от 26.03.14 г: размеры асимметрично ниже возрастной нормы: правая почка 62×26 мм, паренхима 8 мм, лоханка 4 мм; левая почка 55×27 мм, паренхима 9 мм. Структуры плохо дифференцированы, рисунок их нечеткий, кортико-медулярная

дифференцировка практически отсутствует. Паренхима значительно диффузно изменена: имеется выраженное неравномерное повышение эхогенности. С обеих сторон в паренхиме почек по ходу интралобарных и дуговых сосудов нитевидные эхогенные включения (единичные), расцениваемые как кальцифицированные стенки мелких интратрениальных сосудов. Слева в нижнем фрагменте почки – кальцификат до 4 мм в диаметре (перенесенная постпункционная псевдоаневризма интратрениальной артериальной ветви) и киста до 5 мм в диаметре с осадком в просвете. При ДДГ выявляется диффузное обеднение сосудистого рисунка почек, максимально выраженное в проекции кортикального слоя паренхимы. Сосудистый рисунок в проекции медулярного слоя паренхимы почки сохранен, умеренно обеднен. Скоростные показатели артериального кровотока на интратрениальных сосудах снижены (V_{max} на МПА справа 0,46 м/сек, слева 0,38 м/сек). Показатели периферического сопротивления артериального ре-

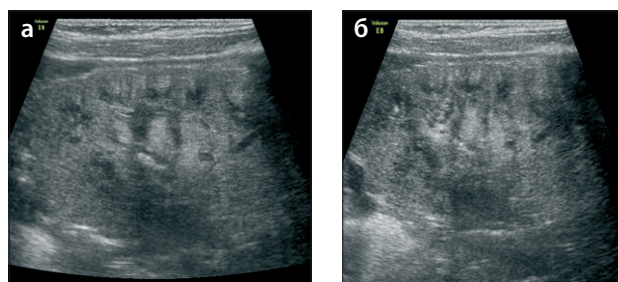


Рис. 4. УЗИ почек через 2,5 года от дебюта аГУС: а, б – исследования в В-режиме, правая и левая почки соответственно.

Fig. 4. Ultrasonography of the kidneys after 2.5 years from the debut of aHUS: а, б – studies in B-mode, right and left kidneys, respectively.

нального кровотока – в пределах возрастной нормы (RI=0,66), что на фоне ишемии кортикального слоя паренхимы при ЛДГ может быть расценено как проявления интраартериального артерио-венозного шунтирования крови (рис. 4).

При ЭхоКГ от 26.03.14 г. отмечена дилатация левого желудочка с нормализацией фракции выброса (63%). Межжелудочковая перегородка 6 мм, конечный диастолический размер левого желудочка 40 мм, конечный систолический размер левого желудочка 27 мм, градиент давления в легочной артерии 5,4 мм рт.ст., градиент давления в аорте 5,7 мм рт.ст. Диаметры корня аорты и легочной артерии не изменены. Стенки их не уплотнены. Признаков гипертрофии миокарда не выявляется. Движение межжелудочковой перегородки правильное. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка не снижена.

Выявленные в 2014 г. при УЗИ изменения почек сохраняются практически до настоящего времени, с ростом ребенка лишь несколько увеличились размеры левой почки (61×27 мм) при тех же размерах правой, контуры почек стали неровными, нечеткими. Остается также небольшая дилатация левого желудочка (конечный систолический размер левого желудочка 40 мм при N<37 мм) с нормальной фракцией выброса (76% при N>60%); расширение аорты до 22 мм, по данным ЭхоКГ.

Венозный порт функционировал 5 лет 2 мес, но в декабре 2018 г. был удален из-за развития катетер-ассоциированного септического процесса (длительная фебрильная лихорадка с ознобами) со снижением Нб до 8,4 г/дл (при отсутствии лейкоцитарной формулы влево (п/я 26%), прирост ЛДГ до 925 Ед/л, креатинина до 120 мкмоль/л. Проводилась антибактериальная терапия карбопенемами без отчетливого эффекта. После забора крови из порт-катетера ребенок вновь стал фебрильно лихорадить, в связи с чем 12.12.2018 г. венозный порт был удален. При макроскопической оценке выявлены тромбы в проводнике и гематома за пределами порта. После удаления венозного порта состояние в короткие сроки нормализовалось: ребенок перестал лихорадить, Нб 11 г/дл, тромбоциты 413×10^9 /л, СОЭ 10 мм/час, СКр 78 мкмоль/л, мочевины 8,69 ммоль/л, ЛДГ 494 Ед/л, рСКФ по Шварцу 83,3 мл/мин/1,73 м².

Через 7 лет 3 мес (13.02.19 г.) от дебюта заболевания продолжается терапия *Экулизумабом*, длительность которой составила 6 лет 8 мес. За истекший срок признаков активности аГВС не отмечено, однако у пациентки сформировалась ХБП 2 ст., вторичная дилатационная кардиомиопатия (конечный систолический размер левого желудочка 45 мм при N <38 мм) с нормальной фракцией выброса левого желудочка (71%). Несмотря на продолжающуюся комбинированную гипотензивную терапию (блокаторы кальциевых каналов, иАПФ),

сохраняется артериальная гипертензия II степени (121-154/75-108 мм рт.ст.), в связи с чем была изменена гипотензивная терапия с применением блокатора медленных кальциевых каналов II поколения (амлодипин) и бета₁-адреноблокатор селективный (метопролол). Суточный диурез до 1 л. Физическое развитие девочки среднее, гармоничное (масса тела 23 кг, рост 122,8 см). Appetit сохранен. Нервно-психическое развитие по возрасту. В анализах: Нб 12,7 г/дл, ЛДГ 234 Ед/л, тромбоциты 235×10^9 /л, мочевины 8,3 ммоль/л, СКр 95,8 мкмоль/л, С3 61 мг/дл; С4 19 мг/дл; рСКФ по Шварцу 62,4 мл/мин/1,73 м², протенурии нет. По данным коагулограммы признаков активации гемостаза нет. При УЗИ размеры почек много ниже возрастной нормы (правая почка 69×25 мм, паренхима 8 мм; левая почка 63×26 мм, паренхима 9 мм). Структуры плохо дифференцированы, контуры неровные, нечеткие, сохранены. Паренхима с неравномерным выраженным повышением эхогенности. При ЛДГ отмечается значительное обеднение кровотока, наиболее выраженное в проекции кортикального слоя паренхимы. Скоростные характеристики ренального кровотока снижены до 0,55 м/с на МПА, показатели периферического сопротивления артериального ренального кровотока в пределах нормы (0,55).

Таким образом, в ходе лечения *Экулизумабом* отмечено улучшение функции почек: исчезла потребность в диализной терапии, повысилась рСКФ. За весь период наблюдения на фоне продолжающейся терапии *Экулизумабом* (74 мес), несмотря на интеркуррентные инфекции, не отмечено ни одного рецидива аГВС. Однако в настоящее время имеют место органные поражения: ХБП 2 ст., дилатационная кардиомиопатия, что, по-видимому, может свидетельствовать в пользу прогрессирования ТМА. Важным фактором прогрессирования ХБП и кардиомиопатии служит артериальная гипертензия, полной коррекции которой не достигнуто, вероятно, в связи с обуславливающей ее высокой активностью ренина плазмы.

Обсуждение

Настоящее наблюдение представляет собой не только первый опыт успешного лечения аГВС *Экулизумабом*, но и пример долгосрочного использования комплемент-ингибирующей терапии в России.

В представленном нами случае диагноз аГВС не вызывал сомнений и был основан на классическом симптомокомплексе ТМА с рецидивирующей активностью и генетически подтвержденной природе заболевания (мутация *CFH*). Особенностью данного случая от момента дебюта явилось практически непрерывное рецидивирование микроангиопатического гемолiza и тромбоцитопении, несмотря на своевременно начатую плазмотерапию. Заболе-

вание манифестировало после плановой ревакцинации живой аттенуированной вакциной против полиомиелита, которая используется только в РФ. Следует отметить, что на первом году жизни ребенка в рамках плановой вакцинации трижды использовали инактивированную вакцину против полиомиелита, однако ни разу признаки ТМА не появились.

аГУС является диагнозом исключения, который, в первую очередь, устанавливается после подтверждения отсутствия тяжелого дефицита ADAMTS 13 (<10%). По нашему мнению, выявленное у пациентки умеренное снижение активности фермента (61%) отражает его потребление в процессах микроциркуляторного тромбообразования, обусловленное расходом на расщепление сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда, экспрессированных на поверхности поврежденного в результате атаки комплемента эндотелия.

В последние годы установлена ключевая роль мутаций и полиморфизмов генов, кодирующих факторы системы комплемента, в индукции повреждения эндотелия при аГУС. P. Warwicker et al. в 1998 г. впервые описал мутацию гена CFH, ассоциированную с аГУС [8]. Сегодня установлено, что мутации CFH, в большинстве своем гетерозиготные, являются при аГУС наиболее распространенными [5, 9]. У нашей пациентки выявлена гетерозиготная мутация, локализованная в 23 экзоне CFH (с.3653G>A (p.Cys1218Tyr)), кодирующей C-терминальную область молекулы белка, которая ответственна за обеспечение защитной функции комплемента на поверхности клетки. Наличие этой мутации нарушает регуляцию комплемента на мембране эндотелия, что в конечном итоге приводит к избыточной активации альтернативного пути, повреждению эндотелиальных клеток клубочков и микротромбообразованию. Следует подчеркнуть, что идентифицированная у ребенка миссенс-мутация (Cys to Tyr) ранее не была описана у больных с аГУС [5, 9, 10] (<http://evs.gs.washington.edu/EVS>). Кроме данной мутации, ассоциированной с развитием аГУС, у девочки были обнаружены также 2 гетерозиготных полиморфных генотипа CFH (с.2016A>G; с.2808G>T), которые уже известны при аГУС и, как полагают, могут влиять на тяжесть проявлений заболевания. В последние годы роль подобных полиморфных генотипов потенциальных генов в виде одонуклеотидных полиморфизмов и их сочетаний широко обсуждается в качестве фактора реализации аГУС. Установлен также вклад генетических аномалий в системе гемостаза у больных с аГУС, в частности, мутаций генов ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), тромбомодулина и диацилглицеролкиназы [11]. В нашем клиническом наблюдении при генетическом исследовании гемостаза выявлена мультигенная тромбофилия, представленная гомо- и гетерозиготными генотипами нескольких генов (PAI: 4G/4G; MTHFR: 677 C/T;

MTRR: 66 A/G; MTR:2756 A/G; FGB: -455 G/A; ITGA2: 807 T/T), сочетание которых обуславливает неадекватный фибринолиз, гиперагрегацию тромбоцитов и дополнительное повреждение сосудистой стенки за счет гипергомоцистеинемии, обнаруженной и у представленной пациентки. Генетически обусловленная тромбофилия может влиять на манифестацию заболевания, тяжесть течения ТМА, активацию локальной гиперкоагуляции и альтернативного пути комплемента, как ранее было показано на примере типичного ГУС [12].

Таким образом, мы полагаем, что синергичное взаимодействие комплемент-активирующего фактора (вакцинация) и комбинации генетических факторов риска – аномалий системы комплемента (мутации и полиморфизмы CFH) и системы гемостаза (полиморфизмы генов PAI-1, MTHFR, MTRR, MTR, FGB, ITGA2) привело к манифестации аГУС, что подтверждает справедливость гипотезы множественных ударов [1] в реализации комплемент-опосредованной ТМА.

Отсутствие технических возможностей проведения плазмообменов в регионе, где проживал ребенок, не позволило провести адекватную плазмотерапию в первые 6 недель заболевания, что, безусловно, внесло свой вклад в его прогрессирование. Тяжесть состояния пациентки усугублялась также кризовым течением артериальной гипертензии, нарастанием почечной недостаточности, потребовавшей длительного проведения заместительной почечной терапии.

В последующем, несмотря на усиление плазмотерапии за счет проведения плазмообменов, отмечен рецидив болезни при присоединении ОРВИ. После 7 сеансов ПО была достигнута гематологическая ремиссия ТМА, однако сохранялась диализ-зависимая почечная недостаточность (анурия). Ответ на лечение СЗП у нашей пациентки согласуется с данными международного регистра плазмотерапии у больных с аГУС (Intertional Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP), в соответствии с которыми только в 5% случаев у пациентов с мутациями CFH полностью восстанавливаются гематологические показатели и функция почек [3]. Проведенная для решения вопроса о целесообразности продолжения плазмотерапии и определения прогноза заболевания нефробиопсия выявила смешанный – гломерулярный и сосудистый – тип поражения, характерный для ТМА, а также вовлечение в процесс интерстиция и канальцев. Неблагоприятный почечный прогноз был очевиден – к моменту старта терапии Экулизумабом у пациентки, как нам казалось, развилась терминальная почечная недостаточность, поскольку длительность анурии составила к этому моменту более 180 дней.

Известно, что мутации CFH ассоциированы с неблагоприятным прогнозом уже в исходе первого эпизода заболевания: у 50-70% больных наблюдается

летальный исход, рецидив заболевания, развитие терминальной почечной недостаточности. Кроме того, у пациентов с мутацией CFH после трансплантации почки в 75-90% случаев наблюдается рецидив аГУС [3, 5].

В литературе имеются данные об использовании *Экулизумаба* после длительной плазмотерапии. Однако ранее описанные случаи характеризовались либо отсутствием нарушения функции почек до инициации комплемент-ингибирующей терапии, либо восстановлением её на фоне плазмообменов/инфузий СЗП [13, 14, 15]. Применение препарата, как оказалось, позволяет восстановить функцию почек даже при относительно недолгой диализной терапии. Так, в работе С.М. Legendre et al. четырьмя пациентам из пяти, получавшим диализ в течение 6-26 дней, после длительного лечения *Экулизумабом* удалось прекратить ЗПТ. У двух же пациентов, находящихся на диализе 119 и 128 дней, соответственно, использование комплемент-ингибирующей терапии не привело к улучшению почечной функции – пациенты продолжали быть диализ-зависимыми [6]. У 90% взрослых пациентов с ХБП, имеющих плазморезистентность/плазмозависимость, *Экулизумаб* поддерживал гематологическую ремиссию, несмотря на прекращение плазмотерапии, и был связан с небольшим, но достоверным увеличением рСКФ на 6-8 мл/мин/1,73 м² при однолетнем и двухлетнем наблюдениях [16, 17]. Эти факты подтверждают неэффективность лечения СЗП в отношении почечной ТМА, несмотря на гематологическую ремиссию, что имело место и в представленном нами наблюдении.

По данным литературы, до инициации терапии *Экулизумабом* самая большая продолжительность диализа (4 мес) описана у 7-месячной девочки с аГУС, имеющей мутацию в 23 экзоне CFH (с.3568T>C; р.Tyr1190His). Через месяц после начала таргетной терапии функция почек улучшилась (рСКФ 42 мл/мин/1,73 м²), и ребенок перестал нуждаться в диализе [18]. Аналогичная ситуация описана у пациентки 21 года, которая до начала терапии *Экулизумабом* находилась на диализе в течение 3,5 месяцев [19].

Проведенные к настоящему времени исследования, хотя и выполненные на относительно небольшом контингенте пациентов, позволили заключить, что, независимо от того, назначался ли *Экулизумаб* взрослым или детям, пациентам с прогрессирующей ТМА и тяжелым острым повреждением почек, требующим диализной терапии, или с более длительным течением заболевания, приведшим к очевидным признакам ХПН в результате резистентности к терапии СЗП, а также пациентам с плазмозависимостью, в подавляющем большинстве случаев (80-93%) лечение приводило к достижению гематологической ремиссии и улучшению функции почек (вплоть до исчезновения потребности в диализе) с ее полной нормализацией у некоторых больных [5, 6, 19].

Согласно данным проспективных исследований, показатели восстановления почечной функции оказались у детей выше, чем у взрослых: на 26 неделе лечения рСКФ увеличилась на 64 мл/мин/1,73 м² vs 29,3 мл/мин/1,73 м² соответственно. Только у 9% (2/22) детей и 12% (5/41) взрослых через год проведения терапии *Экулизумабом* сохранялась потребность в диализе [20, 21]. При этом число пациентов, у которых произошло восстановление функции почек, возрастало по мере увеличения продолжительности лечения *Экулизумабом*, что дает основания для продолжения терапии даже в случаях неудовлетворительного ответа на инициальный месячный курс [3].

Таким образом, имеющиеся данные дают основания рассматривать *Экулизумаб* как препарат первой линии для лечения педиатрических пациентов с аГУС и взрослых больных с рецидивом болезни, а также плазморезистентных или плазмозависимых [6, 7].

У представленной нами больной терапия *Экулизумабом*, начатая по жизненным показаниям через 8 месяцев (10.06.12 г.) от дебюта болезни, не только обеспечила полную гематологическую ремиссию ТМА, но и привела к восстановлению функции почек после более чем 180-дневной анурии. Появление диуреза отмечено после окончания индукционной фазы лечения, а через 3,5 мес ребенок перестал нуждаться в диализе, длительность которого к тому моменту составила 10 мес. Терапия *Экулизумабом* позволила также отказаться от плазмотерапии и предотвратить прогрессирование тяжелых проявлений системной ТМА. Позднее начало таргетной терапии у нашей больной было связано с отсутствием регистрации в России *Экулизумаба* как средства для лечения аГУС. Следует подчеркнуть, что в настоящее время продолжительность ЗПТ у представленной пациентки является наибольшей из тех, при которых применение *Экулизумаба* оказалось эффективным в отношении восстановления функции почек.

За весь период наблюдения (56 месяцев) в ходе лечения *Экулизумабом* не отмечено ни одного рецидива аГУС. При присоединении инфекций увеличивался интервал между введениями препарата, но при этом СН50 оставалась нулевой. В настоящее время у пациентки рСКФ (79,6 мл/мин/1,73 м²) соответствует ХБП 2 ст., нарушение функции почек не прогрессирует. Состояние девочки существенно улучшилось: ребенок стал интенсивно расти, прибавлять в весе, улучшился аппетит, речевое развитие по возрасту, нормализовался дневной и ночной сон.

Несмотря на существенное улучшение функции почек, у ребенка сохраняются трудно контролируемая артериальная гипертензия, обусловленная активацией локальной почечной РАС вследствие длительной ишемии почек, о чем свидетельствует стойко повышенная активность ренина плазмы, дилатационная кардиомиопатия. Можно полагать,

что своевременное назначение *Экулизумаба* позволило бы избежать не только тяжелого повреждения почек, но и развития сердечно-сосудистых осложнений в последующем, так как известно, что их риск определяется молекулярным дефектом. Известно, что у пациентов с мутациями *CFH*, *C3*, *CFB*, а также anti-CFH антителами сердечно-сосудистые расстройства особенно часты, причем они могут развиваться как в дебюте болезни, так и присоединиться позже [22]. В целом же острые или хронические сердечно-сосудистые осложнения наблюдаются при aГУС в 3-10% случаев [23].

Поражение сердца при aГУС ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. У нашей пациентки в момент острого эпизода ТМА была диагностирована дилатационная кардиомиопатия. Оказывается, увеличение объема полости левого желудочка и снижение фракции выброса у пациентов в период активности ТМА сопряжено с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности и смерти. Еще одним неблагоприятным прогностическим фактором у ребенка было удлинение интервала QT по ЭКГ, которое является предиктором фатальных нарушений ритма, что, в свою очередь, может привести к внезапной смерти больных. В последующем на фоне лечения *Экулизумабом* фракция выброса и интервал QT нормализовались, сохраняется дилатация левого желудочка.

Таким образом, мы полагаем, что вероятность восстановления функции почек, предотвращения или устранения органной дисфункции тем выше, чем раньше начата терапия *Экулизумабом*. Исходя из этого, можно предположить, что основной особенностью течения aГУС у представленной пациентки явилось достижение ремиссии заболевания вопреки сочетанию нескольких прогностически неблагоприятных факторов. Отсутствие у девочки рецидивов ТМА во время лечения *Экулизумабом*, несмотря на неоднократно перенесенные инфекции, активирующие комплемент, указывает на то, что используемая доза препарата была достаточной для блокирования терминального отдела комплемента.

Заключение

Таким образом, представленное наблюдение иллюстрирует высокую эффективность *Экулизумаба* в лечении комплемент-опосредованной ТМА даже в случае отсроченного начала терапии. Комплемент-ингибирующая терапия в данном случае позволила не только сохранить жизнь пациентке, но и с достижением длительной ремиссии заболевания существенно улучшить функцию почек и обеспечить хорошее качество жизни, что позволяет в настоящий момент снять вопрос о проведении трансплантации почки. В связи с подтвержденной генетической мутацией CFH девочка нуждается в пожизненной терапии *Экулизумабом*, отмена которого может спрово-

цировать рецидив aГУС, что сопряжено с риском жизнеугрожающих осложнений. Для определения эффективности комплемент-ингибирующей терапии и ее влияния на течение заболевания, а также оценки прогноза aГУС необходимо более продолжительное наблюдение.

Конфликт интересов

Столяревич Е.С., Эмирова Х.М., Музуров А.А., Панкратенко Т.Е. и Генералова Г.А. принимают участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании "Алекссион". Остальные авторы конфликта интересов не имеют.

Conflict of interest

Stolyarevich, E.S. Emirova Kh.M., Muzurov A.L., Pankratenko T.E. and Generalova G.A. participate in educational events supported by Alexion Pharmaceuticals. Other authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. *Campistol J.M., Arias M., Ariceta G., Blasco M., Espinosa M., Grinyó J.M., et al.* An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015. 35 (5): 421-447.
2. *Fakhour F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat Cb.* Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017. 390(10095): 681-696.
3. *Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S. et al.* Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010. 5: 1844-1859.
4. *Noris M., Remuzzi G.* Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat. Rev. Nephrol*. 2014. 10: 174-180.
5. *Caprioli J., Noris M., Brioschi S., Pianetti G., Castelletti F., Bettinaglio P. et al.* Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006. 108: 1267-1279.
6. *Legendre C.M., Licht C., Muus P., Greenbaum L.A., Babu S., Bedrosian C. et al.* Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2013. 368: 2169-81.
7. *Wong E.K.S., Goodship T.H.J., Kavanagh D.* Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Molecular Immunology*. 2013. 56 (3): 199-212.
8. *Warwicker P., Goodship T.H., Donne R.L. et al.* Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1998. 53: 836-844.
9. *Westra D., Volokhina E., van der Heijden E., Vos A., Huijgen M., Jansen J., et al.* Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010. 25: 2195-2202.
10. *Schmidt C.Q., Herbert A.P., Kavanagh D., Gandy C., Fenton C.J., Blaum B.S., et al.* A new map of glycosaminoglycan and C3b binding sites on factor H. *J. Immunol*. 2008. 181: 2610-2619.
11. *Bu F., Moga T., Meyer N.C., et al.* Comprehensive genetic

analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. 25(1): 55-64.

12. Пона А.В., Эмирова Х.М., Козловская Н.А., Зайцева О.В., Абасеева Т.Ю. Влияние генетической тромбофилии на тяжесть течения гемолитико-уремического синдрома у детей. *Клиническая нефрология.* 2015. 2(3): 33-40.

Popa A.V., Emirova H.M., Kozlovskaya N.L., Zajceva O.V., Abaseeva T.YU. Vliyanie geneticheskoy trombofilii na tyazhest' techeniya gemolitiko-uremicheskogo sindroma u detej. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2015. 2(3): 33-40.

13. *Besbas N., Gulban B., Karpman D., Topaloglu R., Duzova A., Korkmaz E., Ozaltin F.* Neonatal onset atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. *Pediatr. Nephrol.* 2013. 28: 155-158.

14. *Lapeyraque A.L., Frémeaux-Bacchi V., Robitaille P.* Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2011. 26: 621-624.

15. *Haller W., Milford D.V., Goodship T.H., Sharif K., Mirza D.F., McKiernan P.J.* Successful isolated liver transplantation in a child with atypical hemolytic uremic syndrome and a mutation in complement factor H. *Am. J. Transplant* 2011. 10: 2142-2147.

16. *Legendre C.M., Licht C., Muus P., et al.* Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013. 368: 2169-81.

17. *Licht C., Greenbaum L.A., 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: 1061-73.

18. *Kim J.J., Waller S.C., Reid C.J.* Eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome allows cessation of plasma exchange and dialysis. *Clin. Kidney J.* 2012 (5): 34-6.

19. *Povey H., Vundru R., Junglee L. et al.* Renal recovery with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome following prolonged dialysis. *Clin. Nephrol.* 2014;82(5): 326-31.

20. *Greenbaum L.A., Fila M., Tsimaratos M., Ardissino G., Al-Akash S.I., Evans J., Henning P., Lieberman K.V., Maringhini S., Pape L., Rees L., Van De Kar N., Van De Walle J., Ogawa M., Bedrosian C.L., Licht C.* Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. 24: 821A-822A.

21. *Fakhouri F., Hourmant M., Campistol Plana J.M., Cataland S.R., Espinosa M., Gaber A.O., Menne J., Minetti E.E., Provot F., Rondeau E., Ruggenti P.L., Weekers L.E., Ogawa M., Bedrosian C.L., Legendre C.M.* Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy, and improves renal function in adult atypical hemolytic uremic syndrome patients: 1-Year Update. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. 25:751A.

22. *Sallée M., Daniel L., Piercecchi M.D., Jaubert D., Frémeaux-Bacchi V., Berland Y., Burtsey S.* Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol. Dial. Transplant* 2010. 25: 2028-2032.

23. *Patschan D., Witzke O., Dübrsen U., Erbel R., Philipp T., Herget-Rosenthal S.* Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies – clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol. Dial. Transplant* 2006. 21: 1549-1554.

Дата получения статьи: 04.04.2019

Дата принятия к печати: 14.05.2019

Submitted: 04.04.2019

Accepted: 14.05.2019