



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Атипичный гемолитико-уремический синдром в педиатрической практике

**В.Х. Алтынова¹, Х.М. Эмирова^{2,3}, Н.Б. Нигматуллина¹,
С.С. Рахимжанова¹, М.Б. Бамыш¹, С.Е. Исаков¹**

¹КФ «УМС» «Национальный научный центр материнства и детства», Астана, Казахстан

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

³ГБУЗ Детская городская клиническая больница св. Владимира ДЗМ, Москва

Клинический разбор случая атипичного гемолитико-уремического синдрома, диагностированного у 5-летнего мальчика и проявлявшегося микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью. Лечение экулизумабом привело к быстрому улучшению состояния больного.

Ключевые слова. *Атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, микроангиопатический гемолиз, терминальная хроническая почечная недостаточность, диализ, экулизумаб.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 83-89.

Х.М. Эмирова. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это редкое (орфанное) заболевание, которое в 60% случаев развивается в детском возрасте. Выделяют семейный (при наличии заболевания по крайней мере у двух членов семьи) и спорадический аГУС. На долю первого варианта приходится менее 20% случаев, в то время как у большинства пациентов семейная история заболевания отсутствует. Хотя аГУС встречается у sibсов с аутосомно-рецессивным типом передачи, описаны случаи заболевания, развивавшегося через два-три поколения и предполагавшего аутосомно-доминантное наследование [1,2]. Атипичный ГУС ассоциирован с мутацией в генах, кодирующих белки с функцией регулирования (CFH, CFI, MCP, THBD) и активирования (CFB, C3) альтернативного пути комплемента или выработкой анти-CFH-антител [1,3,4]. У

больных аГУС в результате неконтролируемой активации комплемента развивается комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА), которая приводит к тромбозу мелких артерий и капилляров с развитием ишемического повреждения почек и других органов. Симптоматический комплекс ТМА характеризуется микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемией (механический гемолиз), тромбоцитопенией, обусловленной потреблением тромбоцитов на фоне распространенного микротромбообразования, и поражением различных органов, главным образом, почек и ЦНС [5]. Примером этого редкого состояния может служить следующее клиническое наблюдение.

В.Х. Алтынова. У 5-летнего пациента К. в конце октября 2015 г. появились выраженная слабость, снижение аппетита, боли в животе, рвота, бледность кожного покрова, геморрагическая сыпь на коже нижних конечностей. В анализе крови – выраженная анемия (гемоглобин – 60 г/л), в связи с чем 18 ноября 2015 г. был госпитализирован в областную клинику (г. Атырау). При поступлении отмечались вялость, гиподинамия, снижение рефлексов, резкая бледность и желтушность кожи. При обследовании выявлены анемия (гемоглобин – 72-96 г/л), тромбоцитопения ($67,8 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ (41 мм/ч), активности АСТ (до 142 Ед/л) и сывороточной концентрации креатинина (332 мкмоль/л), протеинурия (2,0 г/л), микрогематурия (20-50 эритроцитов в поле зрения) В клинике у ребенка развились судороги и анурия, в связи с чем 26 ноября переведен в почечный центр республиканской клиники (г. Астана),

Адрес: Казахстан, г. Астана, пр. Туран, 32

где проводились заместительная почечная терапия (гемодиализ) и пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг внутривенно (всего было выполнено 5 инфузий). Несмотря на иммуносупрессивную терапию, состояние ребенка оставалось тяжелым – сохранялись анемия (гемоглобин до 60 г/л) с шизоцитозом (27%) и тромбоцитопения (до $27 \times 10^9/\text{л}$). При дополнительном обследовании выявлены резкое снижение концентрации гаптоглобина до 0,11 г/дл (в норме 2-14 г/дл), двукратное повышение активности ЛДГ до 700 Ед/л, снижение концентрации С3 (0,36 г/л) компонента комплемента. Проба Кумбса отрицательная, что подтверждало неиммунный характер анемии.

Учитывая сочетание острого почечного повреждения (стадия L по классификации RIFLE) с тромбоцитопенией и неиммунной гемолитической анемией, отсутствие возможных причин вторичной ТМА, был диагностирован аГУС. Иммуносупрессивная терапия была прекращена. Проведено 3 сеанса плазмообмена и 18 сеансов гемотрансфузий. Переносимость плазмотерапии была неудовлетворительной: у пациента повышалась температура тела при каждой трансфузии, проводимой по индивидуальному подбору, появлялась сыпь, однократно отмечались тонические судороги. Принимая во внимание нестабильность состояния пациента и угрозу жизни, а также непереносимость плазмотерапии, по жизненным показаниям 25 декабря 2015 г. начата терапия экулизумабом в индукционном режиме (600 мг на инфузию). После двух инфузий экулизумаба по 600 мг в неделю состояние пациента значительно улучшилось, нормализовались число тромбоцитов, концентрация гемоглобина и активность ЛДГ. Анурия сохранялась – пациенту амбулаторно постоянно проводился гемодиализ.

Таким образом, ведущим в клинической картине аГУС у 5-летнего ребенка было поражение почек, проявлявшееся умеренным мочевым синдромом (протеинурия, микрогематурия) и острой почечной недостаточностью (анурия, увеличение сывороточной концентрации креатинина до 332 мкмоль/л), которая потребовала лечения гемодиализом. Подтвердить диагноз аГУС позволили относительно постепенное начало заболевания (слабость, снижение аппетита, рвота, абдоминальный и геморрагический синдром), развитие полного симптомокомплекса ТМА в виде микроангиопатического гемолиза (Кумбс-негативная анемия, шизоцитоз, снижение концентрации гаптоглобина, увеличение активности ЛДГ в сыворотке крови), тромбоцитопении и острого почечного повреждения. Дополнительным доводом в пользу развития комплемент-опосредованной ТМА послужила выявленная гипокомплементемия – снижение концентрации С3-компонента комплемента, что свидетельствует о его потреблении. Причинами вторичной ТМА могут быть различные аутоиммунные заболевания, в том числе системная красная волчанка, системная склеродермия и антифосфолипидный синдром, злокачественные опухоли, ВИЧ-инфекция, грипп H1N1, злокачественная

артериальная гипертензия, лечение некоторыми лекарственными препаратами, такими как хинин, интерферон, ингибиторы кальциневрина (циклоsporин, такролимус), ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус), противоопухолевые препараты (цисплатин, гемцитабин, митомицин, ингибиторы VEGF и тирозинкиназы) [5]. Все перечисленные этиологические факторы у нашего пациента отсутствовали. Первичная ТМА, помимо аГУС, развивается при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), типичном ГУС и пневмококк-ассоциированном ГУС. У большинства (90-95%) детей отмечается так называемый типичный или постдиарейный ГУС [6], который в настоящее время именуют STEC-ГУС (Shiga-Toxin продуцирующая *Escherichia coli*) [5]. Причинами его могут быть шига (STEC)- и веротоксин (VTEC)-продуцирующие бактерии (энтерогеморрагическая *E. coli*, штамм O 157:H7 и другие штаммы, *Shigella dysenteriae* I типа). Скрининг на STEC-ГУС необходим всем больным с признаками поражения желудочно-кишечного тракта, особенно с диареей, которая у ребенка отсутствовала. Данных в пользу ГУС, ассоциированного со *Streptococcus pneumoniae*, который встречается в основном у детей младше 2 лет, также не было. У нас не было возможности немедленного определения активности ADAMTS13, однако повышение сывороточной концентрации креатинина $>150-200$ мкмоль/л в сочетании с числом тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$ позволили исключить диагноз ТТП [5].

Х.М. Эмирова. Если суммировать сказанное выше, то диагностика аГУС осуществляется в два этапа. На первом этапе устанавливают наличие симптомокомплекса ТМА, на втором – проводят дифференциальную диагностику с первичными (ТТП, STEC-ГУС и аГУС) и вторичными ТМА. Проявления ТМА включают в себя тромбоцитопению ($<150 \times 10^9/\text{л}$ или снижение более чем на 25% по сравнению с исходным числом тромбоцитов) и микроангиопатическую гемолитическую анемию (механическое повреждение мембран эритроцитов при контакте с тромбами) в сочетании с поражением почек и/или других органов. К признакам микроангиопатического гемолиза относят Кумбс-негативную анемию, шизоцитоз (фрагментированные эритроциты в мазке крови при внутрисосудистом гемолизе), повышение активности ЛДГ, снижение содержания гаптоглобина. Шизоциты имеют остроконечные выступы, которые образуются из-за неправильного соединения краев разорванной мембраны (рис. 1). При ТМА их число превышает 0,1%. Гаптоглобин (от слова *hapto* – связывать) – это белок плазмы крови, относящийся к фракции α_2 -глобулинов и связывающий гемоглобин. Усиленное разрушение эритроцитов в кровяном русле приводит к увеличению поступления гемоглобина в кровь и, соответственно, к снижению содержания гаптоглобина, так как его образование при гемолизе не увеличивается. Соответственно, снижение концентрации гаптоглобина – это важный признак внутрисосудистого гемолиза. И наконец, при гемолизе повышается сывороточная активность ЛДГ – индикатора практиче-

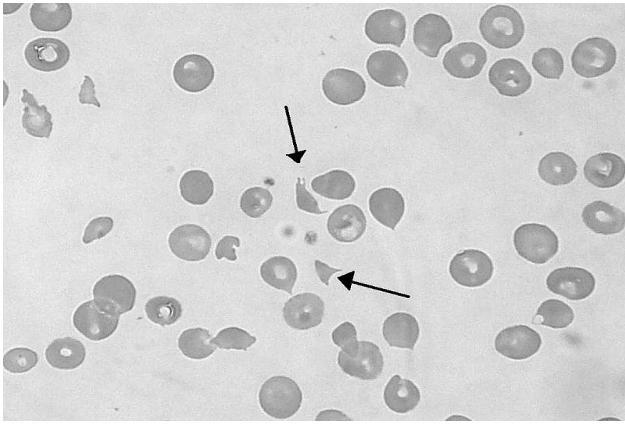


Рис. 1. Шизоциты в мазке периферической крови

ски любого повреждения клеток (почек, печени, сердца, скелетных мышц, эритроцитов). Развитие поражения почек (острое почечное повреждение, мочевого синдром) и/или вовлечение центральной нервной системы (ЦНС), сердца, желудочно-кишечного тракта, легких у пациентов с микроангиопатическим гемолизом и тромбоцитопенией позволяет диагностировать ТМА. Трудности диагностики аГУС связаны с тем, что недостаточная информированность врачей об этой патологии приводит к неправильной трактовке клинико-лабораторных данных на ранних сроках заболевания. Также очень сложно заподозрить аГУС при неполном симптомокомплексе ТМА, который встречается у 20% пациентов. Так, известно, что в 6% случаев у пациентов с аГУС нет признаков микроангиопатического гемолиза, у 13-44% – потребления тромбоцитов. Для исключения STEC-ГУС у пациентов с признаками поражения желудочно-кишечного тракта показаны следующие исследования [5]: посев кала для выявления культуры STEC (среда Mac Conkey для *E. coli* O157:H7), определение шига-токсина в кале/ректальной мазке и в крови методом ПЦР, определение антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа *E. coli*. Доля ГУС, ассоциированного со *Streptococcus pneumoniae*, составляет около 5% всех случаев ГУС у детей. Исключать его следует в возрасте до 5 лет (посев или ПЦР крови или ликвора, реакция активации Т-лимфоцитов, положительная прямая проба Кумбса). Для дифференциальной диагностики аГУС с ТТП определяют активность ADAMTS-13 до начала плазмотерапии. ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) – металлопротеаза, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM, биологическая роль которых заключается в деградации экстрацеллюлярного домена трансмембранных белков. Этот фермент, расщепляющий фактор Виллебранда и предотвращающий его контакт с поверхностью эндотелия и тромбоцитами, является универсальным регулятором тромбообразования. При повреждении эндотелия сосудов высвобождаются запасы фактора Виллебранда,

что приводит к потреблению ADAMTS13 и снижению его активности. Дефицит или отсутствие активности этого фермента играют ключевую роль в патогенезе ТТП, приводя к накоплению в циркуляции сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда вследствие дефекта их деградации [7]. Активность ADAMTS-13 в норме составляет 80-110%. Снижение ее до 10% и менее свидетельствует в пользу диагноза ТТП. У больных с таким уровнем активности ADAMTS-13 следует определять в крови анти-ADAMTS-13-антитела, так как описаны два механизма нарушения активности ADAMTS-13: приобретенный дефицит из-за образования аутоантител к ADAMTS-13 (приобретенная ТТП) и генетический дефицит из-за гомозиготной или компаундной гетерозиготной мутации в гене ADAMTS-13 (врожденная ТТП). У пациентов с аГУС активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако всегда превышает 10%. Снижение содержания С3 при нормальном уровне С4 в крови отмечается не более чем у 50% пациентов с аГУС, поэтому нормальное его значение не исключает диагноз. Тем не менее, снижение этого компонента комплемента свидетельствует о его потреблении и может служить дополнительным доводом в пользу этого диагноза. Биопсия почки не требуется для диагностики аГУС, однако ее следует выполнить, если диагноз вызывает сомнение, например, при наличии массивной протеинурии, неполного симптомокомплекса ТМА, неэффективности плазмотерапии, подозрении на вторичные формы ТМА.

Н.Б. Нигматуллина. Нужно ли проводить генетическое исследование для подтверждения диагноза аГУС?

Х.М. Эмирова. У детей и взрослых как с семейным, так и спорадическим аГУС чаще всего встречаются мутации (более 100) гена фактора комплемента Н (CFH) – основного регуляторного фактора альтернативного пути активации комплемента, блокирующего образование С3-конвертазы и ускоряющего ее распад. Чаще встречается носительство одной гетерозиготной мутации, которое может сопровождаться низким содержанием CFH в плазме или функциональным его дефицитом. В последнем случае концентрация CFH в плазме у 87% пациентов нормальная. CFH играет ключевую роль в защите эндотелиальных клеток от активации комплемента, а также участвует в регуляции функции тромбоцитов за счет блокады активации комплемента на их поверхности, что способствует снижению риска тромбообразования. Реже у больных аГУС встречаются мутации генов, кодирующих фактор комплемента I (CFI), мембранный кофакторный протеин (МСР) или тромбомодулин (ТНВД). CFI – это сериновая протеаза, которая расщепляет С3b в присутствии растворимых и/или мембраносвязанных кофакторов и приводит к образованию неактивного iC3b. МСР, экспрессирующийся на поверхности клеток, связывает С3b и является кофактором CFI, а ТНВД выполняет функцию мембраносвязанного кофактора CFI и ускоряет инактивацию С3b под действием CFI. Проводить генетическое исследование для подтверждения диагноза аГУС необязательно.

зательно, так как мутации генов регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента выявляют всего у 60-70% больных семейным аГУС и 30% пациентов со спорадической формой болезни. Соответственно, отрицательные результаты скрининга не исключают диагноз. Идентификация генетических мутаций требуется только перед трансплантацией почки, при семейных случаях, рецидивах аГУС и при отмене экулизумаба. Выполнение генетического скрининга при подготовке к трансплантации почки является обязательным, так как риск рецидива аГУС, определяющего прогноз, зависит от вида мутаций. Известно, что при мутациях генов CFH, C3 и CFB он значительно выше, чем при мутациях гена MCP и CFI.

С.С. Рахимжанова. У нашего пациента отмечалась типичная для ТМА триада: тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия и ОПП. Какие еще органы могут поражаться при аГУС?

Х.М. Эмирова. ОПП – это типичное проявление аГУС. У части больных (17%) его формированию предшествует умеренный мочевого синдром (протеинурия, микрогематурия) без нарушения функции почек. Развитие терминальной почечной недостаточности или смерть отмечают во время первого эпизода аГУС у 33-40% больных, а в течение года после установления диагноза – у 65% [8]. Олигоурия/анурия, а также гиперениемия вследствие ишемии почек приводят к развитию артериальной гипертензии. При ТМА почки являются органом-мишенью из-за большей уязвимости почечного микроциркуляторного русла. Базальная мембрана клубочков не имеет связанных с поверхностью регуляторов комплемента, поэтому фенестрированный эндотелий чувствителен к активации комплемента. Также доказано, что клетки эндотелия клубочков зависят от фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), вырабатываемого и выделяемого подоцитами, обуславливающего регенерацию сосудистого эндотелия и поддержание его здоровья [9,10]. У 20% пациентов с аГУС отмечаются внепочечные проявления, связанные с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем [11]. Для реализации экстраренальных проявлений ТМА требуется более сильное суммарное эндотелиальное стрессорное воздействие на эндотелий по сравнению с более уязвимым почечным микроциркуляторным руслом, что и объясняет более редкое вовлечение других органов и систем при аГУС. Чаще всего встречаются неврологические проявления, в том числе психомоторное возбуждение, сонливость, спутанность сознания, судороги, энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения, кома. У трети больных наблюдаются диарея и другие желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боль в животе, ишемический колит, панкреатит). Возможно развитие ТМА миокарда, сопровождающейся сердечной недостаточностью, реже – инфарктом миокарда. Н.Л. Козловская и соавт. описали поражение сердца у 5 из 17 больных с аГУС [12]. У 4 из них поражение сердца проявлялось острой сердечной недостаточностью в дебюте болезни

практически одновременно с ОПП, а у 1 – инфарктом миокарда. При эхокардиографии у 4 пациентов выявили снижение фракции выброса левого желудочка до 39-49%. Все пациенты были в возрасте до 30 лет, что позволяло исключить наличие атеросклероза коронарных артерий (у одного пациента была выполнена также коронарная ангиография, подтвердившая отсутствие стеноза основных коронарных артерий). Поражение микрососудистого русла легких может быть причиной развития геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Достаточно часто выявляют двусторонние инфильтраты в легких. У большинства пациентов наблюдается выраженный отечный синдром (периферические отеки вплоть до анасарки, гидроторакс, гидроперикард, асцит), причиной которого считают резкое увеличение проницаемости сосудов, вызванное C3a и C5a компонентами комплемента через освобождение больших количеств гистамина. Вовлечение в процесс кожи (некрозы и ишемическая гангрена) встречается редко, но может оказаться недиагностируемым осложнением применительно к комплемент-опосредованной ТМА [13].

М.Б. Бамыш. У нашего пациента лечение было начато с плазмообмена, который оказался недостаточно эффективным, кроме того, отмечались гипотония и анафилактикоидная реакция, в то время как после введения двух доз экулизумаба восстановились число тромбоцитов и концентрация гемоглобина, что позволило прекратить гемотрансфузии. Каковы современные подходы к лечению аГУС?

Х.М. Эмирова. Если говорить о европейском опыте, то терапией первой линии у детей является назначение экулизумаба, а у взрослых – плазмотерапия. В России всем детям и взрослым с аГУС лечение начинают с плазмотерапии в режимах инфузий свежзамороженной плазмы или плазмообмена (последний считают предпочтительным). Эффективность плазмотерапии в контролируемых клинических исследованиях не изучалась, но подтверждается многолетним опытом ее применения, хотя частота восстановления гематологических показателей и функции почек не превышает 50%. Введение свежзамороженной плазмы, содержащей функционально активные регуляторные белки системы комплемента, позволяет устранить дефицит факторов H и I и подавить тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла за счет компонентов плазмы, оказывающих протеолитическое действие на мультимеры факторов Виллебранда, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. При плазмообмене удаляются также эндогенные ингибиторы комплемента. Плазмотерапию рекомендуется начинать в первые 24 ч после госпитализации и продолжать до нормализации числа тромбоцитов, прекращения гемолиза (нормализации активности ЛДГ) и улучшения функции почек. При отсутствии выраженной тромбоцитопении и кровоточивости плазмотерапию сочетают с внутривенным введением стандартного гепарина или введением малых его доз (2500-5000 ЕД) в емкость со свежзамороженной

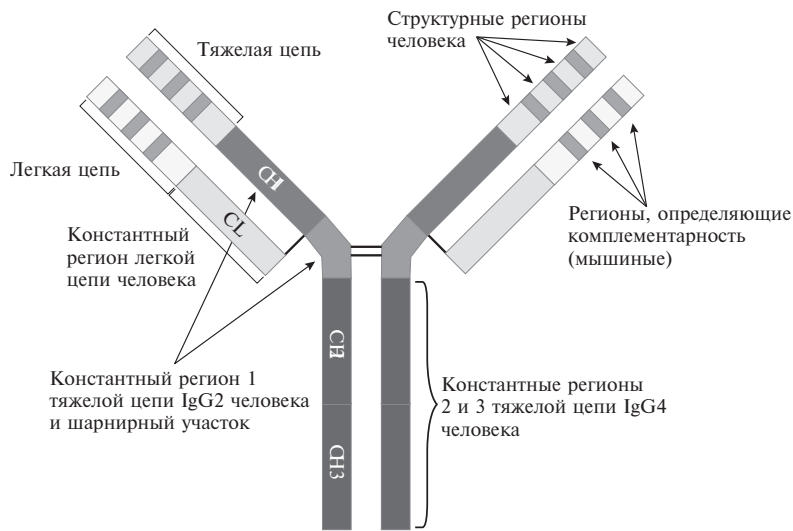


Рис. 2. Строение экулизумаба

плазмой перед инфузией. Оценка эффективности плазматерапии должна проводиться после 5 плазмообменов. Критериями неэффективности плазматерапии являются: число тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$, повышенная активность ЛДГ или отсутствие значимого снижения (по крайней мере на 25%) уровня креатинина в сыворотке крови. Для коррекции анемии в остром периоде проводят трансфузии эритроцитарной массы, а в позднем — назначают средства, стимулирующие эритропоэз. Также у пациентов с ОПП следует своевременно начать заместительную почечную терапию. Инновационным направлением в лечении пациентов с аГУС стала разработка экулизумаба (Солирис, “Alexion”, США) — гуманизированных моноклональных антител, взаимодействующих с C5 компонентом комплемента и блокирующих провоспалительные и цитолитические эффекты активации терминальной части этой системы [14,15]. Данный препарат был зарегистрирован в США и странах Евросоюза в 2011 г., а в России — в 2013 г. Выделяют три пути активации комплемента — классический (иммунокомплексный), альтернативный и лектиновый. Конечный этап всех трех путей — образование C5-конвертазы, которая расщепляет C5 на C5a и C5b. C5a — это мощный анафилатоксин, который вызывает хемотаксис лейкоцитов, повышает проницаемость сосудов и индуцирует образование вторичных провоспалительных медиаторов [16]. C5b соединяется с C6, C7, C8 и C9 с образованием мембраноатакующего комплекса (МАК), который стимулирует выделение медиаторов и вызывает лизис клеток, в частности эритроцитов. Экулизумаб — это гуманизированные мышинные моноклональные антитела к C5, состоящие из константных участков иммуноглобулина человека и участков иммуноглобулина мыши, встроженных в переменные области легкой и тяжелой цепей человеческого антитела (рис. 2). Длительность периода полувыведения экулизумаба составляет около 272 ч, что позволяет вводить его

внутривенно один раз в 2 недели. Пациентам с аГУС экулизумаб назначают при неэффективности или плохой переносимости плазматерапии, плазмозависимости, экстраренальных проявлениях ТМА, рецидивирующем течении заболевания или семейном его характере, наличии субклинической гемолитической активности (повышение активности ЛДГ, снижение концентрации гаптоглобина) и нормализации гематологических маркеров ТМА при сохраняющейся хронической болезни почек. Назначение экулизумаба, не дожидаясь результатов лабораторных тестов (ADAMTS-13 и шига-токсин), показано также пациентам с подозрением на аГУС, находящимся в тяжелом состоянии, обусловленном развитием диализзависимой ОПП и поражением ЦНС (судороги, кома). Степень восстановления функции почек обратно коррелирует со сроком

между началом эпизода аГУС и терапии экулизумабом. Терапия экулизумабом предотвращает летальный исход при своевременном назначении терапии, обеспечивает достижение и поддержание гематологической ремиссии ТМА, улучшение, поддержание или продолжение улучшения функции почек, в ряде случаев позволяет отказаться от проведения трансплантации или гарантирует успешное ее проведение при утраченной функции почек из-за аГУС, а также повышает качество жизни пациентов с этой патологией. Причинами неэффективности терапии экулизумабом могут быть недостаточность дозы препарата, потеря его с мочой при массивной протеинурии, изменение интервала между введениями, а также нарушение условий хранения и холодовой цепи при транспортировке препарата. Длительность лечения экулизумабом не определена. Считается, что терапия должна продолжаться пожизненно или может быть в ряде случаев (достижение стойкой ремиссии) отменена через 2 года от начала лечения с последующей оценкой активности заболевания [5]. У детей раннего возраста отмена терапии должна быть отложена до достижения ребенком возраста более 3-5 лет [17].

В.Х. Алтынова. Эффективность экулизумаба при аГУС была установлена в двух 26-недельных открытых, неконтролируемых исследованиях в целом у 34 больных [18]. В первое исследование включали пациентов с прогрессирующей ТМА (число тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$ и снижение $>25\%$), которым было проведено по крайней мере 4 сеанса плазмообмена или инфузии свежесамозамороженной плазмы за неделю до скрининга. У всех больных была снижена функция почек, а диагноз был установлен за 9,7 месяцев (медиана) до скрининга. Во втором исследовании принимали участие пациенты с длительным анамнезом аГУС (медиана 48,3 месяца) и хронической болезнью почек (3 стадии у 90%), у которых число тромбоцитов было стабильным на фоне

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

плазмотерапии (по крайней мере каждые 2 недели, но не чаще 3 раз в неделю). В двух исследованиях 15 больных перенесли трансплантацию почки, а 8 пациентов получали лечение гемодиализом. Первичным критерием эффективности в первом исследовании было увеличение числа тромбоцитов, а во втором – отсутствие проявлений ТМА, таких как тромбоцитопения, необходимость в плазмотерапии или начало лечения диализом. В первом исследовании лечение экулизумабом привело к значительному увеличению числа тромбоцитов в среднем на $73 \times 10^9/\text{л}$ через 26 недель ($p < 0,001$) и на $91 \times 10^9/\text{л}$ через 64 недели ($p < 0,001$). Число тромбоцитов достоверно увеличивалось уже через 7 дней после начала лечения и нормализовалось к этому сроку у 53% больных. Во втором исследовании доля пациентов, у которых отсутствовали проявления ТМА, составила 80% через 26 недель и достигла 85% через 62 недели. После начала лечения экулизумабом трансфузии свежзамороженной плазмы были прекращены у 88% больных в первом исследовании и у всех пациентов во втором исследовании. В обоих исследованиях терапия экулизумабом вызывала достоверное улучшение функции почек. В течение первых 26 недель скорость клубочковой фильтрации увеличилась в среднем на 32 мл/мин/1,73 м² в первом исследовании ($p = 0,001$) и на 6 мл/мин/1,73 м² во втором исследовании ($p < 0,001$). В первом исследовании у 4 из 5 больных было прекращено лечение диализом. В обоих исследованиях более ранняя терапия экулизумабом была более эффективной и вызывала более значительное увеличение расчетной СКФ. Недавно были опубликованы результаты еще одного многоцентрового, открытого, неконтролируемого исследования экулизумаба у 41 взрослого пациента с АГУС [19]. Первичной конечной точкой 26-недельного исследования был полный ответ, характеризовавшийся нормализацией показателей крови (число тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$, активность ЛДГ ниже верхней границы нормы) и сохранением функции почек (увеличение сывороточной концентрации креатинина менее чем на 25% по сравнению с исходной). Полный ответ был достигнут у 30 (73%) из 38 больных, завершивших исследование. У всех 35 больных, которым проводились плазмообмен или инфузии свежзамороженной плазмы, удалось прекратить плазмотерапию. Двадцать четыре больных исходно получали лечение диализом. У 5 из них функция почек восстановилась до назначения экулизумаба, а у 15 (79%) из оставшихся 19 пациентов лечение диализом было прекращено во время терапии экулизумабом.

С.Е. Исаков. Изучались ли эффективность и безопасность экулизумаба у детей?

Х.М. Эмирова. В перечисленные выше клинические исследования включали только взрослых пациентов

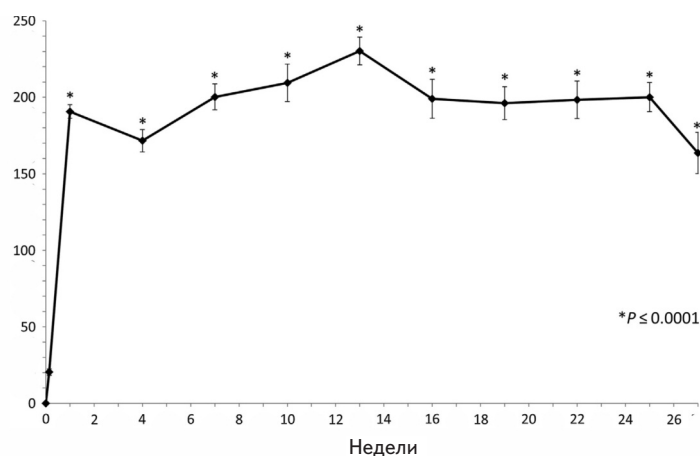


Рис. 3. Изменение среднего числа тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) при 27-недельной терапии экулизумабом у 22 детей с АГУС

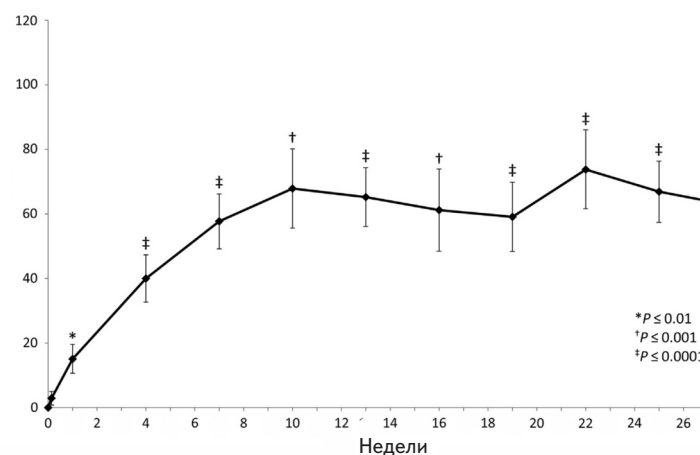


Рис. 4. Изменение средней рСКФ (мл/мин/1,73 м²) при 27-недельной терапии экулизумабом у 22 детей с АГУС

(старше 18 лет). Недавно были опубликованы результаты первого проспективного исследования экулизумаба у 22 детей в возрасте от 5 месяцев до 17 лет [20]. У 16 из них диагноз был установлен впервые, 11 больных получали лечение диализом, а 2 – перенесли трансплантацию почки. Через 26 недель полный ответ на лечение был достигнут у 14 больных. У 18 больных нормализовались показатели крови, а у 16 – снизилась сывороточная концентрация креатинина на 25% (рис. 3, 4). Плазмотерапия была прекращена у всех больных, а у 9 из 11 пациентов, получавших лечение диализом, удалось прекратить заместительную почечную терапию. Переносимость препарата была хорошей. Случаев смерти или менингококковых инфекций не зарегистрировали.

В.Х. Алтынова. Следует ли соблюдать специальные меры предосторожности при лечении экулизумабом?

Х.М. Эмирова. Дефицит МАК повышает риск развития менингококковых инфекций, поэтому перед началом лечения экулизумабом у пациентов до 18 лет необходимо проведение иммунизацию менингококко-

вой, гемофильной и пневмококковой вакцинами. У пациентов старше 18 лет предусмотрена вакцинация только менингококковой вакциной. Если вакцинация выполнена менее чем за 14 дней до введения первой дозы препарата, показан профилактический курс антибиотикотерапии, которую начинают с первого дня введения препарата и продолжают до 14-го дня после вакцинации. При отсутствии вакцинации профилактический курс антибиотиков необходимо начинать с 1-го дня введения препарата и проводить на всем протяжении периода введения (при противопоказаниях к вакцинации) или до 14-го дня после вакцинации пациента. Для профилактики используют только антибиотики, проникающие через гематоэнцефалический барьер: пенициллины (амоксциллин, ампициллин), цефалоспорины 3-4 поколения, фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин). Также необходимо строго соблюдать протокол лечения экулизумабом, так как удлинение времени между введениями препарата или снижение его дозы приводят к неадекватной блокаде комплемента и, соответственно, к отсутствию ожидаемого эффектов от этой терапии.

Представленное наблюдение у 5-летнего ребенка иллюстрирует типичную клиническую картину заболевания, проявлявшегося ОПП в сочетании с тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией. Именно типичное начало аГУС способствовало своевременной диагностике этого заболевания. Назначение в ранние сроки экулизумаба – гуманизованных моноклональных антител, взаимодействующих с C5 компонентом комплемента – привело к быстрому достижению гематологической ремиссии ТМА в виде восстановлении числа тромбоцитов и концентрации гемоглобина. Степень восстановления функции почек обратно коррелирует со сроком между дебютом аГУС и инициацией таргетной терапии. Поэтому продолжение инфузий экулизумаба в данном случае должно улучшить функцию почек. Кроме того, для определения прогноза и длительности терапии экулизумабом необходимо проведение генетического скрининга в плановом порядке.

1. 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;5:1844-59.
2. Kaplan BS, Leonard MB. Autosomal dominant hemolytic uremic syndrome: variable phenotypes and transplant results. *Pediatr Nephrol* 2000;14(6):464-8.
3. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Macher MA, Niaudet P, Guest G, Boudailliez B, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2392-2400.
4. Попа А.В., Лифшиц В.И., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Зверев Д.В., Панкратенко Т.Е. Современные представления об атипичном гемолитико-

- уремическом синдроме. *Педиатрия* 2011;90(4):134-9.
5. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ* 2015;17(3):242-64.
6. Макарова Т.П., Эмирова Х.М., Зверев Д.В., Осипова Н.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей. *Практическая медицина* 2012;7:57-61.
7. Козловская Н.Л., Хафизова Е.Ю., Боброва Л.А., Бобкова И.Н., Кучиева А.М., Варшавский В.А. и др. Роль дефицита ADAMTS13 в развитии тромбозов микроциркуляторного русла почек, не ассоциированных с тромбоцитической тромбоцитопенической пурпурой. *Клиническая нефрология* 2011;6:25-31.
8. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60.
9. Goldberg RJ, Nakagawa T, Johnson RJ, Thurman JM. The role of endothelial cell injury in thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2010;56(6):1168-74.
10. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003;111(5):707-16.
11. Benz K, Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:242-7.
12. Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Тутер Д.С., Шекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю., Бондаренко Т.В. Поражение сердца у больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Клиническая нефрология* 2015;5-6:32-8.
13. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr* 2014;2:97.
14. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 2007;25(11):1256-64.
15. Зырянов С.К., Моисеев С.В. Клиническая фармакология и эффективность экулизумаба в лечении пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клин фармакол тер* 2014;23(1):81-6.
16. Muller-Eberhard HJ. Molecular organization and function of the complement system. *Annu Rev Biochem* 1988;57:321-47.
17. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):15-39.
18. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-81.
19. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol J, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016 Mar 16.
20. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016;89(3):701-11.

Atypical hemolytic uremic syndrome in pediatric patient

V.Kh. Altynova, Kh.M. Emirova, N.B. Nigmatullina, S.S. Rakhimzhanova, M.B. Bamysh, S.E. Isakov

The authors discuss a case of atypical hemolytic uremic syndrome in 5-years old boy. Disease manifested by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute kidney injury. Treatment with eculizumab resulted in rapid hematological remission.

Key words. *Atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, end-stage renal disease, dialysis, eculizumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 83-89.