

Х.М. Эмирова<sup>1,2</sup>, О.М. Орлова<sup>1,2</sup>, А.Л. Музуров<sup>2,3</sup>, Г.А. Генералова<sup>2</sup>,  
Т.Е. Панкратенко<sup>2</sup>, Т.Ю. Абасеева<sup>2</sup>, П.А. Шаталов<sup>4,5</sup>, А.А. Козина<sup>5</sup>, В.В. Ильинский<sup>5</sup>,  
А.М. Шустер<sup>6</sup>, Д.А. Кудлай<sup>6</sup>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛИЗАРИИ® ПРИ АТИПИЧНОМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, <sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница св. Владимира» ДЗМ, <sup>3</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ, <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ», <sup>5</sup>ООО «Генотек», <sup>6</sup>АО «ГЕНЕРИУМ»



Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное заболевание, ассоциированное в 60–70% случаев с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента, приводящей к развитию комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА). Неблагоприятный прогноз общей и почечной выживаемости при естественном течении аГУС очевиден. В статье представлено клиническое наблюдение пациента с аГУС, у которого была идентифицирована гетерозиготная микроделеция *CFHR1*, *CFHR3* и мутация в гене *ADAMTS13 c.1016C>G (p.Thr339Arg)*. Особенностью случая явились преобладание гематологических проявлений ТМА над поражением почек и развитие экстраренальных проявлений. Несмотря на интенсивную плазмотерапию, купировать активность ТМА не удалось. Проведение комплемент-ингибирующей терапии с использованием российского биоаналога экулизумаба – Элизарии® – позволило достигнуть ремиссии заболевания, предотвратило развитие жизнеугрожающих состояний.

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром, дети, тромботическая микроангиопатия, плазмотерапия, делеция генов *CFHR1* и *CFHR3*, мутация *ADAMTS13 c.1016C>G (p.Thr339Arg)*, экулизумаб, Элизария®.

**Цит.:** Х.М. Эмирова, О.М. Орлова, А.Л. Музуров, Г.А. Генералова, Т.Е. Панкратенко, Т.Ю. Абасеева, П.А. Шаталов, А.А. Козина, В.В. Ильинский, А.М. Шустер, Д.А. Кудлай. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия*. 2019; 98 (5): 225–229.

Kh.M. Emirova<sup>1,2</sup>, O.M. Orlova<sup>1,2</sup>, A.L. Muzurov<sup>2,3</sup>, G.A. Generalova<sup>2</sup>, T.E. Pankratenko<sup>2</sup>,  
T.Y. Abaseeva<sup>2</sup>, P.A. Shatalov<sup>4,5</sup>, A.A. Kozina<sup>5</sup>, V.V. Ilinsky<sup>5</sup>, A.M. Shuster<sup>6</sup>, D.A. Kudlay<sup>6</sup>

## THE EXPERIENCE OF USING ELIZARIA® FOR ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; <sup>2</sup>St. Vladimir's Children's Clinical Hospital; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; <sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>5</sup>Genotek LLC; <sup>6</sup>Generium JSC, Moscow, Russia

### Контактная информация:

Эмирова Хадижа Маратовна – к.м.н., доц. каф. педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, врач-нефролог Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ  
Адрес: Россия, 127473, г. Москва, ул. Деделгатская, 20, стр. 1  
Тел.: (926) 605-15-31,  
E-mail: kh.emirova@outlook.com  
Статья поступила 19.08.19, принята к печати 20.09.19.

### Contact Information:

Emirova Khadizha Maratovna – candidate of medical sciences, associate prof. of Pediatrics Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; consulting nephrologist of Hemodialysis Department, St. Vladimir's Children's Clinical Hospital  
Address: Russia, 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20/1  
Tel.: (926) 605-15-31,  
E-mail: kh.emirova@outlook.com  
Received on Aug. 19, 2019, submitted for publication on Sep. 20, 2019.

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is an orphan disease, associated with uncontrolled activation of the alternative complement pathway in 60–70% of cases, leading to complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA). An unfavorable prognosis of overall and renal survival in the natural course of aHUS is obvious. The article presents a clinical observation of a patient with aHUS, in which heterozygous microdeletion *CFHR1*, *CFHR3* and a mutation in the *ADAMTS13* gene *c.1016C>G* (p.Thr339Arg) were identified. A peculiarity of the case was the predominance of TMA hematological manifestations over renal lesion and extrarenal manifestations development. Despite intensive plasma therapy, it was not possible to stop TMA activity. Complement-inhibitory therapy with Russian bio-analog of eculizumab – Elizaria® – allowed to achieve disease remission, prevent life-threatening conditions development.

**Keywords:** *atypical hemolytic uremic syndrome, children, thrombotic microangiopathy, plasmotherapy, deletion of the CFHR1 and CFHR3 genes, ADAMTS13 mutation c.1016C>G (p.Thr339Arg), eculizumab, Elizaria®.*

**Quote:** *Kh.M. Emirova, O.M. Orlova, A.L. Muzurov, G.A. Generalova, T.E. Pankratenko, T.Y. Abaseeva, P.A. Shatalov, A.A. Kozina, V.V. Ilinsky, A.M. Shuster, D.A. Kudlay. The experience of using Elizaria® for atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatrics. 2019; 98 (5): 225–229.*

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – крайне редкое заболевание прогрессирующего течения, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. В 60–70% случаев аГУС ассоциирован с мутацией в генах, кодирующих белки с функцией регулирования (факторы H, I, мембранокофакторный протеин, тромбомодулин (CFH, CFI, MCP, THBD)) и активирования (факторы B, C3 (CFB, C3)) альтернативного пути комплемента или выработкой анти-CFH-антител (АТ) [1]. Заболеваемость аГУС составляет в среднем 0,5 чел./1 млн населения в год (0,1–0,11 чел./1 млн населения в год – у детей младше 16–17 лет) [2]. Основным органом-мишенью при данном заболевании служат почки, однако в ряде случаев возможна генерализация тромботической микроангиопатии (ТМА), приводящая к развитию полиорганной недостаточности [3–5]. Экстрауремальные проявления ТМА встречаются у 19–38% пациентов в течение первых 6 мес. от манифестации заболевания [6]. Диагностируют аГУС при выявлении симптомокомплекса ТМА (микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, органная дисфункция) и исключения всех известных заболеваний и состояний, для которых он характерен [7, 8]. При естественном течении заболевания прогноз аГУС неблагоприятный: высока вероятность рецидивов, развития терминальной почечной недостаточности, потери почечного трансплантата у  $\frac{2}{3}$  пациентов [3], летального исхода.

С начала 2000-х годов был достигнут прогресс в понимании патофизиологии аГУС и его лечения, что привело к появлению экулизумаба – препарата из группы комплемент-ингибирующих АТ, представленного рекомбинантным гуманизированным моноклональным АТ – каппа-иммуноглобулином (IgG2/4k), блокирующим расщепление C5 компонента комплемента, быстро и стабильно ингибирующим образование анафилотоксина C5a и мембраноатакующих комплексов. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата как у детей, так и у взрослых с аГУС в виде блокирования хронической неконтролируемой активации компле-

мента, купирования клинико-лабораторных проявлений ТМА, улучшения/восстановления функции почек [9, 10]. Первое применение экулизумаба в Российской Федерации у пациентки 2 лет датировано июнем 2012 г. [11]. В 2019 г. на территории РФ был зарегистрирован первый биоаналог экулизумаба – препарат Элизария® (АО «ГЕНЕРИУМ», Россия), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований для подтверждения его биоаналогичности оригинальному препарату [12].

В настоящей публикации приводится клиническое наблюдение, которое иллюстрирует первый в России опыт успешного применения Элизарии® у пациента в возрасте 6 лет 4 мес с аГУС.

#### **Клиническое наблюдение**

Анамнез жизни: мальчик (8.01.2013 г.р.) от II беременности, II самостоятельных родов на 39-й неделе. Вес при рождении 2 800 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Вакцинирован по календарю. Ранее развитие без особенностей. На «Д» учете не состоит.

Анамнез заболевания: в возрасте 6 лет 4 мес. через 2 дня после ревакцинации живой аттенуированной вакциной против краснухи (27.03.19 г.) отмечены боль в горле, повышение температуры тела. Ребенок был осмотрен педиатром, назначена симптоматическая терапия по поводу диагностированного ОРЗ, фарингита. Спустя 3 суток в связи с сохраняющейся лихорадкой до 38 °С мальчик повторно осмотрен педиатром (01.04.19 г.), назначена антибактериальная терапия (амоксциллин) – без эффекта, с развитием аллергической реакции по типу крапивницы (04.04.19 г.). В связи с присоединением диспепсических расстройств в виде рвоты до 8 раз 8.04.19 г. ребенок доставлен скорой медицинской помощью в БУЗ ВО «Вологодская областная инфекционная больница» с диагнозом «острая кишечная инфекция». При обследовании выявлены нарастающая анемия (гемоглобин 110→74 г/л), фрагментированные эритроциты (шизоциты) в мазке крови «+», тромбоцитопения (82→28·10<sup>9</sup>/л), лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (лейкоциты 16,2·10<sup>9</sup>/л, метамиелоциты 6 %, миелоциты 12%, палочкоядерные нейтрофилы 1 %, сегментоядерные нейтрофилы 54%), повышение СОЭ (51 мм/ч), гиперазотемия (мочевина

24 ммоль/л, креатинин 101 мкмоль/л), гипербилирубинемия (общий билирубин/непрямой билирубин 50/41,8 мкмоль/л), протеинурия (2,99 г/л), макрогематурия. Проводились оральная регидратация, инфузионная, прокинотическая (метоклопрамид), антикоагулянтная (гепарин натрия) терапия.

По тяжести состояния 11.04.19 г. ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница». При переводе состояние расценено как тяжелое. Ребенок был в сознании, обращали на себя внимание иктеричность кожного покрова и склер, геморрагический синдром (петехиальная сыпь на шее, груди, конечностях), снижение мышечного тонуса, тахикардия (ЧСС до 136 уд/мин), макрогематурия на фоне сохранного диуреза. При обследовании выявлены признаки ТМА в виде Кумбс-негативной анемии (гемоглобин 73 г/л, шизоцитоз ++, ретикулоциты 29%, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 2407 Ед/л (норма 120–300 Ед/л), гаптоглобин 0 г/л (норма 0,9–3,16 г/л)), тромбоцитопении ( $110 \cdot 10^9$ /л), гиперазотемии (мочевина 23,3 ммоль/л, креатинин 110 мкмоль/л), а также определялись потребление С3 компонента (56,2 мг/дл при норме 90–180 мг/дл), повышение Д-димера (3,4 мкг/мл при норме 0–0,5 мкг/мл), протеинурия (2,6 г/л), макрогематурия. По данным УЗИ паренхима почек диффузно изменена, ренальный кровоток обеднен. На ЭКГ регистрировалась тахикардия до 130 уд/мин.

В дальнейшем при динамическом наблюдении обращали на себя внимание эпизоды повторного снижения значений гемоглобина (84→104→86→72→100 г/л) с нарастанием шизоцитоза (20%), потребления тромбоцитов (30→8→6→27→100→55·10<sup>9</sup>/л), повышения ЛДГ (2407→3260→2787→1833→1908 Ед/л), протеинурия (2,9→4,0 г/л), макрогематурия.

Проводилась дифференциальная диагностика с иммунными гемолитическими анемиями (проба Кумбса и антиэритроцитарные АТ отрицательные), типичным ГУС (анализ кала на кишечную группу – *E. coli*: энтеропатогенная, энтеротоксигенная, энтерогеморрагическая; *Shigella dysenteriae*, *Salmonella spp.*, *Yersinia enterocolitica*) и условно-патогенную флору (представители родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter* и др. – отрицательные), ГУС, ассоциированным с дефектным метаболизмом кобаламина (витамин В<sub>12</sub>, гомоцистеин, фолиевая кислота в пределах референсных значений), тромбоцитической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) (активность металлопротеазы ADAMTS13 – 105%), инфекциями (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса – отрицательные).

В отделении применялись инфузионная, антибактериальная (цефтриаксон), антикоагулянтная (надропарин кальция), гипотензивная (нифедипин, каптоприл) терапия, коррекция анемии (трансфузии эритроцитной взвеси № 6), плазмотерапия (трансфузии свежесамороженной плазмы (СЗП) из расчета 20 мл/кг/сут № 7, высокообъемные плазмообмены № 6). Дважды после плазмообменов (23.04.19 г.,

25.04.19 г.) использовалась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 20 мг/кг. Трансфузии СЗП от 22.04.19 г. и 26.04.19 г. осложнялись крапивницей.

Следует подчеркнуть, что несмотря на проводимую терапию, сохранялся симптомокомплекс ТМА в виде микроангиопатического гемолиза (гемоглобин 80→105→96 г/л, шизоциты 7–11%, ретикулоциты до 230%), 6-кратного повышения ЛДГ (1974 Ед/л), потребления тромбоцитов (135→108→38→51·10<sup>9</sup>/л), неолитурического острого почечного повреждения (ОПП) (мочевина 22,9 ммоль/л, креатинин 83 мкмоль/л), протеинурии (4,0 г/л), микрогематурии (эритроциты в моче 10–14 в поле зрения).

Таким образом, анамнестические данные (связь с вакцинацией, отсутствие диарейного продрома), динамика лабораторных показателей (повторные волны гемолиза и эпизоды потребления тромбоцитов), а также исключение других форм ТМА позволили установить у ребенка диагноз «аГУС». Несмотря на проведение регулярных плазмообменов/инфузий СЗП, антикоагулянтной и симптоматической терапии, клинико-лабораторная активность ТМА сохранялась.

Для дальнейшего лечения и определения тактики ведения 27.04.19 г. ребенок был переведен в Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира в г. Москва.

При поступлении – жалобы на слабость, головокружение. Тяжесть состояния была обусловлена выраженным цереброастеническим синдромом и синдромом гемолиза. При осмотре признаков гипергидратации не было, выявлены иктеричность кожного покрова и склер, экхимозы различной степени разрешения, тахикардия до 150 уд/мин, артериальная гипертензия (АД 120/92 мм рт. ст.). По данным лабораторного обследования, сохранялись Кумбс-негативная анемия (гемоглобин 96 г/л), тромбоцитопения ( $70 \cdot 10^9$ /л), 8-кратное повышение ЛДГ (2300 Ед/л), умеренно выраженная азотемия (мочевина 23 ммоль/л, креатинин 70 мкмоль/л), гипербилирубинемия (общий билирубин/непрямой билирубин 29,2/25,3 мкмоль/л) с небольшим повышением трансаминаз (АЛТ 67,4 Ед/л, АСТ 111 Ед/л), повышение Д-димера (690 нг/мл), растворимых фибрин-мономерных комплексов (6 мг% при норме 0–4 мг%), удлинение агрегации тромбоцитов (>60 с при норме 14–18 с, протеинурия (3,8 г/л), микрогематурия (эритроциты в моче до 14–16 в поле зрения). Диурез был сохранен. По данным инструментального обследования, определены синусовая тахикардия до 158 уд/мин, отек миокарда левого желудочка без нарушения фракции выброса (91%), признаки билиарного сладжа, нормальные линейные размеры почек (правая – 81x36 мм, паренхима 13 мм; левая – 83x35 мм, паренхима 15 мм) с невыраженным неравномерным повышением эхогенности паренхимы, обеднение ренального кровотока в кортикальном слое, повышение V<sub>max</sub> до 0,9 м/с при тенденции к повышению резистивного индекса до 0,8, выраженные «интерстициальные западения», неровный контур спектра на крупных артериях с сохранением венозного оттока.

В течение 3 суток проводилась плазмотерапия в режиме ежедневных трансфузий СЗП из расчета 20

мл/кг на инфузию, которые осложнялись аллергическими реакциями, что потребовало внутривенного введения антигистаминных препаратов и кортикостероидов. Параллельно осуществлялась гепатопротекторная (урсодезоксихолевая кислота), гипотензивная (бисопролол), антикоагулянтная (надропарин кальция) терапия. По параклиническим данным, сохранялись микроангиопатический гемолиз (гемоглобин 96→52→99→89 г/л, шизоцитоз 3→12%), тромбоцитопения (70→43→143→116·10<sup>9</sup>/л), повышение ЛДГ (2300→2325→2141 Ед/л), но азотовыделительная функция почек несколько улучшилась (мочевина 23,1→14,5→14,7 ммоль/л, креатинин 72→41,7→63,9→59,9 мкмоль/л).

Все вышеизложенное свидетельствовало о резистентности пациента к плазмотерапии, так как она не привела к купированию ТМА. Кроме того, трансфузии СЗП осложнялись аллергической реакцией. При этом течение аГУС сопровождалось не только развитием ОПП, но и присоединением экстраренальных проявлений в виде поражения сердца. В связи с этим было принято решение об инициации комплемент-ингибирующей терапии.

30.04.19 г. проведена 1-я инфузия Элизарии® (МНН: экулизумаб) в дозе 600 мг, 7.05.19 г. – 2-я инфузия препарата в дозе 300 мг внутривенно, в последующем – по 300 мг каждые 2 недели. В рамках протокола лечения на 9-е сутки (8.05.19 г.) от начала таргетной терапии проведена вакцинация против менингококковой и пневмококковой инфекций. После старта комплемент-ингибирующей терапии ребенок стал активнее, исчезли жалобы на головокружение и общую слабость, постепенно разрешились микроангиопатический гемолиз (гемоглобин 72→80→89→92 г/л, ЛДГ 1365→844→704→574→460 Ед/л) и ОПП (мочевина 12,5→7,9→8→4,8 ммоль/л, креатинин 59,9→55,1→49,5→32,9 мкмоль/л), нормализовалось число тромбоцитов (116→251→209→257→241·10<sup>9</sup>/л), уменьшилась протеинурия (3,8→0,65→0,2 г/л), исчезли экстраренальные проявления аГУС. Длительность анемии составила 38 суток, тромбоцитопении – 24 суток (уровень тромбоцитов нормализовался на 4-е сутки лечения препаратом Элизария®), азотемии – 19 суток.

При выписке из стационара (22.05.19 г.) клинико-лабораторные признаки ТМА были полностью купированы (гемоглобин 124 г/л, ЛДГ 201 Ед/л, тромбоциты 242·10<sup>9</sup>/л, мочевина 4,9 ммоль/л, креатинин 32,9 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации с использованием «bedside» формулы Шварца (pСКФ) 23 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, протеинурия 100 мг/сут), достигнута нормотензия. Признаков гипергидратации нет. По органам – без особенностей. Суточный диурез 1200 мл, моча светлая. По данным УЗИ, признаков отека миокарда и билиарного сладжа не обнаружено. Выписан в стабильном состоянии.

В результате секвенирования экзосом (Sure Select Focused Exome) методом секвенирования следующего поколения (NGS) на платформе Illumina Hi Seq 2500, 3.08.19 г. был проведен анализ более 6000 генов, включая расширенный спектр генов, ассоциированных с аГУС: *CD46*, *CFB*, *CFH*, *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3*,

*CFHR4*, *CFHR5*, *CFI*, *DGKE*, *PIGA*, *THBD*, *HF1*, *HUS*, *ARMD4*, *FHR3*, *HLF4*, *CFHL3*, *FHR1*, *HFL1*, *CFHL1*, *MCP*, *FI*, *ARMD13*, *BF*, *GBG*, *ARMD14*, *CFBD*, *NPHS7*, *ARMD9*, *THRM*, *THPH12*, *ADAMTS13*, *C3*, согласно протоколам, рекомендованным производителем. Аннотация мутаций и их патогенность предсказывались согласно Стандартам и Руководству, разработанному ACMG, AMP и CAP для интерпретации мутаций, полученных с помощью секвенирования. Количество копий мутаций и цитогенетические перестановки осуществляли с помощью CNVkit. В результате проведенного анализа на хромосоме 9 в гене *ADAMTS13* выявлена мутация с.1016C>G (p.Thr339Arg) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена в 9-м экзоне), определяемая по критериям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) как вероятно патогенная (Likely pathogenic). Популяционная частота данной мутации составляет 0,26%, в российской популяции – 0,25%. Также на хромосоме 1 выявлена гетерозиготная микроделеция 1q31.3(196743721-196801783)x1 протяженностью 58 063 пары нуклеотидов, содержащая гены *CFHR1* и *CFHR3*.

Неожиданной находкой при молекулярно-генетическом обследовании нашего пациента явилась мутация в гене *ADAMTS13*. Известно, что в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии мутации в гене *ADAMTS13* могут приводить к развитию врожденной формы ТТП (OMIM 274150). При NGS мутации во втором аллеле гена *ADAMTS13* не выявлены. Это не исключает наличия в этом гене второго патогенного варианта, поскольку исследованный ген мог быть прочитан неполностью из-за технических ограничений метода секвенирования. Однако ТТП в нашем наблюдении исключена, так как в период развития аГУС активность *ADAMTS13* составила >10% и плазматерапия не привела к купированию ТМА. Описаний в литературе генетических изменений *ADAMTS13* у пациентов с аГУС нами не найдено. В последнее время появляются данные о возможном участии в патогенезе аГУС не только патологии в системе комплемента, но и гемостаза. Очевидно, что генетические дефекты как системы комплемента, так и других факторов, играющих важную роль в процессах микроциркуляторного тромбообразования (*ADAMTS13*), также могут оказывать влияние на развитие и прогрессирование ТМА. Однако в нашем наблюдении потребление *ADAMTS13* не было, так как уровень активности металлопротеазы соответствовал референсным значениям.












Схожая микроделеция *CFHR1* и *CFHR3*, описанная в нашем наблюдении, была представлена в работе P.F. Zipfel et al. в 2007 г. [13]. Она ассоциирована с риском развития аГУС, обусловленного выработкой АТ к CFH, которые препятствуют связыванию CFH с C3b и поверхностью эндотелиальных клеток, способствуя нарушению активации альтернативного пути комплемента [14]. При гомозиготном варианте этой делеции в крови пациентов с аГУС отсутствуют *CFHR1* и *CFHR3*. Низкий уровень в крови белков *CFHR1* и *CFHR3* определяется при гетерозиготном варианте делеции, которая имела место в нашем наблюдении. Однозначно сказать, явилась ли данная микроперестройка причиной формирования клини-

ческого фенотипа, не представляется возможным, так как она может встречаться и у здоровых людей. Также для подтверждения антительной природы заболевания необходим контроль АТ к СФН, который в настоящее время не доступен в РФ.

Таким образом, представленное наблюдение иллюстрирует высокую эффективность препарата Элизария® (экулизумаб), вводимого в возрастных дозировках при лечении комплемент-опосредованной ТМА. Диагноз аГУС у плазморезистентного пациента не вызывал сомнений и был основан на классическом симптомокомплексе ТМА с экстраренальными проявлениями, длительным гемолизом, повторными эпизодами потребления тромбоцитов и подтвержден генетическим профилем обследуемого. Особенностью данного случая являются преобладание выраженности гематологических проявлений над поражением почек с последующим быстрым восстановлением их функции, наличие микроделяции *CFHR1* и *CFHR3*, а также выявление мутации в гене *ADAMTS13*, активность которой не была ниже референсных значений. Полученная динамика стабилизации состояния паци-

ента с полным купированием клинико-лабораторных признаков ТМА на фоне применения комплемент-ингибирующей терапии препаратом Элизария® (экулизумаб) еще раз подтвердила правильность установленного диагноза.

**Конфликт интересов:** Эмирова Х.М. и Музуров А.Л. принимают участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании АО «ГЕНЕРИУМ». Шустер А.М. и Кудлай Д.А. являются сотрудниками АО «ГЕНЕРИУМ». Остальные авторы конфликта интересов не имеют.

Emirova Kh.M.  0000-0002-7523-5889  
Orlova O.M.  0000-0001-5217-3753  
Muzurov A.L.  0000-0003-4131-9440  
Generalova G.A.  0000-0002-0184-4163  
Pankratenko T.E.  0000-0002-1791-7486  
Abaseeva T.Y.  0000-0002-7175-5633  
Shatalov P.A.  0000-0001-5374-8547  
Kozina A.A.  0000-0001-6755-6714  
Ilinsky V.V.  0000-0003-4377-2759  
Shuster A.M.  0000-0002-6980-7190  
Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467

## Литература

1. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodriguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017 Mar; 91 (3): 539–551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005. Epub 2016 Dec 16.
2. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, Nangaku M, Praga M, Rodriguez de Cordoba S. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2016; 14 (Suppl. 11): 2–15.
3. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Frémeaux-Bacchi V; HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016 Jan; 31 (1): 15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8. Epub 2015 Apr 11.
4. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. Published online February 24, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4).
5. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018 Feb 7; 13 (2): 300–317. doi: 10.2215/CJN.00620117. Epub 2017 Oct 17.
6. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, Fakhouri F, Scully M, Isbel N, Lommelé Á, Kupelian V, Gasteyger C, Greenbaum LA, Johnson S, Ogawa M, Licht C, Vande Walle J, Frémeaux-Bacchi V; Global aHUS Registry. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int.* 2018 Aug; 94 (2): 408–418. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.029. Epub 2018 Jun 19.
7. 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): 242–264.
8. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника,

диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018: 524.

9. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2169–2181.

10. Wong EKS, Goodship THJ, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Molecular Immunology.* 2013; 56 (3): 199–212.

11. Emirova Kh, Volokhina E, Tolstova E, Bert van den Heuvel. Recovery of renal function after long-term dialysis and resolution of cardiomyopathy in a patient with aHUS receiving eculizumab. *BMJ Case Rep.* 2016 Feb 15; 2016: pii: bcr2015213928. doi: 10.1136/bcr-2015-213928.

12. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И., Дёмина А., Максимова Л., Никитина И., Обухов А., Зайцев Д., Степанов А., Носырева М., Самсонов М. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2014; 1: 21–36.

13. Peter F Zipfel, Matthew Edey, Stefan Heinen, Mihly Józsi, Heiko Richter, Joachim Misselwitz, Bernd Hoppe, Danny Routledge, Lisa Strain, Anne E Hughes, Judith A Goodship, Christoph Licht, Timothy H. J Goodship, Christine Skerka. Deletion of Complement Factor H-Related Genes *CFHR1* and *CFHR3* Is Associated with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *PLoS Genet.* 2007 Mar; 3 (3): e41. Prepublished online 2007 Feb 1. Published online 2007 Mar 16. doi: 10.1371/journal.pgen.0030041

14. Valoti E, Alberti M, Iatropoulos P, Piras R, Mele C, Breno M, Cremaschi A, Bresin E, Donadelli R, Alizzi S, Amoroso A, Benigni A, Remuzzi G, Noris M. Rare Functional Variants in Complement Genes and Anti-FH Autoantibodies-Associated aHUS. *Front. Immunol.* 2019 May 1; 10: 853. doi: 10.3389/fimmu.2019.00853. eCollection 2019.