



<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 52 ДЗ г. Москвы

## Сложности в диагностике и выборе тактики лечения пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

Т.В. Кирсанова, к.м.н.<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич, д.м.н., проф.<sup>2</sup>, Е.С. Иванова, к.м.н.<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Татьяна Валерьевна Кирсанова, a\_tatya@mail.ru

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Столяревич Е.С., Иванова Е.С. Сложности в диагностике и выборе тактики лечения пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (3): 40–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-3-40-48

*В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты случаев атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) в клинической практике врачей разных специальностей. С каждым годом количество нозологий, при которых регистрируется феномен тромботической микроангиопатии (ТМА), неуклонно растет. Целями терапии аГУС являются ингибирование неконтролируемой активации комплемента, купирование проявлений ТМА, сохранение и улучшение функций пораженных органов. Длительный опыт использования экулизумаба продемонстрировал его превосходную эффективность благодаря радикальному улучшению прогноза в восстановлении почечной функции у пациентов с аГУС.*

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, морфологическая диагностика, генетическое исследование, антикомплементарная терапия, экулизумаб

### **Новые данные о дифференциальной диагностике тромботической микроангиопатии и выборе терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома**

В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты случаев атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) в клинической практике врачей разных специальностей. Это хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, приводящая к тромботической микроангиопатии (ТМА) и поражению сосудов микроциркуляторного русла. Особенно часто различные варианты ТМА встречаются при ведении больных в родовспомогательных учреждениях. ТМА в акушерской практике развиваются лавинообразно, поэтому проведение своевременной дифференциальной диагностики и правильный выбор тактики лечения определяют клинический прогноз пациенток. Важно, что сходство клинических проявлений при различных видах ТМА затрудняет дифференциальную диагностику и часто приводит к ошибочному назначению лекарственных препаратов.

ТМА характерна для ряда заболеваний, как приобретенных, так и наследственных, при которых имеет место повреждение эндотелия микроциркуляторного русла

с развитием микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении. С каждым годом количество нозологий, при которых регистрируется феномен ТМА, неуклонно растет, что обуславливает появление нового варианта ТМА, связанного с коронавирусной инфекцией. Первоначально синдром ТМА при остром повреждении почек был выявлен у детей. Обычно причиной ТМА у детей является кишечная инфекция, вызванная бактериями, производящими токсин. Клиническими симптомами при этой инфекции являются сильная боль в животе и кровавая диарея. Ведущим этиологическим агентом, ответственным за развитие ТМА, признана STEC-инфекция (*Shiga toxin-producing Escherichia coli*), вызываемая шига-токсин-продуцирующей кишечной палочкой различных серотипов. Вскоре после описания ГУС были выявлены случаи ГУС у детей без диареи с рецидивами ТМА, приводящими к терминальной почечной недостаточности. Возникло название «аГУС». Со временем стала понятна роль активации альтернативного пути комплемента при аГУС и была разработана антикомплементарная терапия. В силу доступности антикомплементарного лечения, а также из-за отсутствия специфичности диагностических критериев аГУС увеличилась частота постановки этого диагноза, особенно у взрослых.



Беременность сама по себе служит универсальным триггером проявления ТМА. При этом фенотипически ТМА у беременных может протекать по типу HELLP-синдрома, но морфологически и патогенетически может быть обусловлена совершенно различными механизмами. Еще в 1984 г. были опубликованы результаты наблюдения за пациенткой, у которой во время беременности диагностировали аденокарциному яичника и провели оперативное лечение. После родоразрешения у нее развился феномен ТМА без геморрагического колита. Результаты биопсии почки показали типичные признаки ТМА – тромбы в афферентных артериолах, анализ кала – *E. coli* штамма O104:H4, которая и стала причиной развития типичной агУС [1]. При беременности ТМА является одной из основных причин развития острого почечного повреждения, которое обуславливает высокую материнскую смертность во всем мире.

Во время беременности инфицирование шига-токсин-продуцирующей *E. coli* способствует возникновению генерализованной ТМА. Инфекция проникает через плацентарный барьер, поражая плод, что делает исход беременности крайне неблагоприятным [2].

Кроме того, ТМА выявляется у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). При ВИЧ-ассоциированной ТМА в лабораторных показателях определяются гемолитическая анемия, тромбоцитопения, повышение уровней непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина сыворотки, микроскопическая гематурия и протеинурия. При ВИЧ частота тромбоцитопении и других лабораторных признаков составляет 3–8%, у пациентов со СПИДом – 30–45%.

В свою очередь различные системные злокачественные новообразования могут вызывать широкий спектр клинических проявлений ТМА. У пациентов со злокачественными новообразованиями ТМА нередко индуцируется собственно неоплазией, а также лекарственными препаратами, используемыми для ее лечения.

В настоящее время ТМА, ассоциированная с беременностью, по-прежнему вызывает сложные диагностические и терапевтические вопросы. В период пандемии COVID-19 перед врачами встали новые сложные задачи по дифференциальной диагностике ТМА у беременных. Далее представлен случай из клинической практики, подтверждающий сложность диагностического поиска у беременных с COVID-19 в экстренной ситуации.

*Клинический случай 1.* Пациентка на 27–28-й неделе беременности была госпитализирована по поводу COVID-19 и повышенной температуры тела в течение семи дней. Состояние продолжало ухудшаться, нарастала дыхательная недостаточность, появились признаки гипоксии плода. Пациентка была направлена в перинатальный центр. После длительной транспортировки ее состояние ухудшилось. При поступлении: SpO<sub>2</sub> – 45%, антенатальная гибель плода. Пациентку подключили к аппарату искусственной вентиляции легких, провели экстренную операцию кесарева сечения. В общем анализе крови: тромбоциты – 34 тыс. Ед/мкл, обнаружены шизоциты (+++), активность ADAMTS-13 – 46%. Несмотря на проведение

плазмоинфузии, через неделю пациентка впала в кому. При проведении компьютерной томографии выявлено субарахноидальное кровоизлияние. В данном клиническом случае перед врачами стояла задача диагностического выбора между ТМА и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Одним из диагностических признаков ТМА является шизоцитоз в мазке крови, тогда как при ДВС-синдроме шизоцитоз в таком количестве, как при ТМА, не регистрируют.

Установлено, что шизоциты часто встречаются у больных с ДВС, но их число обычно не превышает 0,5%. Наличие шизоцитоза в количестве более 1% свидетельствует о ТМА. Таким образом, ориентируясь на наличие или отсутствие шизоцитоза, можно определить диагноз и назначить соответствующее лечение пациенту с подозрением на ДВС-синдром или ТМА [3].

Коагулопатия при коронавирусной инфекции представляет собой генерализованный процесс с множественным сосудистым поражением, в том числе капилляров микроциркуляторного русла. Поэтому у пациентов с COVID-19 регистрируются признаки ТМА, различные ишемические поражения кожных покровов (кожно-некротические дефекты), а также повышенный титр антител к фосфолипидам.

В связи с распространенностью септических осложнений в акушерстве во время беременности и в послеродовом периоде у женщин может развиваться вторичная ТМА, ассоциированная с инфекцией [4]. Физиологические гестационные изменения у беременных нередко связаны с гемодинамическими септическими изменениями (тахикардия, снижение уровня артериального давления). Кроме того, именно клиническая картина ТМА может выходить на первый план на фоне септического процесса, признаки инфекции могут отсутствовать. При этом пациенты с сепсисом всегда имеют нарушения свертывания разной степени выраженности – от незначительной активации до развернутого ДВС-синдрома.

В последние годы появилось такое понятие, как сепсис-ассоциированная микротромботическая болезнь. Считается, что сепсис, возникающий вследствие проникновения в кровь различных патогенов, вызывает генерализованное повреждение эндотелия. Однако нарушения целостности эндотелия сосудов минимальны, избыточного представления тканевого фактора, с которого начинается типичная гиперкоагуляция, нет. Активация собственной системы комплемента патогеном или эндотоксином провоцирует эндотелиальную дисфункцию, способствуя экзоцитозу мультимеров фактора Виллебранда и активации тромбоцитов. У больных с септическим процессом снижается активность ADAMTS-13. Поскольку активация комплемента при сепсисе в самом дебюте необходима для уничтожения патогена, теоретически антикомплемментарная терапия таким пациентам не показана. Поэтому требуется информация о точной роли комплемента на прогрессирующей стадии септической микротромботической болезни [5].

В качестве иллюстрации проявления ТМА, вызванной сепсисом, далее приведен ряд клинических случаев.



**Клинический случай 2.** У беременной после госпитализации в состоянии септического шока (повышение температуры тела до 40 °С, уровень артериального давления – 80/40 мм рт. ст., бактериурия) в посевах крови, мочи и околоплодных вод обнаружен избыточный рост *Staphylococcus aureus*. По данным обследований, пациентка имела все признаки ТМА, в частности некроз кончика носа, уровень тромбоцитов до  $9-14 \times 10^9/\text{л}$ , креатинина – 200 мкмоль/л, шизоцитоз. По данным антиглобулинового теста, выявлена Кумбс-позитивная гемолитическая анемия. Таким образом, у пациентки развился сепсис с острым поражением почек – стафилококковый ГУС.

**Клинический случай 3.** У другой пациентки, которая поступила в стационар на 22-й неделе беременности в состоянии септического шока, при госпитализации выявлены множественные петехии. В посевах крови обнаружен избыточный рост *S. aureus*. Больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, интубирована. Диагностирована антенатальная гибель плода, проведена операция кесарева сечения, и в связи с атонией выполнена тотальная гистерэктомия. Далее пациентке поставлен диагноз «аГУС». Однако показатели общей гемолитической способности комплемента (CH-50) составили 10% и менее. Получается, что применение антикомплемментарной терапии в данном случае было противопоказано. Блокада активности системы комплемента не позволила бы организму противостоять инфекционным агентам. Данные клинической практики демонстрируют, что сложных вопросов дифференциальной диагностики ТМА становится все больше.

Исходя из современных представлений, диагностика ТМА, как правило, основывается на выявлении классической клинико-лабораторной триады – тромбоцитопении, механической гемолитической анемии и органной дисфункции, особенно поражения центральной нервной системы (ЦНС), почек и сердца. Однако в клинической практике встречаются исключения. Так, у пациентки во время беременности были выявлены тяжелая тромбоцитопения, гемолитическая анемия, уровень ЛДГ – 12 780 Ед/л, шизоцитоз. Результаты инструментальных методов исследования – без особенностей. Уровень активности ADAMTS-13 – 0%. Сделан вывод о наличии у пациентки тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) без органной дисфункции. При беременности ТТП можно дифференцировать по тяжелому дефициту (< 10%) активности ADAMTS-13.

По данным ретроспективного исследования с участием 92 пациентов с ТТП, определяемой по низкой активности ADAMTS-13, острое повреждение почек развивается более чем у половины пациентов, при этом половина из них будут иметь в дальнейшем стойкое снижение почечной функции [6].

Современные исследования позволяют сделать вывод, что избыточная активация комплемента при ТТП будет проявляться ТМА с острым повреждением почек. В международных рекомендациях по лабораторному измерению ADAMTS-13 от 2020 г. ТТП диагностируется при активности фермента 10% и менее [7].

В руководстве Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) по диагностике ТТП 2020 г. интервал 10–20% оценивается как пограничный с необходимостью последующего исключения других заболеваний. По-видимому, пока придется выделять «серую зону» активности фермента с мониторингом уровня в дальнейшем [8].

При развитии симптомов ТМА у молодых людей, в том числе юных беременных пациенток, необходимо исключить ТМА, связанную с дефицитом кобаламина С. Это редкая форма ТМА, поражающая в основном детей и молодых людей. Для ее диагностики требуется измерение уровня гомоцистеина в крови и метилмалоновой кислоты в моче или плазме, а также обследование на гомоцистин-урию.

Существуют наследственные аномалии, не связанные с системой комплемента и способные приводить к формированию проявлений аГУС. В 2013 г. впервые были зарегистрированы две рецессивные мутации в гене диацилглицеролкиназа-эпсилон (*DGKE*). Эта мутация вызывает аГУС с массивной протеинурией и морфологически напоминает мембрано-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит.

При дифференциальной диагностике ТМА прежде всего следует оценивать влияние родоразрешения на регресс ТМА. В случае если после родоразрешения отмечается регресс симптомов ТМА (снижение выраженности гемолиза, тромбоцитопении), можно сделать вывод о наличии преэклампсии или HELLP-синдрома. Если родоразрешение не предотвращает прогрессирования симптомов, следует предполагать наличие у пациентки ТТП, аГУС или катастрофического антифосфолипидного синдрома.

Объединенная группа ТМА является основной причиной развития острого повреждения почек во время беременности и послеродового периода. В свою очередь диагноз «аГУС» по-прежнему ставится путем исключения, как только все другие причины ТМА отвергнуты. Только после этого назначается антикомплемментарная терапия, подавляющая избыточную активацию комплемента.

Целями терапии аГУС являются ингибирование неконтролируемой активации комплемента, купирование проявлений ТМА, сохранение и улучшение функции пораженных органов. Плазмообмен показан в качестве первой или второй линии терапии атипичного ГУС, в том числе в комбинации с другими видами лечения. Исключение составляют пациенты с мутацией MCP. Плазмообмен при атипичном ГУС может быть эффективным, но не снижает риска развития терминальной почечной недостаточности. Во всем мире при атипичном ГУС антикомплемментарная терапия назначается при недостаточном ответе на плазмотерапию.

Препарат Элизария® – первый российский биоаналог экулизумаба, который эффективно блокирует терминальный комплекс системы комплемента. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата Элизария® в отношении блокирования компонентов дистального отдела системы комплемен-



та [9–11]. Результаты применения препарата у пациентов с атипичным ГУС подтвердили его эффективность в отношении купирования клинико-лабораторных проявлений ТМА и улучшения функции почек [12–15].

Тем не менее не стоит назначать экулизумаб всем терминальным больным в качестве «терапии отчаяния». Блокада комплемента должна проводиться только по показаниям, если все возможные триггеры выявлены и удалены.

Проведено наблюдательное ретроспективное исследование взрослых диализ-зависимых пациентов с аГУС, которые получали плазмотерапию (плазмообмен) или плазмообмен и экулизумаб. В исследовании сравнивали влияние терапии на функцию почек, артериальную гипертензию, протеинурию, гематологические показатели, рецидивы и смертность. Среди пациентов, получавших экулизумаб, у 80% достигнуто полное восстановление функции почек, 100% прекратили диализ, у 20% снизилась протеинурия и ни у одного пациента не зарегистрировано рецидива заболевания [16].

Далее приведен пример эффективности антикомплемментарной терапии препаратом экулизумаб у пациентки с атипичным ГУС.

*Клинический случай 4.* Женщина, 2003 года рождения. Дебют заболевания характеризовался болью в животе, диареей, лихорадкой. Она была госпитализирована. При обследовании выявлены анурия, уровень тромбоцитов – 124 тыс. Ед/мкл. Находилась на ежедневном диализе и переливаниях свежзамороженной плазмы. Несмотря на терапию, состояние пациентки ухудшилось: острое нарушение мозгового кровообращения, отек головного мозга, двусторонняя пневмония, снижение уровня гемоглобина до 67 г/л, тромбоцитов до 62 тыс. Ед/мкл, ЛДГ – 3056 Ед/л, ADAMTS-13 – 37%. Прямая проба Кумбса – отрицательная. При исследовании кала патогенные энтеробактерии не обнаружены. С учетом триады ГУС, волнообразных изменений уровня тромбоцитов, отсутствия подтверждения острой кишечной инфекции, исключения ТТП и аутоиммунной гемолитической анемии больной подтвержден аГУС с острым повреждением почек и необходимостью переливаний свежзамороженной плазмы. Пациентке назначена таргетная комплемент-блокирующая терапия препаратом экулизумаб. Спустя два года был завершен диализ в связи с восстановлением функции почек. Отмечалось снижение уровня креатинина до 170 мкмоль/л.

Таким образом, длительный опыт использования экулизумаба продемонстрировал его превосходную эффективность благодаря радикальному улучшению прогноза в восстановлении почечной функции у пациентов с аГУС даже на фоне заместительной плазмотерапии. Назначение экулизумаба оправданно в тех случаях, когда на фоне плазмообмена достигнута гематологическая ремиссия, но сохраняется прогрессия органной дисфункции.

Таким образом, при подозрении на системную ТМА требуется прежде всего проведение дифференциальной диагностики. Именно адекватная диагностическая оценка позволит улучшить исходы пациентов.

### **Значимость морфологической диагностики для определения тактики ведения пациентов с ТМА**

Современный диагностический алгоритм позволяет эффективно определить наличие ТМА и начать лечение в максимально ранние сроки. Алгоритм подразделяется на два диагностических этапа. На первом этапе выявления ТМА необходимо определить наличие микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении и одного из вариантов органной патологии, на втором – определить форму ТМА, чтобы скорректировать терапию. Прежде всего определяют активность ADAMTS-13 и выполняют анализ на шига-токсин. Полученные результаты активности ADAMTS-13  $\leq 5\%$  свидетельствуют о ТТП, при ADAMTS-13  $> 5\%$  необходимо исключить вторичные формы: антифосфолипидный синдром, системную красную волчанку, ВИЧ, онкологию и др. При положительном результате анализа на шига-токсин можно говорить о типичном ГУС, ассоциированном с энтеропатогенной кишечной палочкой, продуцирующей шига-подобный токсин (STEC-ГУС). Далее для выявления аГУС необходимо определить антитела к ДНК, антинуклеарному фактору, кардиолипину и волчаночный антикоагулянт. Самые большие сложности вызывает диагностика причин ТМА, прямо или косвенно связанных с нарушениями регуляции системы комплемента. При этом любой комплемент-активирующий триггер запускает активацию альтернативного пути системы комплемента, а затем в условиях дефицита одного из факторов, регулирующих активность системы комплемента, эта активация становится неконтролируемой. Более того, она способствует повреждению собственных эндотелиальных клеток, что и проявляется картиной ТМА.

Для развития ТМА необходимо, с одной стороны, наличие наследственной предрасположенности, с другой – воздействие эндотелиотоксического триггера. Причем эти факторы должны соответствовать друг другу по своей выраженности. Таким образом, разнообразие клинических вариантов ТМА обусловлено множеством мутаций и триггеров.

В современных рекомендациях по диагностике аГУС предложено использовать целый ряд клинико-лабораторных методов, позволяющих уточнить природу ТМА [17].

Несмотря на то что в общей нефрологии морфологическая верификация диагноза признана золотым стандартом диагностики, при ТМА биопсия почки необязательна. Дело в том что морфологические изменения, выявляемые по биопсии при различных заболеваниях, сгруппированных под термином ТМА, одинаковы для всех. В большинстве случаев невозможно отличить одну форму от другой по результатам почечной биопсии, несмотря на различные патогенетические механизмы повреждения. Кроме того, у пациентов с ТМА при проведении биопсии почки возрастает риск осложнений.

Показаниями к проведению биопсии почки при ТМА являются [18]:

- сомнения в диагнозе аГУС;
- массивная протеинурия у больных с анемией и тромбоцитопенией;
- отсутствие эффекта от плазмотерапии;
- госпитализация в стационар в поздние сроки от дебюта ТМА;



- отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении);
- подозрение на вторичные формы ТМА;
- подозрение на хроническую ТМА.

Острая ТМА характеризуется следующей морфологической картиной: тромбозом, набуханием эндотелия, фиксацией фрагментированных эритроцитов в стенке капиллярных петель. Реже отмечается мезангиолиз с формированием микроаневризм. Для артерий и артериол помимо тромбоза характерны мукоидное набухание интимы, расширение субэндотелиального пространства, могут отмечаться участки некроза с депозитами фибрина в стенках сосудов.

При хронической стадии ТМА в клубочках формируется морфологический профиль мембранопролиферативного гломерулонефрита. Кроме того, определяются вторичные изменения клубочков, возникшие в результате ишемии вследствие вовлечения в процесс сосудов малого и среднего калибра. В результате репаративных процессов в артериях и артериолах наблюдаются миоинтимальная пролиферация (по типу «луковой шелухи»), артериологипертрофия.

Одинаковый морфологический профиль может присутствовать при ТМА разной этиологии с различными клиническими проявлениями, но ни в коей мере не определяет тактику лечения. Подходы к терапии зависят прежде всего от патогенеза ТМА.

Следует отметить ряд особенностей морфологической картины при ТМА, которая далеко не всегда проявляется тромбозом капиллярных петель и артериол.

В ряде случаев морфологическая картина полиморфна и противоречива, что требует дополнительных исследований.

Наиболее частым морфологическим признаком ТМА является расширение субэндотелиального пространства, которое может сочетаться с интралюминальным тромбозом, но чаще наблюдается изолированно, приводя к значительному сужению просвета сосудов. Такие варианты поражения в большинстве случаев встречаются при вторичных формах ТМА у взрослых пациентов. Более редким проявлением ТМА считается картина эндотелиоза в виде участков модификации капиллярных петель. Еще более редкое морфологическое проявление ТМА – мезангиолиз. Механизмы развития этой формы изменений не очень понятны, но характерны именно для этой патологии. Следствием тромбоза или обтурации просвета сосудов за счет набухания эндотелия при ТМА является также острая ишемия капиллярных петель. К наиболее тяжелым вариантам поражения, связанного с ишемией, выявляемым при морфологическом исследовании, относят формирование участков ишемического инфаркта или картины кортикального некроза.

При хронической ТМА морфологическая картина отражает процессы репарации поврежденных сосудов. К классическим формам хронической ТМА относят миоинтимальную пролиферацию и фиброз интимы по типу «луковой шелухи». Вовлечение сосудов среднего калибра при аГУС встречается редко, но достаточно характерно для антифосфолипидного синдрома и системной склероз-

дермии. Другая форма восстановления просвета сосудов – организация тромбов. Интерпретация этих изменений особенно затруднена в почечном трансплантате, где схожая картина может быть следствием перенесенного сосудистого отторжения.

Еще более сложной задачей является оценка хронических изменений в клубочках. В ответ на повреждение эндотелия происходят пролиферация эндотелиальных клеток, ремоделирование гломерулярных базальных мембран с образованием двойных контуров и формированием картины мембранопролиферативного гломерулонефрита (МППГН) – своеобразного морфологического паттерна, объединяющего группу гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии биоптатов, но различающихся по этиологии и патогенезу. Метод иммунофлюоресценции позволяет дифференцировать МППГН – отсутствие свечения клеток свидетельствует о МППГН, опосредованном хронической ТМА [19].

Помимо этого при хронической ТМА частым морфологическим феноменом являются вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз и признаки ишемической нефропатии.

Одна из наиболее сложных задач, стоящих перед морфологом, – обнаружение минимальных изменений, характерных для ТМА. Выявление даже незначительных признаков ТМА требует осторожности и дальнейшего углубленного анализа в направлении обнаружения возможных патологий и субклинических состояний, связанных с нарушениями регуляции системы комплемента.

В последние годы опубликовано несколько исследований, посвященных изучению особенностей морфологической картины в зависимости от природы ТМА. Так, в китайском исследовании изучали особенности морфологической картины ТМА в зависимости от ее природы. Несмотря на некоторые различия в морфологической картине, надежных морфологических критериев, позволяющих различить ТМА, ассоциированную со злокачественной гипертензией, акушерским ГУС, волчаночным нефритом, аГУС и почечным трансплантатом, выявить не удалось [20].

Остается актуальной проблема развития ТМА после трансплантации почки. Различают две возможные формы ТМА: рецидив аГУС после трансплантации почки и *de novo* ТМА ренального трансплантата. Варианты пост-трансплантационной ТМА имеют сходные механизмы развития с нарушением регуляции системы комплемента, но различаются по вкладу генетических факторов и эндотелиальных триггеров [21]. Важно, что данные формы ТМА по-разному отвечают на подавление системы комплемента. При возвратной ТМА трансплантата терапевтический подход заключается в раннем назначении комплемент-блокирующей терапии. Тогда как при *de novo* ТМА лечение в первую очередь направлено на устранение причины, ее спровоцировавшей, а комплемент-блокирующие препараты назначаются при наличии системных проявлений или при отсутствии эффекта терапии.

Опыт реальной клинической практики подтверждает, что для определения тактики ведения пациентов с ТМА,



особенно после трансплантации почки, в ряде случаев необходим анализ не только клинико-лабораторных данных, но и генетического исследования.

### Генетический профиль пациентов с атипичным ГУС

В генезе аГУС основную роль играет активация системы комплемента с повреждением эндотелия. Ключевую роль в развитии аГУС играют как генетические факторы, так и триггерные факторы окружающей среды. При этом чем тяжелее генетический фактор, тем меньший триггер требуется для развития заболевания. К значимым генетическим факторам относят мутации факторов комплемента Н, В, компонента С3 [22]. Менее тяжелыми считаются мутации фактора I и наличие антител к фактору Н, комбинированные мутации с мембранным кофакторным протеином (MCP).

Основу аГУС составляет генетически обусловленный дефект регуляции альтернативного пути комплемента, вследствие которого происходит его хроническая неконтролируемая активация. Белки-регуляторы, контролирующие активность альтернативного пути комплемента, можно разделить на три группы. Первую составляют факторы регуляции системы комплемента, к которым относятся мутации фактора Н, I (CFH, CFH/CFHR гибриды, CFI), MCP и антитела анти-CFH. Вторую группу представляют факторы активации системы комплемента – С3 и фактор В (CFB). К третьей относят факторы, связанные с коагуляцией, такие как тромбомодулин (THBD), DGKE [23]. Генетические мутации встречаются в среднем у 60% пациентов с атипичным ГУС. У пациентов с генетическими мутациями часто наблюдаются рецидивы даже после полного выздоровления по прошествии первого эпизода. Более того, у 60% пациентов с атипичным ГУС на фоне генетических мутаций заболевание прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности. Предрасположенность к аГУС наследуется по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. В случае аутосомно-рецессивного наследования у гетерозигот заболевание может протекать бессимптомно, однако во взрослом возрасте под воздействием выраженных триггеров не исключено развитие аГУС. В случае аутосомно-доминантного наследования у некоторых пациентов с диагнозом «аутосомно-доминантный аГУС» можно обнаружить кого-то из пострадавших или болеющих родственников, но в большинстве случаев семейный анамнез отрицательный из-за снижения пенетрантности патогенного варианта у бессимптомного родителя, ранней смерти родителя или патогенного варианта *de novo* у пробанда.

В обоих генетических типах клиническая тяжесть и фенотип заболевания часто различаются у людей с одними и теми же патогенными вариантами. Таким образом, невозможно предсказать возраст начала и/или прогрессирования и исхода заболевания.

Согласно данным литературы, для пациентов с различными вариантами генетических мутаций характерны фенотипические особенности аГУС. Так, у 50% пациентов с мутациями в гене *C3* заболевание проявляется в детском возрасте, и у более половины из них развивается терми-

нальная почечная недостаточность. Пенетрантность гена *C3* составляет 56%. Положительный ответ на переливание свежзамороженной плазмы отмечается у 57% пациентов. После трансплантации почки у 50% пациентов с мутациями в гене *C3* развивается рецидив атипичного ГУС. У пациентов с мутацией в гене *MCP* часто заболевание начинается в детстве и носит более легкий характер. В 80% случаев у пациентов происходит полная ремиссия, но часто наблюдаются рецидивы. Пенетрантность гена *MCP* составляет 53%. В отношении эффективности лечения свежзамороженной плазмой возникают сомнения. С учетом того что *MCP* является трансмембранным белком, патогенетически обосновать эффективность применения свежзамороженной плазмы в лечении этих пациентов не представляется возможным. В литературе данные по лечению свежзамороженной плазмой группы пациентов с мутацией в гене *MCP* различаются. По некоторым данным, у 100% пациентов могут наблюдаться спонтанные ремиссии без применения плазмотерапии. Прогноз после трансплантации почки у данной группы пациентов в целом положительный, без рецидивов.

В случае мутации гена *CFB* у 70% пациентов развивается терминальная почечная недостаточность. Данных об этой мутации недостаточно, поскольку она встречается достаточно редко.

У 70% пациентов с мутацией в гене *CFH* заболевание развивается в раннем возрасте, очень часто наблюдаются рецидивы. В большинстве случаев развивается терминальная почечная недостаточность или имеет место летальный исход. Пенетрантность этого гена составляет 48%. При лечении свежзамороженной плазмой у 60% наступает ремиссия, 20% пациентов умирают. Практически у всех пациентов с мутацией в гене *CFH* после трансплантации почки происходит рецидив аГУС.

При мутации гена *CFI*, кодирующего фактор I, у половины пациентов заболевание дебютирует в детском возрасте, и в конечном итоге у большинства из них развивается терминальная почечная недостаточность. Ремиссия на фоне плазмотерапии наблюдается только у 25% пациентов. После трансплантации почки у 70% пациентов заболевание возвращается в случае отсутствия профилактической терапии комплемент-блокирующим препаратом. Для мутации гена *DGKE* характерен дебют заболевания в возрасте до года. Как правило, после 10 лет эти пациенты уже имеют сформированную хроническую болезнь почек. Пенетрантность мутации гена *DGKE* составляет 100%. У 80% пациентов наблюдается ремиссия на фоне плазмотерапии. Рецидивы после трансплантации почки в случае этой мутации не описаны.

У большинства пациентов с мутацией гена *THBD* заболевание начинается в детстве, и у половины из них развивается терминальная почечная недостаточность. Лечение свежзамороженной плазмой в 80% случаев заканчивается ремиссией. Рецидив после трансплантации почки встречается редко.

На сегодняшний день разработана стратификация риска рецидива аГУС после трансплантации почки. Всех пациентов, которым планируется выполнение трансплантации почки, в зависимости от результатов ге-



нетического анализа можно разделить на три группы: пациенты высокого, среднего и низкого риска. К группе высокого риска относят пациентов, у которых был рецидив аГУС в предшествующем трансплантате и/или имеются патогенные варианты генов *C3*, *CFB*, *CFH* и гибридного аллеля фактора *CFH/CFHR1*. Эти пациенты нуждаются в постоянной терапии экулизумабом после трансплантации на протяжении всего периода функционирования трансплантата. Пациенты группы среднего риска имеют отрицательный результат генетического скрининга на мутации генов системы комплемента, или патогенный вариант гена *CFI*, или циркулирующие антитела к *CFH*. Данная группа пациентов нуждается в назначении профилактической терапии экулизумабом после трансплантации почки. Через год терапии при отсутствии признаков активации системы комплемента можно рассмотреть вопрос об отмене антикомплементарного препарата. К группе низкого риска рецидива аГУС после трансплантации почки относят пациентов с изолированными мутациями в генах *MCP* и *DGKE* или антителами против *CFH*, которые больше не выявлялись во время трансплантации почки и у которых положительный результат теста на антитела против *CFH* был ранее идентифицирован как единственная аномалия комплемента, связанная с аГУС. Пациенты группы низкого риска не нуждаются в назначении профилактической терапии экулизумабом, однако если после трансплантации у них возникают признаки ТМА, вопрос о возобновлении лечения экулизумабом обсуждается [24].

Далее представлен клинический пример, иллюстрирующий наблюдение за пациенткой группы высокого риска рецидива аГУС после трансплантации почки. Пациентке Л. с аГУС, который развивался в раннем послеродовом периоде и привел к терминальной ХПН, в 2012 г. была выполнена аллотрансплантация трупной почки. Через два года на фоне диареи развивался рецидив аГУС с картиной тромботической микроангиопатии почечного трансплантата и терминальной ХПН. При генетическом исследовании выявлены мутации факторов *CFH* и *CFI*. В 2015 г. пациентке выполнена повторная аллотрансплантация трупной почки с на-

значением комплемент-блокирующей терапии экулизумабом. К настоящему времени пациентка находится на терапии экулизумабом в течение шести лет. На фоне лечения сохраняется стабильный уровень креатинина – 125–130 мкмоль/л. С учетом генетических данных (мутация *CFH*), анамнеза (рецидив аГУС в предшествующем трансплантате) пациентка относится к группе высокого риска рецидива аГУС и нуждается в постоянной терапии экулизумабом на протяжении всего периода функционирования трансплантата.

В другом клиническом примере пациентке Е. на первом году жизни на фоне кишечной инфекции с развитием аГУС с ОПП проводили сеансы перитонеального диализа с последующим восстановлением функции почек, на фоне чего сохранялась артериальная гипертензия. В дальнейшем к 14 годам сформировалась ХБП с постепенным прогрессированием. В 22 года наблюдалась терминальная ХПН, начато лечение гемодиализом. Перед планируемой трансплантацией почки проведено генетическое исследование, выявлена изолированная мутация гена *MCP*. Таким образом, с учетом результатов генетического анализа (изолированная мутация *MCP*) пациентка относится к группе низкого риска рецидива аГУС после трансплантации и не нуждается в назначении профилактической терапии экулизумабом. Тем не менее она нуждается в постоянном наблюдении в посттрансплантационном периоде в плане настороженности активации ТМА и в случае появления признаков ТМА – назначении комплемент-блокирующей терапии экулизумабом.

## Заключение

Препарат Элизария® (АО «ГЕНЕРИУМ») – первый биоаналог экулизумаба, рекомбинантного гуманизированного человеческого моноклонального антитела к C5-компоненту комплемента. Терапия препаратом Элизария® приводит к быстрому и стабильному снижению активности терминального комплекса комплемента и нормализации количества тромбоцитов. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата у детей и у взрослых с аГУС в отношении проявлений ТМА и восстановления функции почек. 🌐

## Литература

1. Steele B.T., Goldie J., Alexopoulou I., Shimizu A. Post-partum haemolytic-uremic syndrome and verotoxin-producing *Escherichia coli*. *Lancet*. 1984; 1 (8375): 511.
2. Sacerdoti F., Scalise M.L., Burdet J., et al. *Escherichia coli* infections during pregnancy. *Microorganisms*. 2018; 6 (4): 111.
3. Lesesve J.-F., Martin M., Banasiak C., et al. Schistocytes in disseminated intravascular coagulation. *Int. J. Lab. Hematol*. 2014; 36 (4): 439–443.
4. Burlinson C.E.G., Sirounis D., Walley K.R., Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. *Int. J. Obstet. Anesth*. 2018; 36: 96–107.
5. Chang J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb. J*. 2019; 17: 10.
6. Zafrani L., Mariotte E., Darmon M., et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS 13 activity. *J. Thromb. Haemost*. 2015; 13 (3): 380–389.
7. Mackie I., Mancini I., Muia J., et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int. J. Lab. Hematol*. 2020; 42 (6): 685–696.

# Я живу!



Реклама

## ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба<sup>1-3</sup>
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента<sup>1,2</sup>
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией<sup>1,2</sup>
- Улучшает качество жизни пациентов<sup>1</sup>



**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер:** ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5b-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального гемоксепта комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам соевых бобов или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Экулизумаб® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® перед его назначением.<sup>3</sup>

1. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E. et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. Blood. 2019; 134 (Suppl. 1): 3748. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. III фаза клинического исследования Элизарии® и Солириса® у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты сравнительного анализа эффективности, безопасности и фармакологических данных. Журнал Блад. 2019; 134 (прил. 1): 3748). 2. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. Терапевтический архив. 2020; 92 (7): 77–84. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, [http://grls.rosmindzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx](http://grls.rosmindzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2  
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, [www.generium.ru](http://www.generium.ru)

 **Generium**  
Pharmaceutical





8. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (10): 2486–2495.
9. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (7): 77–84.
10. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood.* 2019; 134 (1): 3748.
11. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann. Hematol.* 2021; 100 (11): 2689–2698.
12. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (5): 225–229.
13. Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 76–78.
14. Lavrishcheva Y., Jakovenko A., Kudlay D. First Russian biosimilar of eculizumab in the treatment of an adult patient with atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020; 35 (3): gfaa142.P0137, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0137>.
15. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А. Новое в дифференциальной диагностике различных вариантов тромботических микроангиопатий в акушерстве. *Медицинский совет.* 2021; 3: 98–105.
16. Cao M., Leite B.N., Ferreira T., et al. Eculizumab modifies outcomes in adults with atypical hemolytic uremic syndrome with acute kidney injury. *Am. J. Nephrol.* 2018; 48 (3): 225–233.
17. Goodship T.H.J., Cook H.T., Fakhouri F., et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 91 (3): 539–551.
18. Козловская Н., Прокопенко Е., Эмирова Х. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ.* 2015; 17 (3): 242–264.
19. Sethi S., Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis – a new look at an old entity. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (12): 1119–1131.
20. Yu X.-J., Yu F., Song D., et al. Clinical and renal biopsy findings predicting outcome in renal thrombotic microangiopathy: a large cohort study from a single institute in China. *Scientific World J.* 2014; 2014: 680502.
21. Zuber J., Quintrec M.L., Sberro-Soussan R., et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 7 (1): 23–35.
22. Zuber J., Quintrec M.L., Morris H., et al. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant. Rev. (Orlando).* 2013; 27 (4): 117–125.
23. Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019; 26 (2): 99–110.
24. Zuber J., Frimat M., Caillard S., et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 30 (12): 2449–2463.

## Difficulties in the Diagnosis and Choice of Treatment Tactics for Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

T.V. Kirsanova, PhD, E.S. Stolyarevich, PhD, Prof., E.S. Ivanova, PhD

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 52, Moscow

Contact person: Tatyana V. Kirsanova, [a\\_tatya@mail.ru](mailto:a_tatya@mail.ru)

*In recent years, there has been a trend towards an increase in the incidence of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in the clinical practice of doctors of various specialties. Every year the number of nosologies in which the phenomenon of TMA is recorded is steadily growing. The goals of aHUS therapy are the inhibition of uncontrolled complement activation, the relief of TMA manifestations, and the preservation and improvement of the function of the affected organs. Long-term experience with eculizumab has demonstrated its superior efficacy by dramatically improving the prognosis of renal function recovery in aHUS patients.*

**Key words:** atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, morphological diagnostics, genetic testing, anticomplementary therapy, eculizumab