

Семейный атипичный гемолитико-уремический синдром: история одной семьи

Т.П. Макарова¹, Х.М. Эмирова², Ю.С. Мельникова¹, Л.В. Поладова³, О.А. Карпова³,
Л.А. Давлиева⁴, П.А. Шаталов^{5,6}, В.В. Ильинский^{6,7}

¹ Кафедра госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет", ул. Бутлерова, д. 49, 420012, Казань, Республика Татарстан, Россия

² Кафедра педиатрии ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет", 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ Нефрологическое отделение ГАУЗ "Детская республиканская клиническая больница", Оренбургский тракт, д. 140, 420059, Казань, Республика Татарстан, Россия

⁴ Приемно-диагностическое отделение ГАУЗ "Детская республиканская клиническая больница", Оренбургский тракт, д. 140, 420059, Казань, Республика Татарстан, Россия

⁵ Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова", ул. Островитянова, д. 1, 117997, Москва, Россия

⁶ ООО "Генотек", Наставнический переулок, 17/1, 105120, Москва, Россия

⁷ Центр геномных технологий НИИ трансляционной медицины ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. им. Н.И. Пирогова", ул. Островитянова, д. 1, стр. 9, 117997, Москва, Россия

Family atypical hemolytic-uremic syndrome: the history of one family

T.P. Makarova¹, Kh.M. Emirova², Y.S. Melnikova¹, L.V. Poladova³, O.A. Karpova³, L.A. Davlieva⁴,
P.A. Shatalov^{5,6}, V.V. Ilyinsky^{6,7}

¹ Chair of Hospital Pediatrics, Kazan state medical university, 49, Butlerova Street, 420012 Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

² Chair of Pediatrics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Delegatskaya Str., bld. 1, 127473 Moscow, Russian Federation

³ Department of Nephrology, Children's Republican Clinical Hospital, 140, Orenburg highway, 420059 Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

⁴ Reception and diagnostic department, Children's Republican Clinical Hospital, 140, Orenburg highway, 420059 Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

⁵ Chair of Histology, Embryology and Cytology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianova Str., 117997 Moscow, Russian Federation

⁶ Genotek Ltd., 17, Nastavnichesky pereulok, bld. 1, 105120 Moscow, Russian Federation

⁷ Center for Genomic Technology Research Institute of Translational Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianova Str., bld. 9, 117997 Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, плазматерапия, мутация C3, экулизумаб

Адрес для переписки: Тамара Петровна Макарова
e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Corresponding author: Tamara P. Makarova
e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Резюме

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это редкое комплемент-опосредованное жизнеугрожающее заболевание, относящееся к группе тромботических микроангиопатий (ТМА). В настоящее время известно свыше 400 мутаций генов, кодирующих белки комплемента. В 20% случаев диагностируются семейные формы аГУС. На долю мутаций гена C3 приходится от 4 до 10% случаев. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие аГУС у трех членов семьи (отца и 2 детей), что свидетельствует об аутосомно-доминантном типе наследования заболевания. Клинический диагноз был подкреплён результатами генетического исследования системы комплемента, идентифицировавшего мутацию гена C3-компонента комплемента (p.Ile1157Thr) у сына. Возраст реализации аГУС различался в пределах семьи. У отца дебют заболевания в 12 лет, а у детей – в грудном (у сына в 6 мес., дочери – в 7 мес.) возрасте. В представленном наблюдении особенностью течения болезни у всех членов семьи явилось развитие классического симптомокомплекса аГУС без экстраренальных симптомов. Тяжесть клинических проявлений различалась среди членов семьи: отец имел 3 эпизода активности комплемент-опосредованной ТМА, дочь – 1, а сын – 5. При этом у отца и дочери выраженность гематологических проявлений аГУС преобладала над выраженностью нефрологических. У сына только в первых 2 эпизодах тяжесть заболевания была обусловлена выраженностью гемолиза, преобладавшего над остальными симптомами ТМА, а при последующих рецидивах – развитием диализ-зависимой почечной недостаточности. Все члены семьи были плазмочувствительными. Проведение комплемент-блокирующей терапии (экулизумаб) у детей позволило достигнуть ремиссии аГУС с полным восстановлением функции почек.

Abstract

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare complement-mediated life-threatening disease belonging to the group of thrombotic microangiopathies (TMA). Currently, over 400 mutations in the genes encoding complement proteins are known. In 20% of cases, familial forms of aHUS are diagnosed. C3 mutations account for 4 to 10% of cases. The presented clinical observation demonstrates the development of aHUS in three family members (father and 2 children) with indications of an autosomal dominant type of disease inheritance. The clinical diagnosis was supported by the results of a genetic study of the complement system that identified the C3 complement component gene mutation (p.Ile1157Thr) in a family member (a son). The age of implementation of aHUS differed within the family members. The father has a debut of the disease at the age of 12, the children were diagnosed in their infancy (6 months for son, 7 months for daughter). In the presented observation, the peculiarity of the course of the disease in all family members was the development of the classical symptoms of aHUS without extrarenal symptoms. The severity of clinical manifestations differed among family members: the father had 3 episodes of activity of complement-mediated TMA, the daughter – 1, and the son – 5. At the same time, for father and daughter, the severity of hematological manifestations of aHUS prevailed over nephrological ones. For the son, this was observed only in the first 2 episodes. The severity of the disease was due to the severity of hemolysis over the remaining symptoms of TMA, and in subsequent relapses the severity was caused by the development of dialysis-dependent renal failure. All family members were plasma sensitive. Complement-blocking therapy (eculizumab) in children made it possible to achieve aHUS remission with complete restoration of renal function.

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, plasma therapy, mutation C3, eculizumab

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента (АПК), ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. Основным органом-мишенью микроангиопатического тромбообразования служат почки, однако в ряде случаев возможна генерализация тромботической микроангиопатии (ТМА), приводящая к развитию полиорганной ишемии с картиной полиорганной недостаточности [1, 2]. Приблизительно

у 10-20% больных аГУС носит семейный характер, что определяется по развитию заболевания, по крайней мере, у двух членов семьи. В то же время, неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности его генетической передачи. Существует аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы наследования аГУС. При аутосомно-доминантной форме аГУС в большинстве случаев заболевание манифестирует во взрослом возрасте и имеет неблагоприятный прогноз. При аутосомно-рецессивной форме аГУС дебютирует в раннем детском возрасте, имеет рецидивирующее течение и высокую летальность [3].

В настоящее время аГУС является диагнозом исключения и устанавливается после того, как отвер-

гнутой диагностики всех остальных первичных и вторичных ТМА.

В последнее десятилетие средством патогенетической терапии для пациентов с аГУС является применение *Экулизумаба* – препарата из группы комплементингибирующих антител, представленного моноклональными антителами против С5 компонента комплемента, блокирующими его расщепление и ингибирующими образование анафилотоксина С5а и мембрано-атакующих комплексов. Применение Экулизумаба, позволяет остановить неконтролируемую активацию комплемента, предотвратить развитие необратимых осложнений аГУС и сохранить жизни больных [1, 4-6].

В настоящей публикации приведено описание семьи, в которой диагностированы три случая заболевания аГУС (отец и 2 сибса).

Описание случая

Начало аГУС у отца имело место в 12 лет. В последующем рецидивы болезни развились в 14 и 20 лет. Все три эпизода активности ТМА характеризовались классической триадой ГУС, но с преобладанием выраженности микроангиопатического гемолиза, требовавшим повторных трансфузий эритроцитарной массы, над другими симптомами заболевания. Ни в одном случае не отмечено развития диализ-зависимого острого почечного повреждения (ОПП). Следует подчеркнуть, что при наблюдении в периоде детства отцу был установлен диагноз "ГУС" без выделения атипичной формы, а при переводе во взрослую сеть пациент наблюдался с диагнозом "ПНГ (пароксизмальная ночная гемоглобинурия)". При обследовании в 2015 г. после развития симптомокомплекса ТМА у сына, клон ПНГ у отца не выделен. В настоящее время состоит на диспансерном учете у нефролога с диагнозом "аГУС". Признаков активности ТМА в последние 7 лет не выявлено, отец имеет нормальную функцию почек.

Мальчик Т. (сын, 26.03.14 г.р.) заболел остро в возрасте 6 месяцев (01.10.14 г.). На фоне слабости, вялости, субфебрильной температуры, кашля и насморка появилась постепенно нарастающая иктеричность кожи, в дальнейшем присоединилась многократная рвота. По тяжести состояния ребенок 04.10.14 г. госпитализирован в нефрологическое отделение Детской республиканской клинической больницы г. Казани (ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ). Тяжесть состояния при поступлении была обусловлена уремической интоксикацией, гемолитическим и цитолитическим синдромами. По данным лабораторного обследования выявлена анемия, выраженный рети-

Таблица 1 | Table 1
Результаты лабораторного обследования при манифестации ТМА
The results of laboratory tests in the debut of TMA

Показатель	Результат	Референсные значения
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,5	3,7-5,3
Гемоглобин, г/л	50	105-135
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	36	217-553
Ретикулоциты, %	8,6	0,2-1,0
Мочевина, ммоль/л	17	2,5-8,3
Креатинин, мкмоль/л	97	27-62
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	839,8	81-234
Общий билирубин, мкмоль/л	70,6	3,0-17,0
• прямой/непрямой билирубин	18,6/52,0	0-3,0/0-17,0
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	92	0-45
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л	78	0-35
С3 компонент комплемента, г/л	0,72	0,9-1,8
Гаптоглобин, г/л	0,02	0,3-2,0
ADAMTS13, %	88	80-122
Анти CFH-антитела, %	61	0-300
Посев кала на патогенную кишечную флору	отр.	отр.
ПЦР ДНК ЕНЕС	отр.	отр.
Клон ПНГ	отр.	отр.

Примечание: CFH – фактор комплемента Н, ПЦР – полимеразно-цепная реакция, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ЕНЕС – энтерогеморрагическая кишечная палочка, ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

кулоцитоз, тромбоцитопения, азотемия, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 4 норм и печеночных ферментов >2 норм (Табл. 1).

В анализах мочи протеинурия (0,6 г/л), микрогематурия (эритроциты до 15-23 в п/зр). Уровень ADAMTS13 в крови составил >10%, что позволило исключить тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП). Анализ крови на Шига-токсин отрицательный, определение Шига-токсина в кале тест-полоской – отрицательно. Были также исключены аутоиммунная гемолитическая анемия (антиэритроцитарные антитела отр., прямая проба Кумбса отр.), ГУС, ассоциированный с выработкой антител к фактору комплемента Н (61% при норме до 300%), болезнь Минковского-Шоффара (отсутствие сфероцитов в мазке крови, осмотическая резистентность эритроцитов в норме) и вирусные гепатиты (HBsAg, HCV отр.).

Ребенку на основании выявленной микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении, неолитического ОПП был установлен диагноз гемолитико-уремического синдрома. В заместительной почечной терапии (ЗПТ) мальчик не нуждался. Проведены антибактериальная, инфузионная и посиндромная терапия. В связи с достигнутым клинико-лабораторным улучшением выписан домой под амбулаторное наблюдение.

В возрасте 8 месяцев (24.11.14 г.), через 7 недель от дебюта заболевания, развился первый рецидив аГУС. Отмечалась многократная рвота, жидкий стул,

повышение температуры до фебрильных цифр (38,6°C), которую снижали ибупрофеном. Вновь пациент был госпитализирован в нефрологическое отделение ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ с микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) (проба Кумбса отр., гемоглобин (Hb) 107→81 г/л, ЛДГ 840,5 Ед/л, гаптоглобин 0,05 г/л), тромбоцитопенией (153→88→67×10⁹/л), азотемией (мочевина 11,82 ммоль/л, креатинин 99 мкмоль/л), гипербилирубинемией (общего билирубин до 45,9 мкмоль/л: непрямо́й/прямо́й 33,7/12,2 мкмоль/л), повышением АСТ >3 норм (до 123,7 Ед/л), выраженным потреблением С3 компонента комплемента (0,33 г/л), гипофибриногенемией (1,1 г/л при норме 2-4 г/л), удлинением АЧТВ (59,1 сек. при норме 25,0 – 36,5 сек.) и ТВ (40,7 сек. при норме 12,0 – 18,0 сек.), протеинурией до 3 г/л. В результате проводимой инфузионной терапии со стимуляцией диуреза самочувствие ребенка улучшилось, быстро нормализовались показатели азотистых шлаков, признаки комплемент-опосредованной ТМА были купированы. Пациент и на этот раз не нуждался в ЗПТ. Принимая во внимание рецидивирующее течение ТМА и наследственный анамнез, ребенку установлен клинический диагноз "Атипичный ГУС, семейная форма". Ребенок был выписан домой под наблюдение педиатра-нефролога по месту жительства. В течение последующих 6 месяцев мальчик дважды госпитализировался в нефрологическое отделение ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ для оценки лабораторных маркеров ТМА и контроля ренальных функций. Согласно результатам динамического наблюдения, обращала на себя внимание анемия (Hb 90→82→87 г/л), повышенный уровень ЛДГ (750,2 Ед/л) и протеинурия (0,4-0,6 г/л) при нормальных показателях азотемии, что свидетельствовало о субклинической активности ТМА [7].

Второй рецидив заболевания возник в возрасте 1 года 5 мес. – через 7 месяцев (20.09.15 г.) после первого рецидива и проявлялся аналогичными симптомами: многократной рвотой, вялостью, желтушностью кожного покрова и склер. Вновь отмечались проявления МАГА (Hb 93 г/л, ЛДГ 2047 Ед/л), тромбоцитопения (67→41×10⁹/л), повышение билирубина (42,5 мкмоль/л), мочевины (37,3 ммоль/л) и креатинина (384 мкмоль/л), снижение С3 компонента комплемента (0,8 г/л). По тяжести состояния ребенок был госпитализирован в реанимационное отделение ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ. Впервые возникла необходимость в проведении ЗПТ (9 процедур гемодиализа), параллельно проводились плазмотерапия (6 трансфузий свежезамороженной плазмы), коррекция анемии (2 трансфузии эритроцитарной взвеси), нефропротективная и антибактериальная терапия. Выписан домой в состоянии ремиссии под наблюдение педиатра-нефролога.

Третий рецидив аГУС развился в возрасте 2 лет 1 мес – через 8 месяцев (21.04.16 г.) после второго рецидива. Появились жалобы на рвоту, повышение температуры тела до фебрильных цифр, уменьшение диуреза, изменение цвета мочи. По данным лабораторного обследования: эритроциты 2,21×10¹²/л, Hb 116→61 г/л, тромбоциты 136→33×10⁹/л, мочевины 9→35 ммоль/л, креатинин 42→259 мкмоль/л, АЛТ/АСТ 21,1/86,7 Ед/л, повышение уровня ЛДГ до 2642 Ед/л, нормальные значения гаптоглобина (0,33 г/л) и С3 компонента комплемента (0,91 г/л), протеинурия (1,66 г/л), макрогематурия. Проведено 8 трансфузий СЗП, 2 трансфузии эритроцитарной взвеси, 4 сеанса гемодиализа. В связи с сохраняющимися признаками ТМА и явлениями почечной недостаточности 30.04.2016 г. было принято решение о начале лечения *Экулизумабом* в индукционном режиме в дозе 300 мг 1 раз в неделю №3 с последующим переходом на поддерживающий режим (300 мг каждые 2 недели).

После первой инфузии препарата отмечено повышение Hb (100 г/л), нормализация тромбоцитов (475×10⁹/л) и креатинина крови (креатинин 49 мкмоль/л), снижение ЛДГ (633 Ед/л), диурез составил 1,5 л/сут. На фоне продолжающейся терапии *Экулизумабом* состояние ребенка стабилизировалось: купированы признаки ТМА, ОПП разрешилось в короткие сроки. Однако проведение комплемент-блокирующей терапии пришлось ограничить 5 месяцами (до 05.10.16 г.).

Четвертый рецидив аГУС развился в возрасте 2 лет 11 мес – через 5 мес (06.03.17 г.) после отмены комплемент-блокирующей терапии. Он сопровождался развитием МАГА, тромбоцитопенией, диализ-зависимого ОПП, потреблением С3 компонента комплемента, протеинурией нефротического уровня, макрогематурией (Табл. 2).

Таблица 2 | Table 2

Результаты лабораторного обследования при четвертом рецидиве аГУС
The results of laboratory tests during the fourth relapse aHUS

Показатель	Результат	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	81	105-135
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	50	217-553
Мочевина, ммоль/л	27,3	2,5-8,3
Креатинин, мкмоль/л	259	27-62
Общий белок, г/л	48,4	64-82
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	3010	81-234
Общий билирубин, мкмоль/л	44,4	3,0-17,0
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	231,5	0-35
С3 компонент комплемента, г/л	0,6	0,9-1,8
Гаптоглобин, г/л	0,7	0,3-2,0
Протромбиновая активность, %	57,8	70-125
Фибриноген, г/л	6,1	2-4
Белок в моче, г/л	5,0	отр.

Параллельно была выявлена гипопротенемия, снижение протромбиновой активности и фибриногена, повышение АСТ до 6 норм. По данным УЗИ почек: увеличение линейных размеров почек (левая почка 84×30 мм, правая почка 87×36 мм), отсутствие ренального кровотока в кортикальном слое. Впервые присоединилась артериальная гипертензия. Проводилась плазматерапия (6 трансфузий СЗП), коррекция анемии (2 трансфузии эритроцитарной взвеси), ЗПТ (4 процедуры гемодиализа). Была возобновлена терапия Экулизумабом, продолжавшаяся в течение 7 мес (до октября 2017 г.). На фоне комPLEMENT-блокирующей терапии аГУС явления МАГА, тромбоцитопении и ОПП разрешились, достигнута нормализация артериального давления. Вновь констатирована ремиссия ТМА. В последующем – с октября 2017 г. до февраля 2019 г. ребенок наблюдался амбулаторно, рецидивов аГУС не было зафиксировано.

В результате секвенирования экзома (SureSelect Focused Exome) методом секвенирования следующего поколения (NGS) на платформе Illumina HiSeq 2500, 02.02.18 г. был проведен анализ более 6000 генов, включая спектр генов, ассоциированных с аГУС: CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFB, CFI, C3, MCP, THBD, DGKE, согласно протоколам, рекомендованным производителем. Аннотация мутаций и их патогенность предсказывалась согласно Стандартам и Руководству, разработанным 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 19 в гене C3 выявлена мутация с.3470T>C (p.Ile1157Thr) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена в экзоне 27), определяемая по критериям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) как вероятно патогенная (Likely pathogenic). Популяционная частота данной мутации не установлена.

Терапия *Экулизумабом* возобновлена в феврале 2019 г. в рамках Федерального финансирования. При старте терапии признаков лабораторной активности заболевания не отмечалось (Hb 131 г/л, пизоциты не обнаруживаются в мазке крови, ЛДГ 242 Ед/л, тромбоциты 150×10^9 /л, мочевины 5,4 ммоль/л, креатинин 34 мкмоль/л, белок в моче отр.). По данным УЗИ линейные размеры почек в пределах возрастной нормы (левая почка 73×28 мм, правая почка 73×29 мм), ренальный кровоток сохранен. Состояние ребенка остается стабильным.

У младшей сестры пациента дебют аГУС произошел в возрасте 7 месяцев (12.03.2018 г.). На фоне вялости, сонливости, периодического беспокойства, повышения температуры (38,2°C) появилась иктеричность кожного покрова, повторная рвота, олигурия, изменение цвета мочи. Ребенок госпитализирован в нефрологическое отделение ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ в тяжелом состоянии за счет признаков по-

чечной недостаточности с гипергидратацией (отеки на лице, нижних конечностях), гемолитической анемии, тромбоцитопении. Олигурия в течение суток. По параклиническим данным выявлен симптоматический комплекс ТМА в виде МАГА (проба Кумбса отр., Hb 93→79 г/л, общий билирубин 74,5 г/л, ЛДГ 1371→2239 Ед/л, гаптоглобина 0,25→0,05 г/л), тромбоцитопения (53×10^9 /л), азотемия (мочевина 6,2→8 ммоль/л, креатинин 48→68 мкмоль/л), снижение С3 компонента комплемента (0,8 г/л) и повышение АСТ (140→175 Ед/л), протеинурия (5 г/л), микрогематурия. В период пребывания в стационаре проводилась коррекция анемии (1 трансфузия эритроцитарной взвеси), плазматерапия (8 трансфузий СЗП), антибактериальная и инфузионная терапия. В результате этого лечения состояние ребенка стабилизировалось, анемия в динамике не нарастала, нормализовалось число тромбоцитов (481×10^9 /л), однако сохранялись повышенный уровень ЛДГ (до 848 Ед/л) и протеинурия (5 г/л). Девочка выписана домой под наблюдение педиатра-нефролога по месту жительства. По результатам обследования от 18.09.18 г. признаков активности аГУС нет: Hb 124 г/л, тромбоциты 297×10^9 /л, ЛДГ 276 Ед/л, мочевины 6,9 ммоль/л, креатинин 28 мкмоль/л, рСКФ по формуле Шварца 117 мл/мин/1,73 м², суточная протеинурия 80 мг, в разовых анализах мочи белка нет, сохраняется микрогематурия. Принимая во внимание природу заболевания и семейный анамнез, в феврале 2019 г. начата терапия *Экулизумабом*. По результатам обследования от 20.02.19 г. Hb 126 г/л, тромбоциты 278×10^9 /л, мочевины 5 ммоль/л, креатинин 34 мкмоль/л, ЛДГ 305 Ед/л, белок в моче отр. В настоящее время комPLEMENT-блокирующая терапия продолжается.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие аГУС у трех членов семьи – в 2 поколениях, что свидетельствует об аутосомно-доминантном типе наследования заболевания. Известно, что возраст реализации, тяжесть клинических проявлений и исход болезни может различаться в пределах одной семьи. В большинстве своем это обусловлено вариабельной экспрессией мутантного гена, а в ряде случаев – воздействием на фенотип генов-модификаторов и факторов внешней среды [8].

В нашем наблюдении возраст начала аГУС среди членов семьи различался: дебют заболевания у отца произошел в подростковом возрасте, а у детей – в грудном (у сына в 6 мес., у дочери – в 7 мес.). Тяжесть клинических проявлений различалась во всех случаях: отец и дочь имели соответственно по 3 и 1 эпизоду активности комплемент-опосредованной ТМА с преобладанием выраженности гематологических проявлений аГУС над выраженностью нефрологических. У сына заболевание характеризу-

валось 5 эпизодами активности болезни, из которых в первых двух преобладали признаки гемолиза над другими симптомами ТМА, а при последующих рецидивах тяжесть состояния была обусловлена развитием диализ-зависимого ОПП. Нетяжелое поражение почек в первые 2 эпизода активности аГУС у мальчика требовало проведения более широкого дифференциально-диагностического поиска – исключения не только ТГП, типичного ГУС (СТЕС-ГУС), формы ГУС, ассоциированной с выработкой антител к фактору комплемента Н, но и ПНГ, аутоиммунной гемолитической анемии, вирусных гепатитов и наследственного микросфероцитоза (болезнь Минковского-Шоффара).

Особенностью всех эпизодов болезни у членов семьи явилось развитие классического симптомо-комплекса ТМА без экстраренальных симптомов, причем реализующегося в короткие сроки (1-3 дня) после триггерного события, а также плазмочувствительность пациентов. Следует отметить, что только верификация диагноза аГУС у сына позволила отвергнуть ошибочный диагноз ПНГ у отца, с которым он наблюдался длительное время.

Мутации в генах комплемента предрасполагают к развитию аГУС, но не являются его непосредственной причиной. В настоящее время известно более 400 мутаций генов, кодирующих белки комплемента (www.fh-hus.org). Течение и исход заболевания зависит от вовлеченных генов. Триггерные события, активирующие комплемент непосредственно (бактериальные и вирусные инфекции) или косвенно, вызывая эндотелиальное повреждение (лекарства или беременность), являются пусковым фактором для развития заболевания примерно у 60% больных [8, 9]. Фенотип пациентов с аГУС весьма вариабелен: для некоторых из них характерно раннее начало и развитие терминальной почечной недостаточности, для других – полное восстановление функции почек [2, 8]. Первой была открыта мутация фактора Н (CFH) – основного регулирующего белка системы комплемента, затем были описаны мутации факторов I (CFI) и В (CFB), С3 компонента комплемента, мембранного кофакторного протеина (MCP) и тромбомодулина (THBD). Мутации или делеции в генах комплемента приводят к потере функции белков-регуляторов его активности (CFH, CFI, MCP), усилению функции эффекторов активности (CFB, C3) или к образованию аутоантител к белкам, связанным с фактором комплемента Н (CFHR1, CFHR3, CFHR4) [9-11]. Для всех генов комплемента при аГУС отмечена неполная пенетрантность, составляющая для генов CFH, CFI, MCP и CFB ~50%, а для гена C3 – еще меньше [12].

В нашем наблюдении у сына была выявлена гетерозиготная мутация, локализованная в 27 экзоне гена C3 (с.3470T>C (p.Ile1157Thr)). Остальным членам семьи молекулярно-генетическое исследование не проводилось. Данная гетерозиготная мутация C3

при аГУС описана E. Siomou et al. (2016) у 21-летнего мужчины с дебютом болезни в возрасте 10 месяцев и развитием 6 рецидивов в последующем (последний в возрасте 14,5 лет). При этом начальный и последний эпизод активности аГУС характеризовался развитием диализ-потребного ОПП. Авторы сообщают, что особенностью течения аГУС с данной мутацией является то, что каждый рецидив проявлялся выраженными гематологическими проявлениями и чаще легким поражением почек с быстрой нормализацией лабораторных показателей ТМА после 3-6-го дня госпитализации на фоне инфузий СЗП [13], как это имело место и у описанного нами пациента. Через двадцать лет после дебюта аГУС пациент имеет нормальную функцию почек в отсутствие протеинурии и гипертонии. Таким образом, недостаточное количество данных об этой мутации и дает основание называть ее вероятно патогенной.

С3 – это компонент АПК, который также является центральным компонентом системы комплемента, на котором классический и альтернативный пути активации системы комплемента сливаются, давая начало терминальному пути. В процессе активации С3 расщепляется на высоко реактивный анафилатоксин С3а и фрагмент С3b, способный связываться с поверхностью клеток. С3b взаимодействует с фактором В в присутствии фактора D, формируя С3-конвертазу альтернативного пути, которая, в свою очередь, воздействует на С3, приводя к образованию новых С3b-фрагментов и, таким образом, образует своеобразный порочный круг, называемый петлей положительной обратной связи или петлей амплификации. Одна молекула С3-конвертазы расщепляет сотни молекул С3. Подобное свойство делает С3-конвертазу важнейшим амплифицирующим звеном в системе комплемента.

В 2008 году V. Fremieux-Vacchi et al. впервые сообщили о девяти мутациях С3 у 14 пациентов из 11 семей [14]. Установлено, что пять из девяти идентифицированных мутаций (p.R570Q, p.R570W, p.A1072V, p.D1093N и p.Q1139K) обеспечивают с помощью CFI устойчивость С3-конвертазы к расщеплению, таким образом, нарушая регуляцию комплемента, что поддерживает его активность [3]. K. Lhotta et al. (2009) также сообщили о впервые выявленной мутации С3 (p.R570Q) в большой австрийской семье и продемонстрировали сниженный/пограничный уровень С3 компонента комплемента у её носителей [15]. В 2012 г. L. Sartz et al. при семейной форме аГУС была идентифицирована другая мутация С3 (V1636A), вызывающая образование избыточного количества С3 конвертазы [16]. H. Toyoda et al. (2016) описали случай аГУС с миссенс-мутацией С3 I1157T у 9-летнего мальчика с дебютом болезни после вирусного гастроэнтерита. Первый эпизод аГУС потребовал проведения ЗПТ. При рецидиве заболевания в 13 лет на 4 сутки была инициирована комплемент-блокирующая терапия

Экулизумабом, которая в короткие сроки привела к купированию признаков ТМА. Второй рецидив развился через 4 мес. после отмены препарата. Возобновление таргетной терапии привело к быстрому достижению ремиссии заболевания [17]. Два года спустя М. Okano et al. (2018) описали такую же миссенс-мутацию у 23-летнего мужчины. В данном случае также была продемонстрирована высокая эффективность *Экулизумаба* [18].

Установлено, что мутации С3 при семейной форме аГУС встречаются с частотой 8-10%, при спорадической – 4-6%. При этом у 70-80% пациентов в остром периоде аГУС отмечается снижение концентрации С3 в сыворотке крови [19], что было выявлено у обоих сибсов и в нашем клиническом наблюдении.

Более половины пациентов с аГУС, имеющих мутацию С3, являются чувствительными к плазматерапии. В нашем наблюдении у мальчика в первые два эпизода болезни ремиссия аГУС наступала на фоне симптоматической терапии без плазматерапии. Поэтому первый рецидив возник через 7 недель, второй – 7 месяцев. При втором рецидиве заболевания (3 эпизод активности ТМА) впервые проводилась плазматерапия в режиме трансфузий, после которой длительность ремиссии составила 8 мес. Ответ на лечение СЗП у нашего пациента, а также у его сестры согласуются с данными международного регистра плазматерапии у больных с аГУС (Intertional Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP), в соответствии с которыми в 57% случаев у пациентов с мутациями С3 полностью разрешается ТМА с восстановлением функции почек [8].

Известно, что мутации С3 ассоциированы с неблагоприятным прогнозом уже в исходе первого эпизода заболевания: около 60-70% пациентов без проведения комплемент-блокирующей терапии теряют функции почек, умирают во время первого эпизода ГУС или развивают терминальную почечную недостаточность при последующих рецидивах [3, 4, 6, 8, 20]. При этом долгосрочная выживаемость у пациентов с мутациями С3 составляет 80-90% в течение 10 лет, а рецидив болезни после трансплантации почки наблюдается в 90% случаев [3, 14, 20-22]. Поэтому для предотвращения рецидивов аГУС и выработки терапевтической тактики придается большое значение исследованию генетического профиля пациента [1, 23].

При отмене *Экулизумаба* риск рецидива аГУС у пациентов с мутацией гена С3 высок [21]. Следует отметить, что у сына в описанной нами семье развивалась диализ-зависимое ОПП, начиная с 3 эпизода активности ТМА, что свидетельствовало о нарастающей тяжести заболевания. Комплемент-блокирующая терапия, ставшая доступной лишь при 3 рецидиве аГУС (4 эпизод болезни), привела к разрешению ТМА в короткие сроки. Однако эта терапия носила прерывистый характер, что и при-

вело к развитию четвертого рецидива аГУС через 5 мес. после отмены *Экулизумаба*. Следует отметить, что тяжесть заболевания в этот момент была обусловлена не только развитием диализ-потребной почечной недостаточности, но и присоединением артериальной гипертензии. Таким образом, характер течения аГУС у описываемого нами ребенка полностью соответствует приводимым в литературе особенностям заболевания у пациентов с мутациями гена С3 [15-17]. После возобновления терапии *Экулизумабом* функция почек полностью восстановилась, была достигнута ремиссия заболевания и нормализация артериального давления. Однако далее терапия прерывалась еще на 16 месяцев. Возобновление лечения *Экулизумабом* после достаточно длительного перерыва у брата при отсутствии признаков комплемент-опосредованной ТМА было обусловлено несколькими факторами: рецидивирующим характером болезни с большей тяжестью каждого следующего обострения, развитием рецидива после отмены препарата, а также генетическим профилем пациента. Инициация комплемент-блокирующей терапии у сестры была продиктована семейным характером заболевания, риском рецидива аГУС, прогрессированием почечной недостаточности, развитием органной дисфункции.

Заключение

Таким образом, представленное наблюдение иллюстрирует семейную форму аГУС, имеющую часто рецидивирующий характер. Особенностью комплемент-опосредованной ТМА у членов этой семьи является не только разница в возрасте дебюта, но и разная степень выраженности клинических проявлений. Однако объединяет всех троих преобладание выраженности гематологических проявлений над выраженностью поражения почек с последующим быстрым восстановлением их функции даже при развитии диализ-потребного ОПП. Демонстрирована высокая эффективность *Экулизумаба* в купировании всех симптомов заболевания, несмотря на прерывистый характер лечения. В связи с подтвержденной генетической природой заболевания (мутацией гена С3) у сына и рецидивом после прекращения комплемент-блокирующей терапии ребенок нуждается в бессрочном лечении *Экулизумабом*, отмена которого сопряжена с очередным рецидивом и риском тяжелого повреждения не только почек, но и развитием жизнеугрожающих экстраренальных осложнений.

Конфликт интересов

Макарова Т.П. и Эмирова Х.М. принимают участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании "Алекссион". Остальные авторы конфликта интересов не имеют.

Conflict of interest

Drs Makarova T.P. and Emirova Kh.M. participate in educational events supported by Alexion Pharmaceuticals. The rest of the authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013. 33:27-45.
2. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V., Loirat Cb. 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).
3. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010. 5:1844-1859.
4. 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.
5. Wong E.K.S., Goodship T.H.J., Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Molecular Immunology* 2013. 56. 3: 199-212.
6. Greenbaum LA, Fila M, Tsimaratos M, Ardisino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, Lieberman KV, Maringhini S, Pape L, Rees L, Van De Kar N, Van De Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C (2013) Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome patients [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 24:821A-822A.
7. Козловская Н.А., Демьянова К.А., Кузнецов А.В. и др. "Субклиническая" тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ*. 2014. 16(2): 280-287.
Kozlovskaya N.A., Demyanova K.A., Kuznetsov D.V. et al. "Subclinical" thrombotic microangiopathy with atypical hemolytic-uremic syndrome: a single case or pattern? *Nephrology and dialysis*. 2014. 16 (2): 280-287.
8. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361(17):1676-1687.
9. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006. 108:1267-1279.
10. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, Vos A, Huigen M, Jansen J, et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010. 25:2195-2202.
11. Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012:617-625.
12. Bu F, Borsa N., Gianluigi A. et al. Familial Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Review of Its Genetic and Clinical Aspects. Hindawi Publishing Corporation Clinical and Developmental Immunology Volume 2012, Article ID 370426, 9 pages doi:10.1155/2012/370426/.
13. Siomou E., Gkoutisias A., Serbis A et al. aHUS associated with C3 gene mutation: a case with numerous relapses and favorable 20-year outcome. *Pediatr Nephrol*. 2016 Mar;31(3):513-7.
14. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszanski MK et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008: 112:4948-4952.
15. Lhotta K, Janecke AR, Scheiring J et al. A large family with a gain-of-function mutation of complement C3 predisposing to atypical hemolytic uremic syndrome, microhematuria, hypertension and chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009: 4:1356-1362
16. Sartz L, Olin A. I., Kristoffersson A. C. et al. "A novel C3 mutation causing increased formation of the C3 convertase in familial atypical hemolytic uremic syndrome," *Journal of Immunology*, vol. 188, no. 4, pp. 2030-2037, 2012.
17. Toyoda H, Wada H, Miyata T, et al. Disease Recurrence After Early Discontinuation of Eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement c3 i1157t mutation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Apr;38(3):e137-9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000505.
18. Okano M., Matsumoto T., Nakamori Y, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome with C3 p.I1157T missense mutation successfully treated with eculizumab. *Rinsho Ketsueki*. 2018;59(2):178-181. doi: 10.11406/rinketsu.59.178.
19. Zhang K., Lu Y., Harley K.T., and Minb-Ha Tran Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Brief Review *Hematol Rep*. 2017 Jun 1; 9(2): 7053. Published online 2017 Jun 1. doi: 10.4081/hr.2017.7053.
20. Loirat C, Noris M, Frémeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23(11):1957-1972.
21. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(1):240-245.
22. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B. et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2013; 13: 663-75.
23. Toyoda H, Wada H, Miyata T, et al. Disease recurrence after early discontinuation of eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement C3 I1157T mutation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:e137-9.

Дата получения статьи: 15.04.2019

Дата принятия к печати: 07.08.2019

Submitted: 15.04.2019

Accepted: 07.08.2019