

# Различные фенотипы акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома: роль генетического обследования для определения прогноза

Т.В. Кирсанова<sup>✉1</sup>, А.И. Балакирева<sup>2</sup>, Т.А. Федорова<sup>1</sup>, А.В. Пырегов<sup>1</sup>, О.В. Рогачевский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

Описан случай диагностики и лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) – крайне редкого заболевания, характеризующегося развитием тромботической микроангиопатии (ТМА) с преимущественным острым повреждением почек, у пациентки, имеющей в анамнезе многочисленные рецидивирующие эпизоды ТМА с нефротической протеинурией и нарушением функции почек. В 33 нед первой самопроизвольной беременности впервые зарегистрирована протеинурия до 0,8 г/л, в 38 нед госпитализирована с протеинурией, максимально достигающей 13 г/л, родоразрешена оперативно, после чего в течение последующих нескольких дней отмечена прогрессирующая тромбоцитопения (до  $44 \times 10^9/\text{л}$ ) и анемия. Обращала на себя внимание не поддающаяся коррекции сразу несколькими группами антигипертензивных препаратов артериальная гипертензия и явления острого повреждения почек с азотемией до 266 мкмоль/л. Иницированная плазматерапия не оказала эффекта. После исключения всех иных причин ТМА инициирована терапия экулизумабом, позволившая быстро и полно купировать явления ТМА. Представленное наблюдение демонстрирует успешное лечение рецидивирующего течения аГУС экулизумабом с достижением полного восстановления функции почек у пациентки с гомозиготной мутацией в гене *MCP*. Стоит отметить важность генетического исследования даже в тех ситуациях, когда клинически аГУС не вызывает сомнений.

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром, диацилглицеринокиназа эпсилон, мембранный кофакторный белок, генетическое исследование белков – регуляторов комплемента, антикомплементарная терапия, экулизумаб

**Для цитирования:** Кирсанова Т.В., Балакирева А.И., Федорова Т.А., Пырегов А.В., Рогачевский О.В. Различные фенотипы акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома: роль генетического обследования для определения прогноза. Терапевтический архив. 2023;95(6):511–515. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202233

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## CASE REPORT

# Various phenotypes of postpartum atypical hemolytic uremic syndrome: the role of genetic testing in determining prognosis. Case report

Tatiana V. Kirsanova<sup>✉1</sup>, Alina I. Balakireva<sup>2</sup>, Tatiana A. Fedorova<sup>1</sup>, Aleksei V. Pyregov<sup>1</sup>, Oleg V. Rogachevskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## Abstract

We report a case of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) that occurred after childbirth in a patient with a history of numerous recurrent episodes of TMA with nephrotic proteinuria and impaired renal function. At 33 weeks of the first spontaneous pregnancy, proteinuria up to 0.8 g/l was first registered, at 38 weeks she was hospitalized with proteinuria, reaching a maximum of 13 g/l, she was delivered promptly, after which progressive thrombocytopenia was noted over the next few days (up to  $44 \times 10^9/\text{l}$ ) and anemia and severe arterial hypertension, which could not be corrected by several groups of antihypertensive drugs. Initiated plasma therapy had no effect. After exclusion of all other causes of TMA, therapy with eculizumab was initiated, which made it possible to quickly and completely stop the phenomena of TMA. The presented observation demonstrates the successful treatment of recurrent course of aHUS with eculizumab with the achievement of complete recovery of kidney function in a patient with a homozygous mutation in the *MCP* gene. It is worth noting the importance of genetic research even in those situations where clinically aHUS is beyond doubt.

**Keywords:** atypical hemolytic uremic syndrome, diacylglycerinokinase epsilon, membrane cofactor protein, genetic study of complement regulator proteins, eculizumab

**For citation:** Kirsanova TV, Balakireva AI, Fedorova TA, Pyregov AV, Rogachevskiy OV. Various phenotypes of postpartum atypical hemolytic uremic syndrome: the role of genetic testing in determining prognosis. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):511–515. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202233

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кирсанова Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ин-та анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». Тел.: +7(926)248-45-60; e-mail: a\_tatya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6125-590X

Балакирева Алина Игоревна – аспирант фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-0362-580X

Федорова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-6883-4456

✉ Tatiana V. Kirsanova. E-mail: a\_tatya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6125-590X

Alina I. Balakireva. ORCID: 0000-0003-0362-580X

Tatiana A. Fedorova. ORCID: 0000-0001-6883-4456

## Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – крайне редкое заболевание, характеризующееся развитием тромботической микроангиопатии (ТМА) с преимущественным острым повреждением почек, возникающее в основном в результате повреждения системой комплемента эндотелиальных клеток [1].

Система комплемента является ключевым элементом врожденного иммунитета, играющим решающую роль в элиминации патогенов, иммунных комплексов или клеточных остатков. Комплемент быстро активируется в случае угрозы организму, однако для того, чтобы эта активация ограничивалась только поверхностью патогенов и не повреждала клетки хозяина, должно слаженно работать множество регуляторных белков. Нарушение регуляции системы комплемента приводит к образованию провоспалительных компонентов и повреждению тканей [2]. Доказано, что мутации в генах, кодирующих белки-регуляторы фактор Н (FH), MCP (мембранный кофакторный протеин) и фактор I (FI), а также мутации, приводящие к усилению функции белков-активаторов комплемента [факторы В (FB) и С3], при наличии определенных триггеров для активации вызывают развитие аГУС [3–10].

Беременность и послеродовой период являются периодами высокого риска для реализации этих мутаций в связи с тем, что любые акушерские осложнения сопровождаются избыточной активацией комплемента. Редко аГУС ассоциирован с мутациями в генах, не связанных с регуляцией комплемента [11].

В 2013 г. впервые описаны 2 рецессивные мутации в гене, который кодирует диацилглицеринокиназу эпсилон (DGKE). DGKE, которая экспрессируется в подоцитах, эндотелиальных клетках и тромбоцитах, является катализатором целого ряда клеточных превращений, в результате которых слаженно работает эндотелий и гломерулярный фильтрационный барьер. В отсутствие DGKE происходит накопление диацилглицерола, что приводит к изменению функции подоцитов, изменению фенотипа эндотелия и активации тромбоцитов. Эта мутация вызывает аГУС с массивной протеинурией (ПУ) и морфологически напоминает мембранопротериоз (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит [12]. Дефекты в гене DGKE ультраредки – они затрагивают всего 2–3% всех пациентов с аГУС. Как правило, у них первый эпизод болезни развивается в детском возрасте (до 5 лет) и есть ряд особенностей, например нефротическая ПУ, позволяющая ошибочно вести этих пациентов как больных гломерулонефритом. общепризнанные методы лечения аГУС, включая блокаду комплемента и плазмотерапию, играют ограниченную роль в лечении аГУС, связанного с DGKE, влияние блокады комплемента на почечные исходы не ясно из-за редкости этого состояния.

Поскольку у подавляющей части пациентов с аГУС в основе лежит наследственная и/или приобретенная аномалия комплемента, но встречаются и иные генетические аномалии, не связанное с комплементом рутинное выполнение генетического анализа рекомендуется всем больным

с установленным клинически диагнозом аГУС для характеристики этиологического фактора, подтверждения диагноза и определения прогноза [13, 14].

Мы представляем клиническое наблюдение рецидивирующего течения ТМА (с очередным тяжелым обострением после родоразрешения) у молодой женщины с эпизодами нефротической ПУ с детского возраста. Первоначально нами заподозрен DGKE-аГУС, но выполненный генетический анализ выявил иную причину болезни.

**Пациентка И.А.**, 2000 г. р., дагестанка, рожденная от близкородственного брака (пациентка – дочь двоюродных брата и сестры), сибс 20 лет, здоров. Родители здоровы.

В возрасте 5 лет на фоне полного здоровья внезапное развитие оглушенности, двигательной заторможенности. При осмотре родители обратили внимание на геморрагические высыпания на коже голеней, кровоточивость десен. Госпитализирована по месту жительства, где при обследовании выявлена ПУ нефротического уровня (3,3 г/л) и нарушение функции почек (креатинин сыворотки – СКр 140–160 мкмоль/л) в сочетании с артериальной гипертензией, анемией (гемоглобин – Hb – 89 г/л) и тромбоцитопенией ( $40 \times 10^9/\text{л}$ ). Состояние расценено как острый гломерулонефрит, инициирована терапия преднизолоном до 60 мг/сут с быстрым снижением в связи с нормализацией показателей крови/мочи (ПУ до 1 г/л).

Далее зафиксировано несколько волн спонтанного нарастания СКр, бурой мочи и снижения тромбоцитов, ПУ не превышала 1 г/л. В 2007 г. во время очередного эпизода СКр – 150 мкмоль/л. Наблюдалась в Москве в крупных профильных лечебно-профилактических учреждениях.

В 2009 г. на фоне однодневной лихорадки на фоне острой респираторной вирусной инфекции (получила нестероидные противовоспалительные препараты) появились боли в животе, эпизод темной мочи, вялость, слабость, обильное носовое кровотечение. Госпитализирована: Hb – 62 г/л, тромбоциты –  $11 \times 10^9/\text{л}$ , ПУ – 1,5 г/л, СКр – 325 мкмоль/л. Инициирована терапия преднизолоном 40 мг/сут. За время нахождения в стационаре исключена системная красная волчанка (антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК отрицательные, С3, С4 компоненты комплемента – норма, LE-клетки отрицательные).

Впервые обсуждался диагноз аГУС/тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Выполнено исследование ADAMTS13 – 94% (исследование повторно выполнено в 2014 г. – результат более 90%).

В марте 2010 г. выполнена нефробиопсия: всего 4 клубочка, в клубочках отмечается очаговая пролиферация мезангиоцитов, очаговое расширение мезангия, утолщение базальной мембраны, полнокровные капилляры, склероз отдельных сосудистых петель. Эпителий отдельных канальцев в состоянии белковой атрофии. При иммуногистохимии без свечения. Дано заключение о мезангиальной пролиферации.

Родители вели переписку с M. Noris и V. Fremeax-Vacchi о возможном генетическом исследовании белков – регуляторов комплемента, однако на тот момент не было реактивов.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Пырегов Алексей Викторович** – д-р мед. наук, проф., дир. ин-та анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-8382-9671

**Рогачевский Олег Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. экстракорпоральных методов лечения и детоксикации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-9847-5765

**Aleksei V. Pyregov.** ORCID: 0000-0001-8382-9671

**Oleg V. Rogachevskiy.** ORCID: 0000-0001-9847-5765

В 2014 г. повторно осмотрена профессором-нефрологом, по заключению которого пациентка имела хронический тубуло-интерстициальный нефрит, в пользу чего он привел факт приема нестероидных противовоспалительных препаратов перед обострением в 2010 г. Далее эпизоды транзиторного спонтанного нарастания СКр сохранялись, однако не сопровождалась тромбоцитопенией.

В 2019 г. консультирована нефрологом, расчетная скорость клубочковой фильтрации составила 35 мл/мин, что вынесено в диагноз как хроническая болезнь почек 3б стадии. Вступила в беременность с СКр 60 мкмоль/л, в моче – следы белка. Антигипертензивной терапии не получала.

В 33 нед впервые зарегистрирована ПУ 0,8 г/л, что расценено как ошибка, повторно – 0,4 г/л, в связи с чем далее не оценивалась. В 38 нед госпитализирована с ПУ, максимально достигающей 13 г/л, при этом тромбоцитопении и анемии не было, родоразрешена оперативно 10.07.2021 (ребенок 3000 г, 50 см, по шкале Апгар 8/9 баллов), после чего в течение последующих нескольких дней отмечена прогрессирующая тромбоцитопения (до  $44 \times 10^9/\text{л}$ ) и анемия (Hb 62 г/л) без явных явлений диссеминированного внутрисосудистого свертывания и с незначительным по данным выписки объемом кровопотери (500 мл). Максимальный уровень СКр – 266 мкмоль/л.

Переведена в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» 17.07.2021 с явлениями дыхательной недостаточности (сатурация 83–85% на атмосферном воздухе), с выраженной сонливостью и анурией. Шизоцитоз до 1%, лактатдегидрогеназа 3400 Ед/л, при поступлении тромбоциты  $42 \times 10^9/\text{л}$ . Пациентка получала антибиотикотерапию широкого спектра действия, уровень прокальцитонина в норме. В связи с наличием синдрома ТМА инициирована плазмообменная терапия (18.07.2021 и 19.07.2021 выполнены 2 сеанса плазмообмена с удалением 1 объема циркулирующей плазмы за процедуру), на фоне чего состояние стабилизировалось, однако динамики лабораторных показателей не было, сохранялась анурия. Исследована активность ADAMTS, составившая 62%, что позволило исключить тромбоцитопеническую пурпуру, а также исключен катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС). Инициирована заместительная почечная терапия.

Клинически диагноз аГУС у пациентки, рожденной в близкородственном браке, с волнообразным течением ТМА не вызывал сомнения, однако в связи с тем, что генетическое исследование до беременности не выполнено, а больная имела с детства эпизоды с нефротической ПУ, мы предположили DGKE-аГУС. В связи с тем, что все предшествующие обострения купировались самостоятельно и значимого эффекта от плазматерапии не было, мы также обсуждали возможную мутацию MCP или другого белка, связанного с мембраной, функцию которого донорской плазмой спротезировать невозможно. В связи с тяжестью состояния пациентке по жизненным показаниям инициирована терапия экулизумабом, хотя мы понимали, что в случае DGKE-аГУС в связи с отсутствием избыточной активации комплемента такая тактика представлялась сомнительной.

20.07.2021 начала антикомплемментарная терапия (АКТ) препаратом Элизария (АО «ГЕНЕРИУМ»), на фоне которой на следующие сутки отмечено появление мочи до 415 мл и объективное улучшение самочувствия. Кроме того, отмечена и положительная лабораторная динамика: Hb в течение недели увеличился до 102 г/л, тромбоциты – до  $110 \times 10^9/\text{л}$ , лактатдегидрогеназа снизилась до 1600 Ед/л. На первый план вышла артериальная гипертензия, требовавшая назначения 4 групп препаратов (пациентка полу-

чала лозартан с Гипотиазидом, амлодипин и бисопролол в субмаксимальных дозах). Выполнен полный курс индукции, большая выписана на 30-е сутки после родоразрешения с СКр 136 мкмоль/л. По месту жительства продолжена АКТ экулизумабом.

В результате секвенирования экзона исследованы гены, входящие в расширенную панель «аГУС», на наличие патогенных/вероятно патогенных мутаций и вариантов с неопределенным клиническим значением согласно критериям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) [15]. В гене MCP, расположенном в локусе 1q32.2, в экзоне 6, обнаружена однонуклеотидная несинонимичная замена с.767G>A (p.Cys256Tyr) в гомозиготном состоянии. Выявленный вариант является вероятно патогенным, патогенность равна 80%. Частота мутации в популяции человека неизвестна, однако все мутации в гене MCP как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии ассоциированы с крайне высокой предрасположенностью к развитию аГУС. Описан как аутосомно-доминантный тип наследования, так и аутосомно-рецессивный.

На апрель 2022 г. пациентка находится на постоянном приеме 3 групп антигипертензивных препаратов, дозы которых близки к минимальным, продолжается АКТ, СКр 83 мкмоль/л, ПУ 0,63 г/л. Вакцинирована от менингококковой, пневмококковой и новой коронавирусной инфекции. В конце января 2022 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию в легкой форме.

## Обсуждение

Описанный нами случай демонстрирует не только успешное лечение рецидивирующего течения аГУС, резистентного к плазматерапии, экулизумабом с полным восстановлением и гематологических показателей, и функции почек, но и важность генетического исследования даже в тех ситуациях, когда клинически аГУС не вызывает сомнений.

Как известно, до появления АКТ аГУС имел крайне неблагоприятный прогноз: смертность достигала 25% [16] и прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности регистрировалось у 1/2 пациентов [17].

В течение последнего десятилетия описаны множественные как врожденные, так и приобретенные аномалии, связанные с развитием аГУС [18]. У 50–60% пациентов с аГУС описаны разнообразные мутации в генах, кодирующих различные звенья альтернативного пути комплемента. Мутации в гене MCP выявляются у 10–15% больных [19]. Установление этиологического субстрата должно помочь врачу скорректировать дальнейшее наблюдение и лечение пациента.

Однако в первую неделю после появления феномена ТМА можно исключить только тяжелый дефицит ADAMTS-13, а также типичный ГУС, ассоциированный с *Escherichia coli*. С учетом лавинообразного течения ТМА, что ярко демонстрируют все акушерские случаи, промедление с началом терапии недопустимо. Именно по этой причине плазмообмен используется в качестве терапевтической стратегии 1-й линии для лечения всех вариантов ТМА в акушерстве. Известно, что плазмообмен позволяет восполнить дефицит ADAMTS-13, а также элиминировать антитела к фактору Н и восполнить его дефицит фактором Н из донорской плазмы. При этом первый плазмообмен следует проводить как можно скорее, в течение 24 ч после манифестации ТМА [20].

Тем не менее пациенты с аГУС, которые чувствительны к плазме, – это не только пациенты с аутоантителами к фактору Н, но и с мутациями в белках-регуляторах комплемента, таких как CFH и CFI. Опубликованные данные о па-

циентах с мутациями CFH показывают либо полную, либо частичную (гематологическую) ремиссию примерно в 60% случаев плазмой [18, 21]. Пациенты с мутациями CF1 демонстрируют частичный ответ на плазмотерапию, а ремиссия достигается примерно в 30–40% пролеченных эпизодов. Однако пациенты с изолированной дисфункцией MCP плазморезистентны [18, 22, 23]. Это связано с тем, что MCP является мембраносвязанным регулятором комплемента, а не циркулирующим, поэтому он не поступает с донорской плазмой. Кроме этого, у таких пациентов описана высокая частота спонтанных ремиссий, что зачастую оставляет их без столь значимых эпизодов ТМА, требующих ургентного плазмообмена.

Когда мы ознакомились с анамнезом пациентки, то предположили наличие более редкой генетической аномалии – дефекта DGKE, отличительной чертой которого является нефротическая ПУ, которая может разрешаться самостоятельно до следовой. В этом случае эмпирическая терапия экулизумабом могла бы не помочь пациентке. Ранее мы уже сталкивались с эпизодами массивной ПУ у больного с волнообразным течением ТМА и синдромом Снеддона [24], а до этого такой феномен описан при АФС-ассоциированной нефропатии [25].

Несмотря на то, что «большая» ПУ в первую очередь является симптомом гломерулонефрита, в ряде случаев она может иметь ишемическую природу («ренин-ассоциированная» ПУ). Такая ПУ хорошо известна при атеросклеротическом поражении почечной артерии [26], но, видимо, может быть обусловлена не только им. «Волны» нарастающей ПУ у нашей пациентки, скорее всего, были обусловлены усугублением почечной ишемии вследствие рецидивирующего тромбообразования, в пользу чего свидетельствует появление массивной ПУ в сочетании с нарушением функции почек только во время обострения ТМА.

Очередной эпизод ТМА, развившийся в раннем послеродовом периоде, оказался для нашей больной жизнеугрожающим, в связи с чем мы инициировали АКТ, даже несмотря на подозрение на DGKE-аГУС. Пациентке инициирована АКТ экулизумабом, показавшая свою эффективность при аГУС, связанном с беременностью: приблизительно у 90% пациентов по данным описания малой серии больных достигнута и гематологическая, и почечная ремиссия, хотя и обсуждается, что эта доля могла быть завышена из-за смещения публикаций в пользу успешных исходов. В ретроспективном исследовании 22 женщин, у которых развился связанный с беременностью аГУС, у всех 10 пациенток, получавших терапию экулизумабом, достигнута гематологическая и почечная ремиссия [27]. Следует отметить, что в 9 из 10 случаев АКТ начата из-за отсутствия реакции на плазмообмен. Ни у одного из пациентов, получавших лечение экулизумабом, не развилась терминальная стадия почечной недостаточности в конце 2-летнего наблюдения, тогда как она зарегистрирована у 6 из 12 (50%) пациентов, которые его не получали. Биоаналогичный препарат Элизария сопоставим с оригинальным экулизумабом по эффективности и безопасности по данным ряда клинических исследований [28–31].

Продолжительность АКТ до сих пор не ясна, и решение должно приниматься индивидуально. Наличие любых генетических аномалий комплемента представляет собой риск рецидива аГУС после прекращения лечения. По-видимому, наша пациентка должна продолжать АКТ, даже несмотря на относительно «доброкачественный» вариант мутации. Количество значимых эпизодов ТМА в течение жизни, сопровождающихся массивной ПУ, делают ее почечный прогноз без такой терапии крайне пессимистичным.

## Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует возможность не только успешного лечения рецидивирующего течения аГУС, резистентного к плазмотерапии, экулизумабом с достижением полного восстановления функции почек, но и важность генетического исследования даже в тех ситуациях, когда клинически аГУС не вызывает сомнений. В нашем случае аГУС был связан с гомозиготной мутацией в гене MCP, что стало причиной плазморезистентности. Установление этиологического субстрата аГУС не предотвратило избыточного лечения во время острого периода, однако позволило нам ретроспективно оценить причину не только плазморезистентности и спонтанных ремиссий, но и массивной ПУ, которая и будет определять почечный исход. Кроме того, мы смогли сообщить пациентке и ее семье, что долгосрочный почечный прогноз на такой терапии оптимистичен. Однако основной нашей целью является профилактика рецидивов аГУС, в связи с чем мы планируем продолжать ее лечение антикомплементарным препаратом неопределенно длительно.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information.

## Список сокращений

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром  
АКТ – антикомплементарная терапия  
АФС – антифосфолипидный синдром  
ПУ – протеинурия

СКр – креатинин сыворотки  
ТМА – тромботическая микроангиопатия  
DGKE – диацилглицеринкиназа эпсилон  
Hb – гемоглобин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347(8):589-600. DOI:10.1056/NEJMra020528
- de Cordoba SR, Tortajada A, Harris CL, Morgan BP. Complement dysregulation and disease: from genes and proteins to diagnostics and drugs. *Immunobiology*. 2012;217(11):1034-46. DOI:10.1016/j.imbio.2012.07.021
- Noris M, Brioschi S, Caprioli J, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet*. 2003;362(9395):1542-7. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14742-3
- Pérez-Caballero D, González-Rubio C, Gallardo ME, et al. Clustering of missense mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;68(2):478-84. DOI:10.1086/318201
- Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(22):12966-71. DOI:10.1073/pnas.2135497100
- Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1998;53(4):836-44. DOI:10.1111/j.1523-1755.1998.00824.x
- Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet*. 2005;14(5):703-12. DOI:10.1093/hmg/ddi066
- Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(6):e84. DOI:10.1136/jmg.2004.019083
- Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2008;112(13):4948-52. DOI:10.1182/blood-2008-01-133702
- 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 USA*. 2007;104(1):240-5. DOI:10.1073/pnas.0603420103
- Feitz WJ, van de Kar NC, Orth-Höller D, et al. The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. *Med Genet*. 2018;30(4):400-9. DOI:10.1007/s11825-018-0216-0
- Quaggin SE. DGKE and atypical HUS. *Nat Genet*. 2013;45(5):475-6. DOI:10.1038/ng.2622
- de Córdoba SR. Complement genetics and susceptibility to inflammatory disease. Lessons from genotype-phenotype correlations. *Immunobiology*. 2016;221(6):709-14. DOI:10.1016/j.imbio.2015.05.015
- Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 2015;67(1):31-42. DOI:10.1016/j.molimm.2015.03.246
- Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011;13(7):680-5. DOI:10.1097/GIM.0b013e3182217a3a
- Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(6):1126-33. DOI:10.1681/ASN.V961126
- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1035-50. DOI:10.1681/ASN.2004100861
- Sellier-Leclerc AL, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2392-400. DOI:10.1681/ASN.2006080811
- Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):976-82. DOI:10.1053/j.ajkd.2004.02.010
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):687-96. DOI:10.1007/s00467-008-0964-1
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, 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(10):1844-59. DOI:10.2215/CJN.02210310
- Davin JC, Buter N, Groothoff J, et al. Prophylactic plasma exchange in CD46-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(9):1757-60. DOI:10.1007/s00467-009-1188-8
- Matsukuma E, Gotoh Y, Kuroyanagi Y, et al. A case of atypical hemolytic uremic syndrome due to anti-factor H antibody in a patient presenting with a factor XII deficiency identified two novel mutations. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(2):269-74. DOI:10.1007/s10157-010-0375-z
- Кирсанова Т.В., Козловская Н.Л., Калашникова Л.А., и др. Особенности поражения почек у больного с синдромом Снеддона. *Терапевтический архив*. 2009;81(8):73-7 [Kirsanova TV, Kozlovskaya NL, Kalashnikova LA, et al. Renal affection in a patient with Sneddon's syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2009;81(8):73-7 (in Russian)].
- Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Метелева Н.А., и др. Клинические проявления нефропатии, связанной с антифосфолипидным синдромом, при первичном антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив*. 2003;75(6):22-8 [Shilov EM, Kozlovskaya NL, Metel'eva NA, et al. Clinical manifestations of nephropathy associated with antiphospholipid syndrome in primary antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2003;75(6):22-8 (in Russian)].
- Makanjuola AD, Scoble JE. Ischaemic nephropathy – is the diagnosis excluded by heavy proteinuria? *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(12):2795-7. DOI:10.1093/ndt/14.12.2795
- Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2018;93(2):450-9. DOI:10.1016/j.kint.2017.06.022
- 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):2689-98. DOI:10.1007/s00277-021-04624-7
- 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. DOI:10.1182/blood-2019-125693
- 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 [Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(7):77-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.07.000818
- Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):25-30 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya N., Shifman EM. Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(3):25-30 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-3-25-30

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2023



OMNIDOCTOR.RU