

<sup>1</sup>Бурлуцкая А.В., <sup>1</sup>Статова А.В., <sup>1</sup>Зенкина О.Ю., <sup>1</sup>Иноземцева Д.А., <sup>2</sup>Голуб В.В., <sup>2</sup>Крюкова Ю.Д.  
**АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С  
 АНТИТЕЛАМИ К ФАКТОРУ Н В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства  
 здравоохранения РФ, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского  
 края, 350007, Россия, г. Краснодар, ул. Пл. Победы, д. 1

**Аннотация.** Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) представляет собой серьезную проблему в педиатрии и детской нефрологии из-за его тяжелого течения, склонности к прогрессированию, высокой смертности и нерешенных вопросов ранней диагностики и терапии. Это обстоятельство диктует необходимость совершенствования существующих диагностических подходов и позволяет своевременно выявлять аГУС и начинать лечение на ранних стадиях, что существенно повышает шансы на благоприятный исход. В данной публикации представлены 2 клинических случая аГУС, ассоциированного с антителами к фактору Н (CFH-AT-аГУС) у пациентов 4 и 5 лет, проходивших лечение в государственном бюджетном учреждении здравоохранения "Детская краевая клиническая больница" министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ). Оба ребенка поступили с клиникой аГУС, однако генетические исследования не выявили мутаций в специфических генах, ассоциированных с данным заболеванием. Обнаружен повышенный титр антител к фактору Н, что может свидетельствовать о приобретённой форме тромботической микроангиопатии (ТМА). На фоне комPLEMENT-ингибирующей терапии отмечалась положительная динамика.

**Ключевые слова:** тромботические микроангиопатии, атипичный гемолитико-уремический синдром, комPLEMENT-ингибирующая терапия, фактор Н

<sup>1</sup>Burluckaya A.V., <sup>1</sup>Statova A.V., <sup>1</sup>Zenkina O.Yu., <sup>1</sup>Inozemceva D.A., <sup>2</sup>Golub V.V., <sup>2</sup>Kryukova Yu.D.  
**ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTIBODIES TO  
 FACTOR H IN PEDIATRIC PRACTICE**

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Mitrofana 4 Sedina st., Krasnodar, Russia, 350063.

<sup>2</sup>Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Health, 1 Pobedy st., Krasnodar, Krasnodar Krai,  
 Russia, 350007

**Annotation.** Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is a serious problem in pediatrics and pediatric nephrology due to its severe course, tendency to progression, high mortality, and unresolved issues of early diagnosis and therapy. This circumstance dictates the need to improve existing diagnostic approaches and allows timely detection of aHUS and initiation of treatment at an early stage, which will significantly increase the chances of a favorable outcome. This publication presents 2 clinical cases of aHUS associated with antibodies to factor H in patient K., 4 years old, and patient U., 5 years old, who were treated at the state budgetary healthcare institution Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory. Both children were admitted to the aHUS clinic, but genetic studies have not revealed mutations in specific genes associated with this disease. An increased titer of antibodies to factor H was found, which may indicate an acquired form of thrombotic microangiopathy. Positive dynamics was observed against the background of complement inhibitory therapy.

**Keywords:** thrombotic microangiopathies, atypical hemolytic-uremic syndrome, complement-inhibitory therapy, factor H

**Введение.**

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) остается серьезной проблемой здравоохранения, выступая одной из наиболее частых причин острого повреждения почек у детей раннего возраста [1, 2]. ГУС – важная проблема педиатрии и детской нефрологии из-за его тяжелого течения, риска прогрессирования, высокой смертности и нерешенных вопросов ранней диагностики и терапии [2]. ГУС — одна из основных причин развития острого повреждения почек (ОПП) у детей, характеризующаяся триадой: Кумбс-негативная гемолитическая анемия с шизоцитами, тромбоцитопения и ОПП [4–6]. Указанные признаки характеризуют тромботическую микроангиопатию (ТМА) – распространенную окклюзию сосудов мелкого калибра тромбами, образовавшимися из-за повреждения эндотелия. Это создает условия к механическому повреждению эритроцитов и активации агрегации тромбоцитов, вызывая образование тромбов в микроциркуляции, особенно в почках [6]. Патогенез ГУС связан с генетически детерминированными дефектами белков системы комплемента либо с образованием аутоантител против фактора H, что влечёт за собой тромбоз и частичную или полную обструкцию сосудов микроциркуляторного русла, сопровождающиеся выраженным эндотелиозом [4]. Состояния с признаками ТМА включают различные заболевания. Единая классификация ТМА пока не установлена. В 2018 году V. Brocklebank и коллеги предложили делить ТМА на первичные, вторичные и инфекционно-ассоциированные. С. Aigner и соавт. (2019 г.) различают наследственную и приобретенную формы ТМА, подчеркивая их взаимодействие: для развития наследственного ТМА требуются внешние триггеры, а антитела к фактору H часто связаны с делецией генов CFHR3/CFHR1 [2, 7].

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) представляет собой серьезное осложнение, которое чаще всего возникает вследствие инфекции, вызванной энтерогеморрагическими штаммами *Escherichia coli*, продуцирующими шига-токсин, известное как STEC-ГУС. ГУС, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae* (SP-ГУС), встречается реже и обычно развивается на фоне пневмонии или менингита. При подозрении на атипичный ГУС (аГУС) исключают другие причины ГУС, включая инфекционные. У детей 80–90% случаев ГУС составляют STEC-ГУС, 5–10% – аГУС, менее 5% – SP-ГУС [3, 8]. аГУС – опасная форма ТМА, возникающая из-за неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента, что может быть вызвано мутациями в генах, кодирующих белки комплемента, или образованием антител к фактору H. Это приводит к частичной или полной окклюзии сосудов микроциркуляторного русла на фоне эндотелиоза и тромбоза [7, 9, 10].

В ходе последних двух десятилетий наблюдается значительный прогресс в осмыслении патогенетических механизмов ГУС, что привело к пониманию того, что аГУС представляет собой не одно заболевание, а гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся схожими клиническими симптомами [11, 12].

Первые зафиксированные случаи CFH-AT-аГУС (формы заболевания, ассоциированной с аутоантителами к фактору H) представлены в исследовании M.A. Dragon-Durey и соавт. (2005 г.). У трёх пациентов из сорока восьми, страдающих аГУС, дебют клинической картины пришёлся на 3, 9 и 10-летний возраст. Заболевание манифестировало с гастроинтестинальных симптомов и далее прогрессировало вплоть до стремительного ухудшения почечной функции, сопровождающегося рецидивами в течение 1–2 месяцев с момента начала [9].

Чаще всего CFH-AT-аГУС диагностируется у детей, достигших возраста 8 лет и старше, при этом частота выявления варьируется от 5 до 25% [7, 10]. Согласно данным глобального регистра (2018 г.), охватывающего случаи аГУС в странах Европы, Северной Америки и Австралии, доля пациентов с данной формой заболевания среди детского населения составляет 24%, тогда как среди взрослых — 19% [9].

Особенности патогенеза: аГУС развивается вследствие мутаций генов регуляторных белков или компонентов комплемента, или образования антител к фактору H системы комплемента. Эти изменения приводят к неконтролируемой активации системы комплемента, которая вызывает повреждение эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла и последующее тромбообразование. Преимущественное поражение почек при аГУС, по-видимому, связано с особой

чувствительностью фенестрированного гломерулярного эндотелия к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента [13].

Диагностический алгоритм при подозрении на аГУС предусматривает проведение тщательной дифференциальной оценки, направленной на исключение других вариантов ТМА, как первичных, так и вторичных [14–16].

Диагностическими критериями аГУС являются: наличие симптомокомплекса острой ТМА (тромбоцитопения, микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия, острое повреждение почек); исключение первичных ТМА, исключение вторичных ТМА [6].

К числу первичных форм, помимо аГУС, относят аГУС, ассоциированный со штаммами *Escherichia coli*, продуцирующими шига-токсин (STEC-ГУС), а также тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП).

Признаки, указывающие на STEC-ГУС и позволяющие его диагностировать, включают в себя: отсутствие семейного анамнеза, возраст дебюта заболевания с 6 месяцев до 5 лет, развитие ГУС на фоне кишечной инфекции (признаки поражения ЖКТ, диарея, гемоколит), во время вспышки инфекции STEC, наличие признаков микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) (снижение гемоглобина, шизоцитоз >1%, ретикулоцитоз, проба Кумбса отрицательная, повышение ЛДГ, снижение концентрации гаптоглобина), потребление тромбоцитов (тромбоциты <150 000/мм<sup>2</sup> или их снижение >25%), органная дисфункция (поражение почек, сердечно-сосудистой системы, легких, ЖКТ, органа зрения и др.), положительный результат посева кала или наличие *Escherichia coli*/ *Shigella dysenteriae* type 1 в культуре фекалий методом ПЦР, активность ADAMTS13 >10%, отсутствие изменений содержания ацилкарнитинов по данным тандемной масс-спектрометрии. Важным критерием является течение заболевания без рецидивов.

При подозрении на аГУС следует учитывать: возможную наследственную предрасположенность или предшествующие эпизоды ТМА/ГУС, возраст пациента до 6 месяцев либо старше 5 лет, отрицательный анализ мочи на метилмалоновую кислоту у младенцев до 6 месяцев, нормальный уровень метилмалонилкарнитина и пропионилкарнитина в крови по результатам тандемной масс-спектрометрии. При наличии предшествующей диареи – отрицательный результат анализа на *Escherichia coli* / *Shigella dysenteriae* type 1 в фекалиях методом ПЦР. Также следует обращать внимание на сильную утомляемость, задержку развития, неврологические проявления (очаговые симптомы, спутанность сознания), развитие нефротического синдрома при отсутствии острого повреждения почек, острое повреждение почек без снижения диуреза, развитие ТМА с острым повреждением почек и внепочечными проявлениями, если последние не связаны с избытком жидкости, отсутствие ответа на плазмотерапию, отсутствие признаков СКВ, АФС, эндотелиотоксичности лекарств.

Вторичные формы могут быть индуцированы различными факторами, включая ВИЧ-инфекцию, вирусы гриппа, вакцинацию, системные заболевания, онкологические процессы, трансплантационные вмешательства, а также воздействие отдельных фармакологических препаратов [14, 15].

Антитела к фактору Н выявляются и количественно определяются с помощью иммуноферментного анализа. Верхняя граница нормы при использовании образцов от здоровых добровольцев в большинстве исследований составляет 100–150 Ед/мл. Скрининг на аутоантитела к фактору Н необходимо проводить всем пациентам в дебюте ГУС, чтобы своевременно диагностировать CFH-AT-аГУС и назначить необходимое лечение [2].

В терапии гемолитических состояний с вовлечением почечных клубочков ключевую роль играет введение свежезамороженной плазмы (СЗП), обеспечивающей восполнение дефицита белков комплементарной системы (CFH, CFI), а также мембранного кофакторного протеина и факторов гемостаза. Это позволяет стабилизировать микроциркуляторное русло, предотвратить дальнейшее тромбообразование и подготовить пациента к антикомплементарному лечению [5, 17].

К концу XX века в данной области наметились значительные достижения: раскрыты молекулярные механизмы формирования аГУС и предложены патогенетически обоснованные модели терапии. Существенный прорыв достигнут после внедрения в клиническую практику экулизумаба —

моноклонального антитела, нацеленного на блокирование C5-компонента системы комплемента. Использование этого препарата у взрослых и детей сопровождается выраженным терапевтическим эффектом, включая стабилизацию гематологических показателей, улучшение общего состояния, а в отдельных случаях — полное восстановление почечной функции [18–21].

Альтернативой экулизумабу является равулизумаб, продемонстрировавший аналогичную эффективность [22]. Подобно экулизумабу препарат специфически и с высокой аффинностью связывается с C5 компонентом комплемента, тем самым ингибируя его расщепление до C5a (провоспалительный анафилатоксин) и C5b (инициирующая субъединица терминального комплекса комплемента [C5b-9]) и предотвращая образование мембраноатакующего комплекса C5b-9. Генноинженерные модификации молекулы позволили существенно увеличить время ее полувыведения, превышающее таковое экулизумаба в 4 раза, что обеспечивает непрерывное подавление C5 и увеличенный интервал дозирования (каждые 4–8 недель) [13]. Но равулизумаб рекомендован клиническими рекомендациями 2025 г. к использованию только у взрослых, в действующих клинических рекомендациях 2021 г. у детей на сегодняшний момент рекомендован экулизумаб.

### Клинический пример № 1.

Пациент, 4 года (дата рождения — 2019 г.), проходил стационарное лечение в нефрологическом отделении ГБУЗ «ДККБ» в августе 2023 г. Поступление в экстренном порядке было обусловлено острыми абдоминальными болями, эпизодами рвоты и выраженным потемнением мочи.

Ребёнок является третьим по счету в семье, беременность осложнилась фетоплацентарной недостаточностью. Родился в результате третьих родов от брака между близкими родственниками (двоюродные брат и сестра). Масса тела при рождении — 3 700 г, длина — 55 см.

После рождения на УЗИ почек выявлена двусторонняя пиелоектазия. Направлен к нефрологу в детский консультативно-диагностический центр ГБУЗ «ДККБ». На УЗИ почек обнаружена картина двустороннего врожденного уретерогидронефроза. Мочевой синдром отсутствовал. В мае 2019 года в плановом порядке госпитализирован в отделение детского возраста ГБУЗ «ДККБ» с диагнозом: врожденный двусторонний уретерогидронефроз, функция почек сохранена. Острый пиелонефрит. Получал антибактериальную и симптоматическую терапию. При выписке рекомендовано наблюдение педиатра по месту жительства. С 13 августа 2023 г., после купания в фонтане, наблюдалось резкое ухудшение состояния: подъём температуры тела до 39 °С, абдоминальные и фарингеальные боли, рвота. Амбулаторно проводилась терапия парацетамолом, интерфероном альфа (Виферон) и нифуроксазидом (Энтерофурил), однако клиническое улучшение отсутствовало. Позднее, с 16 августа начат приём амоксициллина, на фоне которого отмечалась нормализация температуры, но сохранялись боли и периодическая рвота.

18 августа ребёнок госпитализирован в тяжёлом состоянии. Диагностированы признаки цитопенического синдрома и острого повреждения почек. Объективно: кожные покровы и слизистые оболочки бледные, тургор мягких тканей сохранён, отёки отсутствуют. Дыхание — везикулярное, хрипов не выявлено, ЧДД — 25 в мин., ритм сердца правильный, тоны ясные, ЧСС — 98 уд./мин., АД — 115/69 мм рт. ст., поверхностная и глубокая пальпации в мезогастральной области болезненны. Стул регулярный, однократный. Почки не пальпируются, болезненности в их проекции не зафиксировано. Диурез адекватный, цвет мочи — тёмно-коричневый за счет гематурии.

В общем анализе крови: тромбоцитопения ( $118 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия (снижены эритроциты ( $3,06 \times 10^{12}/\text{л}$ ), гемоглобина (84 г/л), диаметр эритроцитов (98 фл), ретикулоцитоз (18%), цветовой показатель (0,9), лимфопения (22,3%); лейкоцитоз ( $15,8 \times 10^9/\text{л}$ ) с нейтрофилёзом (67,5%) и моноцитозом (8,8%), повышение СОЭ (58 мм/ч). Биохимическое исследование показало гиперкреатининемию (186 мкмоль/л), повышение уровня мочевины (22,8 ммоль/л), ЛДГ (1291 Ед/л), холестерина (9,5 ммоль/л), триглицеридов (5,69 ммоль/л) и ферритина (805,65 нг/мл). Зарегистрированы гипокалиемия 3 ммоль/л, гипонатриемия (130 ммоль/л) и гипохлоремия (93,9 ммоль/л). Кумбс-проба отрицательная.

В общем анализе мочи: выраженная протеинурия до 3,4 г/л, гематурия — значительное количество как изменённых (30–40 в п. з.), так и неизменённых эритроцитов (50–60 в п. з.). Скорость клубочковой

фильтрации по Шварцу — 39,38 мл/мин./1,73 кв. м, что значительно ниже возрастной нормы. Проба Зимницкого показала изостенурию, указывающую на снижение концентрационной функции почек.

Микробиологическая диагностика (ПЦР кала и бактериальный посев) не выявила возбудителей кишечных инфекций. Активность металлопротеиназы ADAMTS13 оказалась в пределах нормы. При этом уровень аутоантител к фактору Н составил 2137 AU/ml, что значительно превышает референсные значения (<1 500 AU/ml).

Молекулярно-генетическое тестирование по панели «Атипичный гемолитико-уремический синдром» мутаций не выявило. Ультразвуковое исследование выявило наличие правостороннего уретерогидронефроза и минимальную дилатацию дистального отдела левого мочеточника. По заключению гематолога, признаков гемобластоза не обнаружено, выявлен цитопенический синдром. Выставлен диагноз: кумбс-негативная гемолитическая анемия.

На основании комплексного анализа клинико-лабораторных и инструментальных данных был верифицирован диагноз. Основной – атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с аутоантителами к фактору Н: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, неолигурическая форма ОПП. Сопутствующий: врождённый двусторонний уретерогидронефроз.

Исключены иммунные гемолитические анемии (отрицательная прямая проба Кумбса), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (уровень ADAMTS13 в норме); STEC-ассоциированный ГУС (ПЦР и посев кала — отрицательные); гемобластозы (по миелограмме признаки дебюта отсутствуют); системная красная волчанка (нет типичных кожных проявлений, а также отрицательные иммунологические тесты); ВИЧ-инфекция (антитела не выявлены).

В рамках стационарного этапа терапии проведено комплексное лечение, включающее трансфузию одногруппной эритроцитарной массы, введение свежезамороженной плазмы, антибиотикотерапию (цефотаксим + сульбактам), гормонотерапию (преднизолон), М-холиноблокаторы (платифиллин), ингибиторы протонного насоса (омепразол), также регидратационную и электролитную терапию, введение фолиевой кислоты.

Пациент дистанционно проконсультирован специалистами ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Учитывая выявленные нарушения в системе комплемента, установлен высокий риск рецидивов аГУС и прогрессирования почечной недостаточности. В связи с этим назначена таргетная терапия ингибитором комплемента — экулизумабом. Данный препарат выпускается в форме концентрата для приготовления раствора в дозировке 10 мг/мл. Введение осуществляется 1 раз в 14 дней. Данному ребенку проведена индукционная фаза 600 мг и поддерживающая фаза 300 мг.

11 сентября 2023 г. проведён первый курс комплемент-блокирующей терапии. В ответ на лечение зафиксировано клиническое и лабораторное улучшение: купирование болевого синдрома, нормализация показателей крови и мочи, снижение титра аутоантител к фактору Н до 135 AU/ml.

По завершении стационарного лечения пациент передан под наблюдение педиатра и нефролога по месту жительства. Назначено продолжение экулизумаб-терапии, ежемесячный контроль клинико-лабораторных показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, креатинин, мочевины), регулярные осмотры профильными специалистами.

### **Клинический пример № 2.**

19 февраля 2024 г. у мальчика 5 лет (год рождения — 2019), по сведениям, полученным от матери, возникли многократные эпизоды рвоты (до 10 раз за сутки) и жидкий стул. Самостоятельно назначено применение домперидона в возрастной дозировке, после чего рвота и диарея прекратились.

25 февраля клиническая картина усугубилась: наблюдалась выраженная вялость, кожная бледность, полиурия, в вечернее время — повторная рвота. С 26 февраля частота рвотных приступов достигала одного эпизода каждые три часа. В связи с ухудшением состояния родители обратились к педиатру, который установил диагноз функционального расстройства желудочно-кишечного тракта. Назначены препараты для оральной регидратации и тримебутин. На следующий день ситуация прогрессировала: рвота сохранялась, моча приобрела тёмно-коричневую окраску. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент экстренно госпитализирован в реанимационное отделение ГБУЗ «СКДИБ».

Состояние оценено как тяжёлое. Основные патологические синдромы включали выраженную

интоксикацию, кишечный парез, острое повреждение почек, тромбоцитопению и тяжёлую гемолитическую анемию. Первичный клинико-лабораторный диагноз включал: острую кишечную инфекцию, острый гастроэнтероколит тяжёлого течения, ГУС. В качестве возможных дифференциальных диагнозов рассматривались: пароксизмальная ночная гемоглобинурия и атипичный ГУС, осложнённые вторичной артериальной гипертензией.

Молекулярные методы выявили присутствие норовируса и энтеровируса (ПЦР кала). Проводилась антибактериальная терапия, назначены гепарин, гипотензивные препараты (амлодипин, эналаприл, нифедипин), энтеросорбенты, дексаметазон, метилпреднизолон, эритропоэтин. Проведены гемотрансфузии эритроцитарной массы, инфузия свежезамороженной плазмы.

ADAMTS13 оказался в пределах физиологической нормы. В анализах: протеинурия (до 500 мг/л), выраженная гематурия, снижение гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов, повышение уровня ретикулоцитов, креатинина.

12 марта 2024 г. после получения отрицательных результатов ПЦР на кишечные инфекции пациент переведён в профильное нефрологическое отделение ГБУЗ «ДККБ». На момент поступления наблюдалось тяжёлое общее состояние, обусловленное выраженной цитопенией и признаками острого повреждения почек.

Объективно: кожа и слизистые бледные, тургор мягких тканей сохранён. Имелась отёчность в области лица, передней брюшной стенки и мошонки. Дыхание везикулярное, ЧДД — 19 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС — 95 уд./мин., артериальное давление — 110/70 мм рт. ст. (на фоне гипотензивной терапии). Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезёнка не увеличены. Почки при пальпации не определялись, болезненности в их проекции не отмечено. Диурез сохранён, моча тёмного цвета.

Общий анализ крови: тромбоцитопения ( $15 \times 10^9/\text{л}$  ( $160\text{--}390 \times 10^9/\text{л}$ )), анемия (снижены эритроциты ( $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$  ( $3,5\text{--}4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ ))), гемоглобина 99 г/л ( $110\text{--}140$  г/л)), объем эритроцита (95 фл.), ретикулоцитоз (19% ( $3\text{--}10\%$ )), цветовой показатель (0,9).

Биохимические показатели крови: повышенный уровень креатинина (93,49 мкмоль/л ( $21\text{--}77$  мкмоль/л)), мочевины (17,34 ммоль/л ( $1,8\text{--}7,5$  ммоль/л)), общего билирубина (37,5 мкмоль/л ( $0\text{--}21$  мкмоль/л)), АСТ (74 ЕД/л ( $0\text{--}47$  ЕД/л)), ЛДГ (6961 Ед/л ( $0295$  Ед/л)), ГГТ (30 Ед/л ( $0\text{--}23$  Ед/л)) и холестерина (8,5 ммоль/л ( $3,13\text{--}5,2$ )). Проба Кумбса — отрицательная.

Общий анализ мочи: протеинурия (до 2,85 г/л), выраженная гематурия (250 кл/мкл).

Расчётная СКФ по формуле Шварца составила 50,49 мл/мин./1,73 кв. м., что ниже возрастной нормы. Концентрация аутоантител к фактору Н (от 19.03.2024) — 41 700 AU/ml при нормативном уровне менее 1 500 AU/ml.

Результаты молекулярно-генетического анализа (панель IRN 0200428730): мутаций в генах, ассоциированных с развитием атипичного ГУС, не выявлено.

УЗИ-исследование почек: увеличение размеров почек, выраженные диффузные изменения паренхиматозной ткани, признаки нарушенного интратрениального кровотока.

На основании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных подтверждён следующий диагноз: атипичный гемолитико-уремический синдром (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, неолигурическая форма ОПП), ассоциированный с повышенным уровнем антител к фактору Н. Вторичная артериальная гипертензия.

Дифференциальная диагностика включала: иммунные гемолитические анемии (отрицательная проба Кумбса), ТТП (нормальный уровень ADAMTS13), STEC-ассоциированный ГУС (отрицательные бактериологические и ПЦР-исследования), системную красную волчанку (отсутствие типичных кожных проявлений), ВИЧ-инфекцию (отрицательные серологические тесты).

В условиях нефрологического отделения назначена комплексная терапия: инфузия свежезамороженной плазмы, антибактериальные, гипотензивные препараты и фолиевая кислота.

Состояние ребёнка обсуждалось с экспертами ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Согласно заключению, в связи с выраженной комплемент-опосредованной дисфункцией прогнозируется высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений, включая рецидивы аГУС и

прогрессирующую хроническую болезнь почек вплоть до терминальной стадии.

На основании клинической необходимости 20 марта 2024 г. проведён курс комPLEMENT-ингибирующей терапии препаратом экулизумаб. Ребенку проведена индукционная фаза 600 мг и поддерживающая фаза 300 мг. Введение осуществляется 1 раз в 14 дней.

На фоне терапии отмечены: повышение уровня гемоглобина и тромбоцитов, снижение активности ЛДГ, уровня ГГТ, мочевины, креатинина, регресс протеинурии.

Пациент выписан под диспансерное наблюдение участкового педиатра и нефролога. Рекомендовано продолжить терапию экулизумабом в плановом режиме.

#### **Заключение.**

Описанные нами клинические случаи соответствуют большинству данных, касающихся заболевания аГУС, представленных в различных статьях и исследованиях, однако имеется ряд особенностей. У данных пациентов не выявлено быстрого прогрессирования ОПП, рецидивов за время наблюдения, не выявлено повреждения других систем, помимо типичного для триады ТМА. В обоих клинических случаях на фоне ОПП не было зарегистрировано снижения диуреза. Также у пациентов К. и У. уже при поступлении среди жалоб наблюдалось изменение цвета мочи. У пациента У. наблюдалось такое осложнение ОПП, как артериальная гипертензия.

В связи со сложностью диагностики аГУС, ассоциированного с фактором Н, необходимо описывать такие клинические случаи для выявления особенностей течения заболевания среди детской популяции. Также важно стандартизировать терапию данной формы аГУС в связи с тем, что в литературе описано большое количество случаев неблагоприятного течения данного синдрома с быстрым прогрессированием ОПП, частыми рецидивами и дисфункцией 2 и более систем органов.

#### **Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.**

Исследование не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Сведения о вкладе каждого автора в работу.**

Бурлуцкая А.В. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Статова А.В. – 15% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Зенкина О.Ю. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Иноземцева Д.А. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Голуб В.В. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Крюкова Ю.Д. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

#### **Информация о соответствии статьи научной специальности.**

3.1.21 – Педиатрия.

#### **Список литературы:**

1. Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А., Исмаилова З.А., Гаппарова Г.Н. Оценка функционального состояния почек при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19: наблюдательное когортное ретроспективное клиническое исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2023; 30 (3): 25–33. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-25-33>.
2. Байко С.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей, ассоциированный с антителами к фактору Н: клинические проявления, диагностика и лечение. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (6): 88–104. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-88-104.
3. Гунькова Е.В., Вялкова А.А., Зорин И.В. Гемолитико-уремический синдром у детей,

- ассоциированный с диареей (обзор литературы). *Нефрология* 2021. 25 (3). 43–51. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-43-51.
4. Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Устюжанина Д.В., Писоцкая Ю.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей. *Инновационная медицина Кубани*. 2022. (4). 62–67. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-4-62-67>.
  5. Байко С.В. Первый опыт использования биоаналога оригинального препарата экулизумаба для профилактики возврата атипичного гемолитико-уремического синдрома в почечный трансплантат у ребенка. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021. 100 (1). 293–296. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-293-296>.
  6. Гемолитико-уремический синдром у детей : клинические рекомендации / разработ.: Нац. о-во детских гематологов и онкологов, Ассоциация нефрологов [и др.]. – Москва : Минздрав России, 2021. – 74 с. – Дата утверждения: 18.01.2022.
  7. Байко С.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей: практические аспекты дифференциальной диагностики и лечение. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021. 100 (4). 64–73. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-4-64-73.
  8. Козловская Н.Л., Эмирова Х.М. Патология комплемента в практике нефролога: атипичный гемолитико-уремический синдром. *Сборник актуальных клинических наблюдений*. М.: Медиасфера. 2020. 152.
  9. Эмирова Х.М., Панкратенко Т.Е., Вахитов В.К. и соавт. Клинические особенности течения и исходы атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с антителами к фактору Н. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2024. 103 (1). 123–137. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-123-137.
  10. Michael M., Bagga A., Sartain S.E., et al. Haemolyticuraemic syndrome. *Lancet*. 2022 Nov 12. 400 (10364). 1722–1740. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01202-8. PMID: 36272423.
  11. Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Баранов А.А. и соавт. Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2022. 19 (2). 127–152. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400>.
  12. Wijnsma K.L., Duineveld C., Wetzels J.F.M., van de Kar N.C.A.J. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol*. 2019. 34 (11). 2261–77. doi: 10.1007/s00467-018-4091-3.
  13. Клинические рекомендации «Атипичный гемолитико-уремический синдром» под редакцией Ассоциации нефрологов, 2025.
  14. Лупан И.Н., Пищальников А.Ю., Волянский А.М. и соавт. Актуальные вопросы диагностики и лечения атипичного-гемолитико-уремического синдрома: опыт ведения пациентов в Челябинской области. *Педиатрии им. Г.Н. Сперанского*. 2023. 102 (3). 158–166. DOI:10.24110/0031-403X-2023-102-3-158-166.
  15. Yan K., Desai K., Gullapalli L., et al. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin. Epidemiol*. 2020 Mar 12; 12. 295–305. DOI: 10.2147/CLEP.S24564215.
  16. Joseph A., Cointe A., Mariani Kurkdjian P., et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020 Jan 21. 12 (2). 67. DOI: 10.3390/toxins12020067.
  17. Рогозина Л.А., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е. и соавт. Атипичный гемолитико-уремический синдром в клинической практике. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023. 1. 6–13. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-6-13.
  18. 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): 76–80. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000649.
  19. Kato H., Miyakawa Y., Hidaka Y., et al. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of postmarketing surveillance. *Clin Exp Nephrol*. 2019. 23 (1). 65–75. doi: 10.1007/s10157-018-1609-8.

20. Ito S., Hidaka Y., Inoue N. et al. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 2019; 23 (1): 112–21. doi: 10.1007/s10157-018-1610-2.
21. Гуранова Н.Н., Усанова А.А., Фазлова И.Х., Радайкина О.Г., Балясникова Л.С. Особенность манифестации атипичного гемолитико-уремического синдрома с успешным применением экулизумаба (клинический случай). *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2021. 2. 5–17. doi:10.21685/2072-3032-2021-2-1.
22. Bernuy-Guevara C., Chehade H., Muller Y.D. et al. The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. *Biomedicines* 2020. 8 (9). 355. doi: 10.3390/biomedicines8090355.

### References:

1. Axmedjanova N.I., Axmedjanov I.A., Ismailova Z.A. et al. Evaluation of Kidney Functioning in Children with Renal Complications During COVID-19 Pandemic: A Retrospective Observational Cohort Clinical Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2023; 30 (3): 25–33. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-25-33>. In Russian.
2. Bajko S.V. Atipichnyj gemolitiko-uremicheskij sindrom u detej, associirovannyj s antitelami k faktoru N: klinicheskie proyavleniya, diagnostika i lechenie. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo.* 2023. 102 (6). 88–104. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-88-104. In Russian.
3. Gunkova E.V., Vyalkova A.A., Zorin I.V. Hemolytic-uremic syndrome in children, associated with diarrhea (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021. 25 (3). 43–51 (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2021-25-3-43-51. In Russian.
4. Burlutskaya A.V., Statova A.V., Ustyuzhanina D.V., et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome in children. *Innovative Medicine of Kuban.* 2022. (4). 62–67. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-4-62-67> In Russian.
5. Bajko S.V. Pervyj opyt ispol'zovaniya bioanaloga original'nogo preparata ehkulizumaba dlya profilaktiki vozvrata atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma v pochechnyj transplantat u rebenka. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo.* 2021. 100 (1). 293–296. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-293-296> In Russian.
6. Gemolitiko-uremicheskij sindrom u detej : klinicheskie rekomendacii / razrab.: Nacz. o-vo detskix gematologov i onkologov, Associaciya nefrologov [i dr.]. – Moskva : Minzdrav Rossii, 2021. – 74 s. – Data utverzheniya: 18.01.2022.
7. Bajko S.V. Atipichnyj gemolitiko-uremicheskij sindrom u detej: prakticheskie aspekty differencial'noj diagnostiki i lechenie. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo.* 2021. 100 (4). 64–73. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-4-64-73. In Russian.
8. Kozlovskaya N.L., Ehmirova K.H.M. Patologiya komplekta v praktike nefrologa: atipichnyj gemolitiko-uremicheskij sindrom. *Sbornik aktual'nykh klinicheskikh nablyudenij. M.: Mediasfera.* 2020. 152. In Russian.
9. Ehmirova K.H.M., Pankratenko T.E., Vakhitov V.K., et al. Klinicheskie osobennosti techeniya i iskhody atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma, associirovannogo s antitelami k faktoru N. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo.* 2024. 103 (1). 123–137. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-123-137. In Russian.
10. Michael M., Bagga A., Sartain S.E., et al. Haemolyticuraemic syndrome. *Lancet.* 2022 Nov 12. 400 (10364). 1722–1740. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01202-8. PMID: 36272423.
11. Ehmirova K.H.M., Abaseeva T.YU., Baranov A.A. et al.. Sovremennye podkhody k vedeniyu detej s atipichnym gemolitiko-uremicheskim sindromom. *Pediatricskaya farmakologiya.* 2022. 19 (2). 127–152. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400>. In Russian.
12. Wijnsma K.L., Duineveld C., Wetzels J.F.M., van de Kar N.C.A.J. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019. 34 (11). 2261–77. doi: 10.1007/s00467-018-4091-3.

13. Klinicheskie rekomendacii «Atipichnyj gemolitiko-uremicheskij sindrom» pod redakciej Associacii nefrologov. 2025. In Russian.
14. Lupan I.N., Pishchal'nikov A.YU., Volyanskij A.M et al. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya atipichnogo-gemolitiko-uremicheskogo sindroma: opyt vedeniya pacientov v Chelyabinskoj oblasti. *Pediatric im. G.N. Speranskogo*. 2023. 102 (3). 158–166. DOI:10.24110/0031-403X-2023-102-3-158-166. In Russian.
15. Yan K., Desai K., Gullapalli L., et al. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin. Epidemiol.* 2020 Mar. 12; 12. 295–305. DOI: 10.2147/CLEP.S24564215.
16. Joseph A., Cointe A., Mariani Kurkdjian P. et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020 Jan. 21. 12 (2). 67. DOI: 10.3390/toxins12020067.
17. Rogozina L.A., Davydkin I.L., Danilova O.E., et al. Atipichnyj gemolitiko-uremicheskij sindrom v klinicheskoj praktike. *Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023. 1. 6–13. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-6-13. In Russian.
18. Lavrishcheva YU.V., Yakovenko A.A., Kudlaj D.A. Opyt primeneniya rossijskogo bioanaloga original'nogo preparata ehkuzumaba dlya lecheniya bol'nykh atipichnym gemolitiko-uremicheskim sindromom. *Terapevticheskij arkhiv*. 2020. 92 (6). 76–80. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000649. In Russian.
19. Kato H., Miyakawa Y., Hidaka Y., et al. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of postmarketing surveillance. *Clin Exp Nephrol*. 2019. 23 (1). 65–75. doi: 10.1007/s10157-018-1609-8.
20. Ito S., Hidaka Y., Inoue N., et al. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol*. 2019. 23 (1). 112–21. doi: 10.1007/s10157-018-1610-2.
21. Guranova N.N., Usanova A.A., Fazlova I.KH., et al. Osobennost' manifestacii atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma s uspeshnym primeneniem ehkuzumaba (klinicheskij sluchaj). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2021. 2. 5–17. doi:10.21685/2072-3032-2021-2-1. In Russian.
22. Bernuy-Guevara C., Chehade H., Muller Y.D. et al. The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. *Biomedicines* 2020. 8 (9). 355. doi: 10.3390/biomedicines8090355.

#### *Сведение об авторах:*

1. **Бурлуцкая Алла Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, e-mail: [gped2@lenta.ru](mailto:gped2@lenta.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>.
2. **Статова Анастасия Васильевна**, доцент кафедры педиатрии, e-mail: [gped2@lenta.ru](mailto:gped2@lenta.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>.
3. **Зенкина Оксана Юрьевна**, ассистент кафедры педиатрии, e-mail: [gped2@lenta.ru](mailto:gped2@lenta.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4834-6655>.
4. **Иноземцева Диана Андреевна**, ординатор кафедры педиатрии, e-mail: [golubenko.1995@mail.ru](mailto:golubenko.1995@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6410-8884>.
5. **Голуб Владимир Владимирович**, заведующий нефрологическим отделением, e-mail: [nefrodccb-kk@mail.ru](mailto:nefrodccb-kk@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3735-3168>.
6. **Крюкова Юлия Дмитриевна**, врач нефрологического отделения, e-mail: [julechka-1995@mail.ru](mailto:julechka-1995@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7585-2573>.

*Author information:*

1. **Burluckaya A.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics, e-mail: [gped2@lenta.ru](mailto:gped2@lenta.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>.
2. **Statova A.V.**, Associate Professor of the Department of Pediatrics, e-mail: [gped2@lenta.ru](mailto:gped2@lenta.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>.
3. **Zenkina O.Yu.**, Assistant of the Department of Pediatrics, e-mail: [gped2@lenta.ru](mailto:gped2@lenta.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4834-6655>.
4. **Inozemceva D.A.**, resident of the Department of Pediatrics, e-mail: [golubenko.1995@mail.ru](mailto:golubenko.1995@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6410-8884>.
5. **Golub V.V.**, Head of the Nephrology Department of the State Budgetary Healthcare Institution, e-mail: [nefrodccb-kk@mail.ru](mailto:nefrodccb-kk@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3735-3168>.
6. **Kryukova Y.D.**, Nephrology Department physician, e-mail: [julechka-1995@mail.ru](mailto:julechka-1995@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7585-2573>.

*Информация*

Дата передачи в печать – 30.12.2025

Дата опубликования – 27.01.2026