

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

PRACTICAL NOTES

© Н.Д. Савенкова, Д.О. Иванов, О.В. Любимова, В.Н. Барсукова, Е.А. Панков, Е.П. Федотова, Е.М. Дмитриева, 2023
УДК 616.63-008.64-039-08 : 575.174.2 -053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-92-101

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ЭЛИЗАРИЯ»–БИОАНАЛОГА ОРИГИНАЛЬНОГО ЭКУЛИЗУМАБА ПРИ АТИПИЧНОМ ГЕМОЛИТИКО- УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМЕ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ ГЕНА C3 У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Надежда Дмитриевна Савенкова¹✉, Дмитрий Олегович Иванов²,
Ольга Викторовна Любимова³, Вера Николаевна Барсукова⁴,
Евгений Альбертович Панков⁵, Елена Павловна Федотова⁶,
Елена Михайловна Дмитриева⁷*

^{1,5} Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

^{3,4} нефрологическое отделение, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ отделение диализа, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

² doivanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>

³ ovl1312@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0518-0445>

⁴ barsukova-med@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0011-5412-1594>

⁵ pankov.md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0498-5252>

⁶ kris6060@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2975-1014>

⁷ edmitr-dok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2633-1716>

РЕФЕРАТ

В статье представлены особенности атипичного гемолитико-уремического синдрома (ORPHA 544472) у детей. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) определяется триадой: гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое повреждение почек у детей и взрослых пациентов. В каталоге OMIM представлены фенотипические серии аГУС с мутациями C3, CFB, CFH, CFHR1, CFHR3, DGKE, MCP, THBD генов. Атипичный гемолитико-уремический синдром часто ассоциируется с генными мутациями в белках и активаторах, регулирующих комплемент. Мы сообщаем о случае у девочки, у которой манифестировал аГУС в возрасте 8 лет 5 мес и тяжелый рецидив в возрасте 8 лет 10 мес. Рецидив характеризовался проявлениями гемолитической анемии, тромбоцитопении, острого повреждения почек, тяжелой артериальной гипертензии, высоким уровнем лактатдегидрогеназы и мембранно-атакующего комплекса, низким содержанием компонента C3. После 5 курсов гемодиализа, 3 гемодиализаций увеличился диурез и улучшились биохимические показатели. Мы представили аГУС у ребенка, ассоциированный с мутацией гена р.Cys1101Tyr C3. Мы применили ингибитор комплемента препарат «Elizaria»®, биоаналог оригинального препарата экулизумаба, для лечения ребенка с атипичным гемолитико-уремическим синдромом вследствие мутации гена C3. Терапия ингибитором системы комплемента препаратом «Элизария» сохранила здоровье и жизнь больной девочке, имеющей тяжелый рецидив аГУС.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, мутация гена C3, экулизумаб, элизария, дети

Для цитирования: Савенкова Н.Д., Иванов Д.О., Любимова О.В., Барсукова В.Н., Панков Е.А., Федотова Е.П., Дмитриева Е.М. Применение препарата «Элизария»–биоаналога оригинального экулизумаба при атипичном гемолитико-уремический синдроме вследствие мутации гена C3 у детей: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Нефрология* 2023;27(1):92-101. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-92-101

THE USE OF THE DRUG ELIZARIA– A BIOSIMILAR OF THE ORIGINAL ECULIZUMAB IN ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME DUE TO MUTATION OF THE C3 GENE IN CHILDREN: CLINICAL OBSERVATION AND LITERATURE REVIEW

*Nadezhda D. Savenkova¹✉, Dmitry O. Ivanov², Olga V. Lubimova³, Vera N. Barsukova⁴,
Evgeny A. Pankov⁵, Elena P. Fedotova⁶, Elena M. Dmitrieva⁷*

^{1,5} Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Department of Neonatology with courses in neurology and obstetrics-gynecology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

^{3,4} Department of Nephrology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁷ dialysis department, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

¹ savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

² doivanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>

³ ovl1312@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0518-0445>

⁴ barsukova-med@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-001-5412-1594>

⁵ pankov.md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0498-5252>

⁶ kris6060@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2975-1014>

⁷ edmitr-dok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2633-1716>

ABSTRACT

This article presents the features of atypical haemolytic-uremic syndrome (ORPHA 544472) in children. Atypical haemolytic-uremic syndrome (aHUS) is defined by a triad: haemolytic anaemia, thrombocytopenia and acute kidney injury in pediatric and adult patients. The OMIM catalogue presents the phenotypic series of aHUS with mutations of the *C3*, *CFB*, *CFH*, *CFHR1*, *CFHR3*, *DGKE*, *MCP*, *THBD* genes. Atypical haemolytic-uremic syndrome is often associated with gene mutations in proteins and activators that regulate complement. We report the case of a girl who had a manifestation of aHUS at 8 years 5 months of age and a severe relapse at 8 years 10 months of age. The relapse was characterised by manifestations of haemolytic anaemia, thrombocytopenia, acute renal damage, severe arterial hypertension, high lactate dehydrogenase and membrane attack complex levels and low C3 component. After 5 courses of haemodialysis, 3 haemodiafiltration, diuresis increased and biochemical parameters improved. We presented with ASUS in a child associated with a p.Cys1101Tyr *C3* gene mutation. We used a complement inhibitor, Elizaria®, a biosimilar to the original drug eculizumab, to treat a child with atypical haemolytic-uremic syndrome due to the *C3* gene mutation. The complement system inhibitor therapy with Elizaria preserved the health and life of a sick girl with a severe relapse of aHUS.

Keywords: Atypical hemolytic uremic syndrome, *C3* gene mutation, Eculizumab, Elizaria®, Children

For citation: Savenkova N.D., Ivanov D.O., Lubimova O.V., Barsukova V.N., Pankov E.A., Fedotova E.P., Dmitrieva E.M. The use of the drug Elizaria—biosimilar of the original Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome due to of the *C3* gene in children: clinical observation and literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):92-101 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-92-101

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) у детей характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией, потреблением, острым повреждением почек (ОПП) [1–4].

Типичный ГУС (D+ГУС) манифестирует у детей чаще в возрасте до 3 лет с продромальным периодом энтероколита и диареи, *St. pneumoniae* инфекции, симптомокомплексом острого повреждения почек (ОПП), тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии с фрагментированными эритроцитами (шизоцитами), в большинстве случаев с благоприятным прогнозом и выздоровлением в результате медикаментозного лечения, заместительной почечной терапии диализом. Повышение уровней в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего билирубина (за счет непрямого), свободного гемоглобина и снижение гаптоглобина указывают на внутрисосудистый гемолиз и гемолитический характер анемии [3, 4].

Атипичный ГУС (аГУС) у детей имеет атипичную манифестацию без продромального периода с энтероколитом и диарей, *S. pneumoniae* инфекции, возрастные особенности дебюта, рецидивирую-

щее течение с кризами тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии, ОПП с высоким риском развития терминальной почечной недостаточности, летального исхода. Выделяют наследственный и спорадический аГУС [1–4].

Наследственный аГУС (ORPHA 544472) у педиатрических пациентов обусловлен нарушением регуляции системы комплемента вследствие мутации генов, кодирующих регуляторные белки альтернативного пути активации комплемента [1–4].

Как известно, система комплемента является одним важнейших факторов иммунной защиты, включает 30 белков. Существуют три пути активации системы комплемента: классический, альтернативный, лектиновый. Классический и лектиновый пути связаны с адаптивным иммунным ответом, альтернативный путь обеспечивает врожденный иммунитет. Компоненты (C) классического и альтернативного путей обозначаются цифрами (C1, C2 и т.д.), продукты расщепления обозначены буквами (C3a, C3d и т.д.). Белки альтернативного пути называют факторами (B). Три пути активации системы комплемента: классический, альтернативный, лектиновый сходятся в точке расщепления C3 фракции комплемента [3].

Активация классического и лектинового путей начинается после связывания с иммунными комплексами или микроорганизмами, соответственно, а альтернативный путь активируется постоянно с образованием C3b, который связывается с патогенами и клетками хозяина. На чужеродной поверхности бактерий C3b связывает фактор В (CFB), который расщепляется фактором D с формированием C3 – конвертазы C3bBb. Затем C3 – конвертаза C3bBb в геометрической прогрессии расщепляет C3 и формирует C5- конвертазу. В результате расщепления C5 образуется компонент C5b, который участвует в образовании C5b-9 литического мембраноатакующего комплекса (МАК) [3].

Фактор комплемента Н (CFH), известный как бета-1Н-глобулин, представляет собой сывороточный гликопротеин, который регулирует функцию альтернативного пути комплемента, связываясь с C3b, ускоряет распад конвертазы альтернативного пути C3bBb, а также действует как кофактор C1 компонента комплемента (CFI) [3].

В патогенезе наследственного аГУС играют роль 4 регуляторных белка альтернативного пути комплемента: фактор Н(CFH), мембранный кофакторный белок (MCP или CD46), фактор I(CFI) и тромбомодулин; 3 протеина C3 и 2 протеина C3 – конвертазы, C3 и фактор В (CFB) [3]. Активация альтернативного пути комплемента с образованием C5b-9 литического МАК приводит к развитию тромботической микроангиопатии (ТМА) [3–6].

Благодаря достижениям всемирной медицинской генетики идентифицированы мутации генов, кодирующих регуляторные протеины альтернативного пути комплемента, которые ответственны за развитие наследственного аГУС. В результате молекулярно-генетических исследований установлен патогенез аГУС у педиатрических и взрослых пациентов. В каталоге OMIM представлены характеристики генотипа и фенотипа наслед-

ственного аГУС. Фенотипическая серия аГУС по OMIM (таблица) [1].

V. Frémeaux-Bacchi et al. (2011) [6] указывают на генетическую предрасположенность к атипичному ГУС (аГУС) с участием пяти генов, кодирующих компоненты комплемента, играющие роль в активации или контроле альтернативного пути: *CFH* (кодирующий фактор Н(CFH)) идентифицируют в 30%; *MCP* (кодирующий мембранный кофакторный белок (MCP или CD46)) – в 10%; *CFI* (кодирующий фактор I) – в 5–15%; *C3* (кодирующий C3) – в 10%; редко – *CFB* (фактор кодирования В). Предрасположенность к аГУС наследуется с неполной пенетрантностью. Признано, что мутации обуславливают предрасположенность к развитию аГУС, а не непосредственно вызывают заболевание, и что для проявления заболевания требуется второе событие (генетическое или экологическое). Начало аГУС в большинстве случаев следует за триггерным событием (часто банальной сезонной инфекцией). Неконтролируемая конвертаза C3 приводит к повышенному отложению C3b на эндотелии сосудов и участвует в протромботическом состоянии. Фенотип аГУС варьирует от легких форм с полным восстановлением функции почек до тяжелых форм с терминальной стадией почечной недостаточности в течение первого года после начала заболевания [6].

Особенности фенотипа и генотипа аГУС вследствие мутации гена C3

Атипичный ГУС с аномалиями гена комплемента/Atypical hemolytic uremic syndrome with complement gene abnormality – редкое наследственное заболевание (ORPHA: 544472) [2].

Мутацию гена C3, картированного на хромосоме 19p13.3, выявляют в 2–11 % случаев у педиатрических пациентов с грудного возраста до 18 лет с аГУС [1,3–5]. Низкий уровень C3-компонента комплемента в плазме обнаруживают в 70–80 % случаев у пациентов с аГУС вследствие мутации

Таблица / Table

Фенотипическая серия гемолитико-уремического синдрома (по OMIM)

Phenotypic series Hemolytic Uremic Syndrome (no OMIM)

Хромосомная локализация гена	Фенотип	Наследование	Фенотип номер MIM	Символ гена	Ген/локус номер MIM
20p11.21	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 6	AD	612926	THBD	188040
19p13.3	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 5	AD	612925	C3	120700
17q22	Нефротический синдром, тип 7	AR	615008	DGKE	601440
17q22	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 7	AR	615008	DGKE	601440
6p21.33	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 4	AD	612924	CFB	138470
4q25	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 3	AD	612923	CFI	217030
1q32.2	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 2	AD, AR	612922	MCP	120920
1q31.3	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к	AD, AR	235400	CFHR1	134371
1q31.3	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к	AD, AR	235400	CFHR3	605336
1q31.3	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 1	AD, AR	235400	CFH	134370

гена *C3* [1–5]. Ген *C3* кодирует компонент комплемента *C3*, который играет центральную роль в активации альтернативного пути. Мутации гена *C3* приводят к нарушению связывания *C3*-компонента с регуляторным белком альтернативного пути комплемента мембранным кофакторным протеином MCP. Различные вариации мутаций в гене *C3* определяют особенности течения и исхода аГУС у педиатрических пациентов [3–12].

Впервые V. Fremeaux-Bacchi et al. (2008) [5] сообщили об 13 пациентах из 11 семей с атипичным ГУС, у которых обнаружены 9 различных гетерозиготных мутаций в гене *C3* и снижение сывороточного *C3*-компонента комплемента. Возраст манифестации аГУС у пациентов – от 8 мес до 40 лет. У большинства пациентов развилась терминальная стадия почечной недостаточности. Шести пациентам с аГУС выполнена трансплантация почки, у троих – возник рецидив аГУС после трансплантации.

V. Fremeaux-Bacchi et al. [5, 6] идентифицировали у 6-летнего мальчика с ГУС (5-го типа) гетерозиготную трансверсию 2562C-G в 20-м экзоне гена *C3*, приводящую к замене tyr832-to-ter (Y832X). Выздоровление констатировано у пациента в возрасте 10 лет. Напротив, у 23-летней пациентки с аГУС и терминальной стадией почечной недостаточности авторы обнаружили гетерозиготный переход 3343 G-A в экзоне 26 гена *C3*, приводящий к замене ASP 1093 на ASN (D1093N). Пациентка перенесла 2 операции по трансплантации почки.

E. Siomou et al. (2016) [7] описали наблюдение 21-летнего пациента с ремиссией аГУС, у которого была обнаружена гетерозиготная мутация гена *C3* (p.Ile1157Thr). У пациента развился ГУС в возрасте 10 мес, который принял рецидивирующее течение, последний 6-й рецидив с исходом в ремиссию констатирован в возрасте 14,5 лет. Каждый рецидив характеризовался тяжелой манифестацией тромбоцитопении и гемолитической анемии, менее тяжелой ОПП с восстановлением функции почек. Манифестация и 6-й рецидив аГУС у мальчика протекали с тяжелым ОПП с восстановлением функции почек в результате заместительной почечной терапии гемодиализом. Пациенту в рецидивах аГУС проводились внутривенные инфузии свежемороженой плазмы. С 14 лет у пациента сохраняется ремиссия аГУС с нормальной функцией почек. Авторы пришли к заключению, рецидивирующий аГУС, связанный с мутацией *C3* (p.Ile1157Thr), может протекать со стойкой ремиссией и сохранной функцией почек. Распространенная мутация гена *C3* (p.Ile1157Thr) имеет как тяжелые, так и более легкие почечные фенотипы у пациентов с аГУС. Пациенты с атипичным гемолитико-уремическим

синдромом (аГУС), ассоциированным с мутацией *C3* (p.Ile1157Thr), демонстрируют относительно высокую почечную выживаемость и низкую смертность, редкость гистопатологических изменений в почках после рецидива.

T. Matsumoto et al. (2018) [8] выявили мутации в гене *C3* (p.I1157T) у 11 пациентов с аГУС, из них 10 детей. Возраст детей составлял 1–16 лет к манифестации аГУС. Вариант мутации p.I1157T в гене *C3* ранее был обнаружен авторами у 8 пациентов с аГУС. Из 19 пациентов с аГУС семи была назначена терапия экулизумабом, в результате которой достигнута нормализация гематологических показателей. Среди 5 пациентов, получавших экулизумаб, 3 детям предполагался неоднозначный диагноз аГУС из-за слабовыраженного гемолиза при повышенных уровнях лактатдегидрогеназы и билирубина. Целевое секвенирование ДНК идентифицировало носителей вариации *C3*, что позволило начать лечение экулизумабом на ранней стадии. Авторы обосновывают раннее введение экулизумаба у пациентов, особенно у детей с аГУС.

J. Liu et al. (2021) [9] сообщили о клиническом наблюдении 26-летней пациентки с гетерозиготной мутацией гена *C3* (p.Asn153Asn). У пациентки были обнаружены низкий уровень фактора комплемента Н (CFH)-регуляторного белка альтернативного пути активации системы комплемента, нормальные уровни аутоантител против CFH. В результате терапии плазмаферезом и внутривенных инфузий плазмы у пациентки сохранялась ремиссия аГУС в течение 1 года наблюдения. Авторы, описав новую мутацию гена *C3* (p.Asn153Asn) у больной с аГУС, считают важным продолжить исследования для установления связи между этой мутацией и уровнем CFH.

H. Toyoda et al. (2016) [10] у пациента с аГУС вследствие мутации гена *C3* (p.Ile1157Thr) диагностировали третий рецидив с типичной триадой симптомокомплекса ГУС, неврологическими и желудочно-кишечными расстройствами. Биопсия почки выполнена в период восстановления после острой почечной недостаточности. При морфологическом исследовании выявлены коллапс петель клубочков и вакуолизация эндотелия артериол, глобальный склероз клубочков в 10% при отсутствии артериолосклероза. Авторы указывают на прогрессирование патоморфологических изменений в почках у пациента с последующими рецидивами аГУС при мутации гена *C3* (p.Ile1157Thr).

J. Lumbreras et al. (2021) [11] наблюдали педиатрического пациента с аГУС с доброкачественным течением болезни. У ранее здорового 8-летнего мальчика развились на фоне диареи желтуха,

гематурия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения и легкой степени ОПП без артериальной гипертензии и олигурии, что дало основание диагностировать шигатоксин-ассоциированный ГУС со спонтанным и полным выздоровлением. Однако у пациента сохранялись низкие уровни С3 в плазме после выздоровления. Молекулярное генетическое исследование обнаружило у пациента изолированную новую патогенную мутацию гена *C3* (SI79P), болезнь *de novo* с приобретением нарушения способности С3-компонента связываться с регуляторным протеином МСР.

Эффективность раннего применения терапии экулизумабом при аГУС у 16-летнего подростка демонстрирует публикация D. Saito et al. (2019) [12]. Грипп А типа у пациента манифестировал с лихорадки и артралгии, гематурии, кожной сыпи на конечностях и туловище. При госпитализации пациента в стационар на основании выявления анемии с низким уровнем гемоглобина и деформированными эритроцитами–шизоцитами, тромбоцитопении, гипербилирубинемии и острого повреждения почек диагностирован ГУС. Пациенту немедленно начаты непрерывная гемодиализация и инфузия плазмы, плазмаферез на 3-й день. Терапия экулизумабом пациенту с тяжелым ГУС была обоснована на 7-й день. В результате терапии отмечено улучшение течения ГУС, прекращение гемодиализации. Пациент показал стабильное состояние без рецидива ГУС на терапии экулизумабом (внутривенно капельно инфузии 1200 мг каждые две недели). Генетический анализ выявил у пациента мутацию гена *C3* (p.Ile1157Thr), что подтвердило клинический диагноз аГУС.

Стратегия терапии наследственного аГУС

Терапией первой линии аГУС у педиатрических пациентов считают плазмотерапию, плазмаферез [3–12]. По показаниям при аГУС с анти-CFH-антителами рекомендуется комбинация плазматерапии с иммуносупрессивной терапией (преднизолон, азатиоприн, микофенолат мофетил) [3].

V. Fremeaux-Bacchi et al. (2011) [6] указывают на то, что плазматерапия может привести к полной гематологической ремиссии, но часто со стойким поражением почек. Некоторые пациенты плазморезистентны, а некоторые плазмозависимы. Недавний прогресс в определении факторов восприимчивости к аГУС позволил предложить новые диагностические тесты, включая молекулярно-генетическое тестирование, и может позволить рассмотреть некоторые новые специфические методы лечения этого заболевания (CFH, полученный из плазмы человека, или ингибиторы комплемента).

У взрослых и педиатрических пациентов с

учетом патогенеза аГУС обоснованы ингибиторы системы комплемента. С этой целью у больных с аГУС с 2009 года нашел широкое применение экулизумаб (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA) – рекомбинантный гуманизированный иммуноглобулин G антитело к C5-компоненту комплемента. Экулизумаб блокирует расщепление C5 до C5b, предотвращает образование C5b и цитотоксического мембраноатакующего комплекса C5b–9 [2, 3, 12–14]. Эффективность терапии экулизумабом при аГУС вследствие мутации гена *C3* у педиатрических пациентов доказана [3, 4, 8, 12–15]. S.I. Al-Akash et al. (2011) наблюдали у педиатрического пациента длительную ремиссию посттрансплантационного аГУС с мутацией гена *C3* в результате терапии экулизумабом [15].

Согласно международным рекомендациям, при стабилизации состояния на фоне лечения экулизумабом показана вакцинация против менингококковой, пневмококковой, гемофильной инфекции. До проведения вакцинации и в течение 2 нед после вакцинации следует использовать антибиотики, проникающие через гематоэнцефалический барьер (амоксиклав, цефалоспорины 3–4-го поколения, карбапенемы) [3, 4]. Для определения долгосрочного прогноза аГУС у пациентов и персонализированного подхода к длительности терапии экулизумабом рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования генов, кодирующих белки комплемента (панель аГУС) методом нового секвенирования (NGS).

Препарат «Elizaria®»/Элизария АО «ГЕНЕРИУМ» (Россия) является первым биоаналогом экулизумаба, прошедшим необходимый комплекс доклинических и клинических исследований для подтверждения его биоаналогичности оригинальному [16–19]. Препарат «Элизария», являющийся гуманизированным моноклональным антителом, полученным с использованием клеточной СНО F5A7 по технологии рекомбинантной ДНК, рекомендован для лечения больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и аГУС с целью полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза, индуцированного терминальной активацией комплемента C5b–9 [16–19].

В результате рандомизированного многоцентрового исследования эффективности и безопасности терапии биоаналогом (Elizaria) в сравнении с оригинатором (Soliris) у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии не выявлено статистически значимых различий. Полученные данные подтверждают, что биоаналог не уступает оригинатору (Soliris) по основному параметру эффективности, а также

сопоставим с ним по безопасности и дополнительным параметрам эффективности [16–18].

Опубликованы результаты, подтверждающие эффективность применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом [19, 20].

Описано клиническое наблюдение педиатрического пациента с аГУС, у которого идентифицированы мутации: гетерозиготная микроделеция *CFHR1*, *CFHR3* и мутация в гене *ADAMTS13* с.1016C>G (p.Thr339Arg). В клинике преобладали гематологические проявления ТМА над поражением почек. Интенсивная плазматерапия оказалась малоэффективной для снижения активности ТМА. В результате комплемент-ингибирующей терапии российским биоаналогом экулизумаба – «Элизарии®» достигнута ремиссия заболевания, предотвращено развитие жизнеугрожающих состояний [21].

Исходы аГУС

V. Fremeaux-Bacchi et al. (2011) [6] приводят неблагоприятный исход аГУС у пациентов с уровнем смертности 10%, развитием терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии гемодиализом в 60%. По данным авторов, мутация *CFH* ассоциирована с самым тяжелым прогнозом. Существует высокий риск рецидива заболевания после трансплантации почки у пациентов с мутациями в генах *CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3*.

В связи с отсутствием в отечественной педиатрической нефрологии публикаций по применению отечественного препарата «Элизария» при аГУС вследствие мутации гена *C3* приводим клиническое наблюдение пациентки.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пробанд 9 лет 6 мес (рисунок). Из отрицательных моментов анамнеза отмечены артериальная гипертензия и тромбоз эмболия у бабушки по материнской линии.

У наблюдаемой пациентки в возрасте 3 лет 10 мес после перенесенной ангины в анализах мочи выявлены персистирующий мочевого синдром в виде гематурии (8–16, 60 в п/зр), протеинурии (0,3–0,7 г/л), с 4 лет повышение артериального давления (АД) до 130/80 мм рт. ст. При обследовании в стационаре по месту жительства диагностирована персистирующая герпесвирусная инфекция. Диагностирован вирус-ассоциированный гломерулонефрит с нефритическим синдромом, сохранной функцией почек. Рекомендована нефропротективная/антигипертензивная терапия эналаприлом.

В нефрологическом отделении клиники уни-

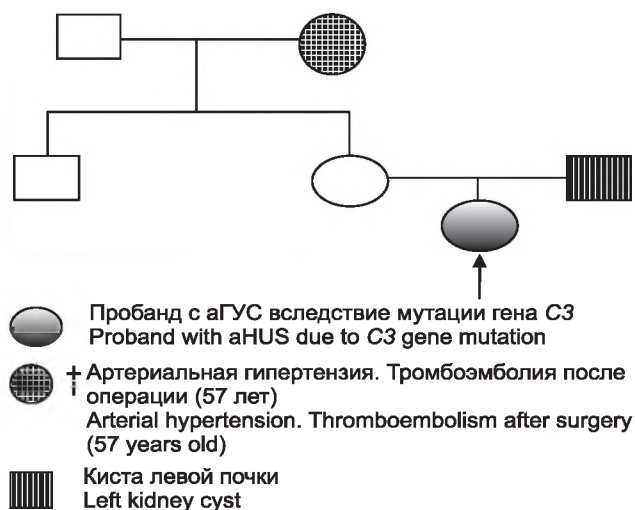


Рисунок. Родословная семьи пробанда с аГУС вследствие мутации гена *C3*.

Figure. Pedigree of the family of the proband with aHUS due to mutation of the *C3* gene.

верситета пациентка впервые обследована в возрасте 4 лет 5 мес. Подтвержден диагноз: вирус-ассоциированный гломерулонефрит с гематурией, протеинурией, артериальной гипертензией, сохранной функцией почек. Реактивация цитомегаловирусной инфекции. Получала терапию антигипертензивную (ингибиторы АПФ), противовирусную, феронами (виферон, генферон) с положительным эффектом (уменьшение протеинурии 0,3–0,5 г/л, микрогематурия от 3–4 до 8–10 в п/зр, артериальное давление 100/70 мм рт. ст.).

При госпитализации у пациентки в возрасте 6 лет 7 мес признаков реактивации цитомегаловирусной инфекции не выявлено. Мочевой синдром характеризовался гематурией, протеинурией с сохранной функцией почек. Выявлена гипокплементемия *C3* (0,37 г/л). Пациентке выполнена биопсия почки, по результатам исследования – нефробиоптатов – гистологическая картина узловой мезангиальной и диффузной эндокапиллярной пролиферации с утолщением контуров гломерулярной базальной мембраны, очаговым острым повреждением канальцев с минимальным перитубулярным интерстициальным склерозом. По данным СМА, зарегистрированы эпизоды повышенного АД с максимальным значением 148/101 мм рт. ст. Клинический диагноз: IgM-нефропатия с гематурией, протеинурией, артериальной гипертензией, гломерулонефритом с мезангиальной и диффузной эндокапиллярной пролиферацией, утолщением и удвоением контура ГБМ, линейной экспрессией IgM, IgG, сохранной функцией почек. Герпес-вирусная инфекция Эпштейна–Барра, цитомегаловирусная вне реактивации. Хронический тонзиллит, компенсированная форма. Па-

пациентке назначена иммуносупрессивная терапия: преднизолон в альтернирующем режиме 15 мг через день, ингибитором синтеза нуклеотидов майфортиком в дозе 720 мг/сут, разделенной на 2 приема. Антигипертензивная терапия включала бета-блокаторы (эгилок) и блокаторы кальциевых каналов (амлодипин), которую продолжила по месту жительства. В результате иммуносупрессивной терапии в течение 12 мес отмечена положительная динамика по клинико-лабораторным показателям, которая была отменена.

При госпитализации в отделение нефрологии клиники у пациентки в возрасте 8 лет 5 мес после перенесенной инфекции фаринготрахеита и бронхита установленной этиологии (*Klebsiellae Pneumonia*, *Pseudomonas putida*) констатировано развитие тромботической микроангиопатии: ОПП (креатинин 147 мкмоль/л, СКФ 44 мл/мин), гемолитическая анемия (эр 2,31 $\times 10^{12}$ /л, Нв 66 г/л), тромбоцитопения (69 $\times 10^9$ /л), гипокомплементемия (С3 0,36 г/л). Прямая проба Кумбса отрицательная. Уроаень антител к фактору Н 16,6 AU/ml. Активность ADAMTS-13 (91,9%), что исключило тромботическую тромбопеническую пурпуру. Диагностирована тяжелая артериальная гипертензия, корригируемая тремя антигипертензивными препаратами. В течение 1 мес у пациентки отмечено восстановление функции почек без применения диализа, нормализация показателей тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина в крови.

У девочки в возрасте 8 лет 9 мес возник тяжелый рецидив ТМА: гемолитическая анемия (Нв 63 г/л), повышение лактатдегидрогеназы, тромбоцитопения (164 $\times 10^9$ /л, ОПП (мочевина 15,9 ммоль/л, креатинин 293 мкмоль/л, СКФ 33,4 мл/мин, олигурия), лактатдегидрогеназа 731 ЕД/л, артериальная гипертензия 200/140 мм рт. ст. Госпитализирована в стационар по месту жительства. Отмечено нарастание мочевины 19,96 ммоль/л, креатинин 238,5 мкмоль/л, протеинурии 2,3 г/л, гематурии. Острое повреждение почек (недостаточность), тромбоцитопения, гемолитическая анемия прогрессировали. У девочки при повышении АД до 220/140 мм рт. ст. манифестировала почечная эклампсия (резкая головная боль, рвота, судорожный синдром). Пациентка переведена в ОРИТ. Получала инфузии эритроцитарной взвеси, заместительную почечную терапию методом гемодиализа, подключена к ИВЛ. Для дальнейшего лечения и обследования пациентка переведена в клинику университета.

Пациентка 8 лет 9 мес поступила в клинику с рецидивом аГУС в тяжелом состоянии. При поступлении диагностированы артериальная гипертен-

зия (АД 180/110 мм рт. ст.), ренин 582 пг/мл, гемолитическая анемия (эр 3,0 $\times 10^{12}$ /л, Нв 78 г/л), тромбоцитопения 92 $\times 10^9$ /л, острое повреждение почек (мочевина 27,4 ммоль/л, креатинин 223 мкмоль/л, СКФ 29 мл/мин, олигурия), гипокомплементемия (С3 0,22 г/л), гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, повышение D-димера (3341 нг/мл), лактатдегидрогеназы (1183 ЕД/л). Отмечены повторные эпизоды гемолитического криза (Нв 62 г/л), лактатдегидрогеназа (9000 ЕД/л), потребления тромбоцитов (60 $\times 10^9$ /л). Обнаружен высокий уровень мембраноатакующего комплекса (МАК) – 8338 мкЕД/мл (норма менее 1000). Девочке начата интенсивная терапия. В результате заместительной почечной терапии острым гемодиализом №5, гемодиофильтрацией №3 достигнуто восстановление функции почек.

Обосновано по жизненным показаниям применение ингибитора системы комплемента у пациентки с учетом сверхвысокой активности аГУС. Получала лечение: элизария 600 мг $\times$ 1 раз в неделю №4, затем 600 мг $\times$ 1 раз в 2 нед. Перед очередным введением элизарии исследование общей гемолитической активности комплемента показало (СН50 21.87 ЕД/мл), что подтвердило эффективную блокаду активности комплемента, не требующую коррекции дозы. Отмечена хорошая переносимость терапии препаратом «Элизария». Состояние пациентки с атипичным ГУС значительно улучшилось, на третий месяц терапии отмечено снижение артериального давления.

Пациентке проведено молекулярно-генетическое исследование. В ходе полноэкзомного секвенирования нового поколения, проведенного в генетической лаборатории ООО «Сербалаб», у пациентки с аГУС и гипокомплементемией был выявлен вариант нуклеотидной последовательности (с.3302G>A) в 26-м экзоне гена C3 (chr19: g.6693023C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1101-й позиции белковой цепи (p.Cys1101Tyr). Выявленная замена (с.3302G>A) ранее не описана в научной медицинской литературе.

При исследовании у пациентки методом РЦР аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, выявлены факторы риска снижения фибринолитической активности и гипергомоцистеинемии: полиморфизм 675 4G/5G в гене *PAI-1* (ингибитора активатора плазминогена I типа) в гомозиготном состоянии; полиморфизм 677C $\rightarrow$ T в гене *MTHFR* (метилентетрагидрофолат редуктазы) в гетерозиготном состоянии.

Пациентке верифицирован клинический диагноз. Основной: атипичный гемолитико-

уремический синдром (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек) вследствие гетерозиготной мутации гена *C3* с аутосомно-доминантным типом наследования, рецидивирующее течение. Хроническая болезнь почек С1 (СКФ 84 мл/мин). Наследственная тромбофилия (полиморфизм в гене *PAI-1* и полиморфизм в гене метилентетрагидрофолатредуктазы – *MTHFR*). Гипергомоцистеинемия. Осложнения: вторичное иммунодефицитное состояние. Почечная экламсия–ангиоспастическая энцефалопатия.

Пациентка выписана с рекомендациями по месту жительства в стационаре под контролем нефролога проведения комплемент-ингибирующей терапии элизарией 600 мг (60 мл) + 60 мл физиологического раствора в/в капельно 40 мл/ч 1 раз в 2 нед с контролем гемолитической активности комплемента СН50. При выписке из стационара у пациентки определены сывороточный креатинин 72 мкмоль/л, СКФ по Schwartz 90 мл/мин. Терапия ингибитором комплемента препаратом «Элизария» атипичного ГУС у пациентки дала положительный эффект, в течение 10 мес отсутствуют рецидивы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали у пациентки с IgM-нефропатией, сохранной функцией почек после перенесенной инфекции (фарингит и бронхит установленной этиологии, *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas putida*) манифестацию аГУС (тромбоцитопению, гемолитическую анемию, ОПП с восстановлением функции без диализа) в возрасте 8 лет 5 мес с последующим тяжелым рецидивом в возрасте 8 лет 9 мес, потребовавшим заместительную почечную терапию гемодиализом, подключения к ИВЛ. На тяжелые последующие рецидивы аГУС указывали другие авторы [3, 7, 10, 15]. По жизненным показаниям с учетом сверх высокой активности рецидива аГУС использован препарат «Элизария» – ингибитор комплемента у пациентки. Терапия ингибитором системы комплемента элизарией сохранила здоровье и жизнь больной девочке, имеющей тяжелые проявления рецидива аГУС вследствие мутации гена *C3*. Эффективность лечения российским препаратом «Элизария» – биоаналогом оригинального препарата экулизумаба у взрослых и педиатрических пациентов с аГУС показана в проведенных исследованиях [19–21].

Экулизумаб применяется для лечения аГУС по всему миру [3–15]. Исследовательским консорциумом по педиатрической нефрологии поставлена цель: показать результаты применения экулизумаба и исходы у педиатрических пациентов за

2008–2015 годы [22]. В ретроспективный анализ включены 152 пациента младше 25 лет, средний возраст $9,1 \pm 6,8$ года, получавших экулизумаб в 21 центре. Экулизумаб применялся «не по прямому назначению» в 44% случаев. Авторы сделали заключение, что значительное число детей и молодых людей подвергаются блокаде С5 по нецелевым показаниям. Наиболее частыми диагнозами у пациентов, требующими терапии экулизумабом, являлись аГУС (47,4%), ГУС, индуцированный шига-токсин-продуцирующей *Escherichia coli* (12%), неуточненные тромботические микроангиопатии (9%) и гломерулонефриты (9%). Режимы дозирования были различные. Инфекционные осложнения у пациентов на терапии экулизумабом зарегистрированы в 33,5%.

Ранее указывалось, что мутации *C3* составляют 2–10% у педиатрических пациентов с аГУС [3, 6]. По данным исследования Консорциума по педиатрической нефрологии (2021) [22], мутации генов выявлены у 62 пациентов с аГУС. Из 62 тестируемых пациентов с аГУС у 37 (60%) не обнаружены, а у 25 (40%) идентифицированы мутации генов. Из 25 пациентов с аГУС выявлены мутации *CFH* у 12 (19%), *CFI* у 1 (2%), *C3* у 4 (6%), *MCP* у 5 (8%), *THBD* у 1 (2%), *DGKE* у 2 (3%). Авторы идентифицировали мутации гена *C3* в 6% у пациентов с аГУС, что соответствует данным литературы [3, 6].

Различные вариации мутаций в гене *C3* определяют особенности течения и исхода атипичного ГУС у педиатрических пациентов [3–12]. В нашем исследовании у девочки с аГУС и гипоккомплементией выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (с.3302G>A) в 26-м экзоне гена *C3* (chr19: g.6693023C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1101-й позиции белковой цепи (p.Cys1101Tyr).

J. Lumberras et al. (2021) [11] обнаружили у 8-летнего мальчика с аГУС с низкими уровнями С3-компонента изолированную новую патогенную мутацию гена *C3* (SI79P), болезнь de novo.

В нашем наблюдении у девочки выявлены факторы риска наследственной тромбофилии: снижение фибринолитической активности крови и гипергомоцистеинемии, которые приведены в исследовании педиатрических пациентов с типичным и атипичным ГУС [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют: в результате достижений медицинской генетики установлены мутации генов *CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3*, *MCP*, *CFHR1*, *CFHR3*, *THBD*, *DGKE* у педиатрических и взрослых пациентов с аГУС. Атипичный ГУС

(ORPHA 544472) вследствие мутации гена *C3* у педиатрических пациентов обусловлен нарушением регуляции системы комплемента вследствие мутации генов, кодирующих регуляторные белки альтернативного пути комплемента. Вариации мутаций в гене *C3* определяют особенности течения и исхода аГУС у педиатрических пациентов.

Мы описали у пациентки с IgM-нефропатией, сохранной функцией почек манифестацию и тяжелый рецидив аГУС вследствие мутации гена *C3*. Обнаружен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (с.3302G>A) в 26-м экзоне гена *C3* (chr19: g.6693023C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1101-й позиции белковой цепи (р.Cys1101Tyr).

В результате терапии ингибитором системы комплемента препаратом «Элизария» сохранено здоровье и жизнь больной девочки, имеющей тяжелые проявления рецидива аГУС вследствие мутации гена *C3*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/612925>
2. Orpha.net. The portal for rare diseases and orphan drugs / Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Atypical-hemolytic-uremic-syndrome-with-complement-gene-abnormality. <https://www.orpha.net/consor/cgi>
3. Лора Ш, Фремио-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Нефрология* 2012; 16(2):16–48
4. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012; 16(2):16–48 (In Russ.)
5. Клинические рекомендации ГУС у детей 2022 года: <https://zdrav.khv.gov.ru/sites/files/zdrav/docs/2020/49361de71babefb18ab5.pdf>
6. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112:49
7. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Roumenina L et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome related to abnormalities within the complement system. *Rev Med Interne* 2011; 32(4):232–240. doi: 10.1016/j.revmed.2009.09.039
8. Siomou E, Gkoutzia A, Serbis A et al. aHUS associated with C3 gene mutation: a case with numerous relapses and favorable 20-year outcome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(3):513–517. doi: 10.1007/s00467-015-3267-3
9. Matsumoto T, Toyoda H, Amano K et al. Clinical manifestation of patients with atypical hemolytic uremic syndrome with the C3 p.I1157T variation in the Kinki region of Japan. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24(8):1301–1307. doi: 10.1177/1076029618771750
10. Liu J, Xiao J, Chen L, Peng Y. Atypical hemolytic uremic syndrome with C3 mutation: A case report and literature review. *Clin Nephrol* 2021; 95(3):156–160. doi: 10.5414/CN110103.P
11. 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(3):137–139. doi: 10.1097/MPH.0000000000000505
12. Lumbreras J, Subias M, Espinosa N et al. The relevance of the MCP risk polymorphism to the outcome of aHUS associated with C3 mutations. A case report. *Front Immunol* 2020; 16(11):1348. doi:10.3389/fimmu.2020.01348
13. Saito D, Watanabe E, Ashida A et al. Atypical hemolytic uremic syndrome with the p.ile1157thr c3 mutation successfully treated with plasma exchange and eculizumab: a case report. *Crit Care Explor* 2019; 1(4):e0008. doi: 10.1097/CCE.0000000000000008
14. Mache CJ, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V et al. Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1312–1316. doi: 10.2215/CJN.01090209
15. Köse O, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr T et al. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:669–672. doi: 10.1055/s-0030-1262889
16. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH Jr et al. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplantant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:613–619. doi: 10.1007/s00467-010-1708-6
17. Птушкин ВВ, Кулагин АД, Лукина ЕА и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Тер арх* 2020; 92(7): 77–84. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818
18. Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA et al. Results of an open-label Phase Ib multicenter clinical study evaluating the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the first eculizumab biosimilar in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the induction phase of therapy. *Ter arh* 2020; 92(7):77–84 (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818
19. Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol* 2021; 100(11): 2689–2698. doi: 10.1007/s00277-021-04624-7
20. Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA 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
21. Эмирова ХМ, Орлова ОМ, Музуров АЛ и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98 (5): 225–229
22. Emirova KhM, Orlova OM, Muzurov AL et al. Experience with the use of Elizaria® in atypical hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr n.a. G.N. Speransky* 2019; 98(5): 225–229 (In Russ.)
23. Лаврищева ЮВ, Яковенко АА, Кудлай ДА. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Тер арх* 2020; 92(6): 76–80. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000649
24. Lavrishcheva YuV, Yakovenko AA, Kudlay DA. Experience in the use of the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Ter arh* 2020; 92(6):76–80 (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.06.000649
25. Lavrishcheva IV, Yakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urol Nephrol Open Access J* 2020; 8(2):37–40. doi: 10.15406/unoaj.2020.08.00272
26. Muff-Luett M, Sanderson KR, Engen RM et al. Eculizumab exposure in children and young adults: indications, practice patterns, and outcomes – a Pediatric Nephrology Research Consortium study. *Pediatr Nephrol* 2021; 36:2349–2360. doi: 10.1007/s00467-021-04965-5
27. Панков ЕА, Папаян КА, Капустин СИ, Савенкова НД. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных с тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2020; 24(3):90–94. doi: 10.36485/561-6274-2020-24-3-90-94
28. Pankov EA, Papayan KA, Kapustin SI, Savenkova ND. Features of the distribution of polymorphic variants of genes associated with thrombophilia and arterial hypertension in children with hemolytic-

uremic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020; 24(3): 90–94 (In Russ.) doi: 10.36485/561-6274-2020-24-3-90-94

Сведения об авторах:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: (812) 4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9415-4785

Проф. Иванов Дмитрий Олегович, д-р мед. наук
Ректор Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ. Главный неонатолог МЗ РФ, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства – гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Тел.: (812) 5423983, E-mail: doivanov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168

Любимова Ольга Викторовна
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, нефрологическое отделение клиники университета, заведующая. Тел.: (812) 4165301; E-mail: ovl1312@gmail.ru, ORCID: 0000-0003-0518-0445

Барсукова Вера Николаевна
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, нефрологическое отделение клиники университета – врач-педиатр-нефролог педиатрического отделения №1. Тел.: (812) 4165301; E-mail: barsukova-med@yandex.ru, ORCID: 0000-001-5412-1594

Доц. Панков Евгений Альбертович, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(921)935-47-31; E-mail: pankov.md@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0498-5252

Доц. Федотова Елена Павловна, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. Тел.: +7(812)542-53-60; E-mail: Kris6060@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2975-1014

Дмитриева Елена Михайловна, врач-педиатр-нефролог
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, заведующая отделением диализа. Тел.: (812) 4165235; E-mail: edmitr-dok@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2633-1716

About the authors:

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, Dr Med Sci
Affiliations: 194100, Russia, Saint -Petersburg, Lytovskay st., 2.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Department of faculty pediatric, Head of the department. Phone: (812) 416-52-86, E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9415-4785

Prof. Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr Med Sci
Rector of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Chief Neonatologist, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Head of the department Of Neonatology with courses of neurology and obstetrics-gynecology of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation.
Affiliations: 194100, Russia, St -Petersburg, Lytovskay st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation. Phone: (812) 5423983, E-mail: doivanov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168

Olga V. Lubimova, MD
194100, Russia, Saint -Petersburg, Litovskaya st. 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation, Head of the Nephrology Unite of the University Clinic, head. Phone: (812) 4165301; E-mail: ovl1312@gmail.ru, ORCID: 0000-0003-0518-0445

Vera N. Barsukova, pediatrician of first pediatric department
194100, Russia, Saint -Petersburg, Litovskaya st. 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation, Nephrology Unite of the University Clinic – pediatrician, nephrologist. Phone: (812) 4165301; E-mail: barsukova-med@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5412-1594

Docent Eugene A. Pankov, MD, PhD
Affiliations: 194100, Russia, Saint -Petersburg, Lytovskay st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, docent of the Department of faculty pediatric. Phone: +7(921)935-47-31; E-mail: pankov.md@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0498-5252

Docent Elena P. Fedotova, PhD
Affiliation: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, docent of the Department of pathological anatomy with a course of forensic medicine. Phone: +7 (812)542-53-60; E-mail: Kris6060@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2975-1014

Dmitrieva Elena Mikhailovna – pediatrician nephrologist, head of the dialysis department.
194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya street 2. Federal State budgetary Education Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» Of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Phone.: (812) 4165235; E-mail: edmitr-dok@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2633-1716

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 10.09.2022;
одобрена после рецензирования 20.12.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 10.09.2022;
approved after reviewing 20.12.2022;
accepted for publication 27.01.2023