

© Т.П.Макарова, Г.Р.Давлетбаева, Л.В.Поладова, Н.В.Осипова, Ю.С.Мельникова, 2014  
УДК 616.63-008.6-08

*Т.П. Макарова<sup>1</sup>, Г.Р. Давлетбаева<sup>1</sup>, Л.В. Поладова<sup>1</sup>, Н.В. Осипова<sup>1</sup>,  
Ю.С. Мельникова<sup>1</sup>*

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКУЛИЗУМАБА У РЕБЕНКА С АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*T.P. Makarova, G.R. Davletbaeva, L.V. Poladova, N.V. Osipova,  
Yu.S. Melnikova*

## EXPERIENCE OF APPLICATION OF ECULIZUMAB THE CHILD WITH ATYPICAL HAEMOLYTIC URAEMIC SYNDROME

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования Казанского государственного медицинского университета, нефрологическое отделение Детской Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан

### РЕФЕРАТ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – генетически детерминированное прогрессирующее заболевание с крайне высоким риском внезапной смерти и необратимых инвалидизирующих повреждений жизненно важных органов. В основе аГУС лежит тромботическая микроангиопатия, связанная с неконтролируемой активацией системы комплемента. Новой терапевтической опцией во всём мире сегодня стало применение моноклональных антител – ингибиторов системы комплемента (блокатора C5 компонента комплемента). Единственным представителем этой группы является препарат «Экулизумаб». В статье представлен собственный опыт применения экулизумаба у ребенка с аГУС.

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром, гемодиализ, экулизумаб.

### ABSTRACT

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) - genetically progressive disease with a very high risk of sudden death and irreversible and debilitating damage to vital organs. In the basis of aHUS is thrombotic microangiopathy associated with uncontrolled activation of the complement system. A new therapeutic option in the world today has been the use of monoclonal antibodies – inhibitors of the complement system (complement component C5 blocker). The only representative of this group is the drug eculizumab. In the article presented their own experience of eculizumab the child with aHUS.

**Key words:** atypical hemolytic uremic syndrome, hemodialysis, eculizumab.

### ВВЕДЕНИЕ

Атипичный вариант гемолитико-уремического синдрома (аГУС) составляет 5–10% от всех случаев ГУС у детей, является генетическим прогрессирующим заболеванием с крайне высоким риском развития внезапной смерти и необратимых инвалидизирующих повреждений жизненно важных органов, включая почки, печень, сердце и мозг. В основе аГУС лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), связанная с неконтролируемой активацией системы комплемента [1–4,]. Основным органом-мишенью микроангиопатического тромбообразования служат почки, однако в ряде случаев возможна генерализация ТМА, приводящая к раз-

витию полиорганной ишемии с картиной полиорганной недостаточности [4–6]. Необходимо отметить, что аГУС – хроническое заболевание, требующее пожизненного наблюдения и лечения [7, 8].

Система комплемента является основным механизмом антибактериальной защиты. Еще в 1970–1980 гг. было замечено, что ряд пациентов с аГУС имели низкий уровень C3-плазмы крови [9]. Впечатляющий прогресс был достигнут в течение последних 10 лет, продемонстрировавший, что 4 регуляторных белка альтернативного пути активации комплемента фактор H (CFH), мембранный кофакторный белок (MCP или CD46), фактор I (CFI) и тромбомодулин (TNBD), а также 2 протеина C3-конвертазы, C3 и фактор В (CFB) играют роль в патогенезе аГУС [10–13].

По данным различных источников, в странах с достаточным уровнем диагностики распростран-

Макарова Т.П. 420139 Республика Татарстан г.Казань, ул.Р.Зорге, д. 113-159. Кафедра госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования Казанского государственного медицинского университета. Тел.: +7 (903) 313-82-98, E-mail: makarova-kgm@mail.ru

ность заболевания составляет от 1 до 3 пациентов аГУС на 1 млн населения. Болезнь чаще манифестирует у детей до 18 лет, но приблизительно в 40% случаев диагностируется во взрослом возрасте. В России в настоящее время пока диагностировано значительно меньше больных, чем ожидается в соответствии с имеющимися зарубежными эпидемиологическими данными [7, 8, 11]. Между тем, не вызывает сомнений, что неуклонный рост числа больных с этой, безусловно, не новой, но практически не известной формой ургентной патологии уже в ближайшем будущем может превратиться в серьезную задачу, которую сама жизнь поставит перед врачами разных специальностей. Критериями постановки диагноза аГУС являются: 1) отсутствие ассоциированного заболевания; 2) отсутствие критериев ГУС, связанного с шига-токсином (посев кала и ПЦР на шига-токсины; серология на антилипополисахаридные антитела); 3) отсутствие критериев тромботической тромбоцитопенической пурпуры (активность ADAMTS13 сыворотки больше 10%).

До настоящего времени терапией первой линии является плазматерапия, при отсутствии бесспорных доказательств её эффективности [14–16]. СЗП является источником нормальных CFH, CFI, C3 и CFB, а также большого количества других функциональных белков [10, 11]. Перспективным направлением лечения аГУС является воздействие на систему комплемента, применение препарата, ингибирующего систему комплемента. В настоящее время препаратом с таким механизмом действия, зарегистрированным в России, является Eculizumab («Солирис») – человеческие моноклональные антитела к C5-фракции комплемента.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем клинический случай из собственной практики больного с аГУС, получающего терапию экулизумабом в условиях нефрологического отделения Детской Республиканской клинической больницы МЗ РТ г. Казани.

Девочка С.Э., 11 лет. Ребенок от I срочных родов, стремительных. Беременность протекала на фоне профессиональной вредности – мать работала химиком технологом в лаборатории до 8-го месяца беременности. Угроза прерывания беременности на сроке 4 нед. При рождении: по Апгар 8 баллов; масса – 2840 г, рост – 50 см.

Из анамнеза заболевания известно, что девочка заболела в возрасте 4 лет. На фоне вялости, сонливости появились субиктеричность кожи, которая постепенно нарастала, рвота до 4 раз в день,

в последующем – рвота после каждого приема пищи. Амбулаторно в ОАМ: протеинурия до 6,6 г/л, эритроцитурия – 20–25 в п/зр. В ОАК: СОЭ 30 мм/ч, Hb – 117 г/л, Eг– $4,3 \times 10^{12}$ /л, Tг – 75 тыс. Госпитализирована в ДГБ №1 г. Казани. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение билирубина, мочевины до 24 ммоль/л, креатинина до 160 мкмоль/л. По тяжести состояния переведена в ДРКБ, где выявлено: в крови лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, анемия – Eг до  $2,8 \times 10^{12}$ , Hb–73 г/л, тромбоцитопения – 52 тыс., выраженный ретикулоцитоз, повышение билирубина за счет непрямой фракции, азотистых шлаков, метаболический ацидоз, ЛДГ – в норме. В ОАМ выраженный мочевого синдром в виде микрогематурии и протеинурии до 11 г/л. Переведена в реанимационное отделение ДРКБ. Тяжесть состояния обусловлена уремической интоксикацией, желтушным, геморрагическим синдромами и анемией. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Печень +5 см, селезенка пальпируется краем. Олигурия в течение суток.

В процессе диагностического поиска исключены: вирусные гепатиты, ГЛПС, СКВ, системные заболевания крови, аутоиммунная гемолитическая анемия, анемия Минковского–Шоффа, отравления тяжелыми металлами, описторхоз, лептоспироз. После проведенного обследования выставлен клинический диагноз: ГУС?, аутоиммунного генеза?

В период госпитализации получала лечение: плазматерапию, переливание Eг-массы №3, антиагреганты, преднизолон, гепатопротекторы, инфузионную и антибиотикотерапию. Выписана с клинико-лабораторным улучшением. После выписки наблюдалась амбулаторно. В анализах мочи сохранялась эритроцитурия, СКФ – 168 мл/мин.

Первый рецидив – 2 декабря 2009 года. Поступает в реанимационное отделение ДРКБ. При поступлении отмечались явления интоксикации, абдоминальный, тромбгеморрагический синдромы: петехии, обширные экхимозы на передней поверхности голени, в паховых областях, на плече. В общем анализе крови: гемолитическая анемия Eг  $2,48 \times 10^{12}$ /л, снижение Hb до 79 г/л, снижение Tг до 50 тыс., повышение ретикулоцитов до 74 %, шизоциты 2%, признаки почечной недостаточности – олигурия до 150 мл/сут, повышение креатинина до 220 мкмоль/л, мочевины до 17,3 ммоль/л, маркеры нефротического синдрома. В биохимическом анализе крови: билирубин общий 53,8 мкмоль/л, прямой билирубин 6,2 мкмоль/л, повышение ЛДГ – 1365,4 ЕД/л, снижение С3-фракции комплемента до 56 мг/дм, железо/ОЖСС – 10/36,0 мкмоль/л, L-амилаза 96 ЕД/л. При исследовании

Таблица 1

**Лабораторные показатели при трех госпитализациях в нефрологическое отделение РДКБ г. Москва**

Показатели	14.04.2010–22.05.2010 гг. I госпитализация	01.08.2011–12.08.2011 гг. II госпитализация	05.12.2011–15.12.2011 гг. III госпитализация
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	3,71	3,81	4,15
Гемоглобин, г/л	178	123	118
Тромбоциты $\times 10^9/л$	229	259	199
Билирубин, мкмоль/л	-	8,7	6,7
Мочевина, ммоль/л	10,8	7,4	10,10
Креатинин, мкмоль/л	91	75	126
СКФ, мл/мин	60,0	71,57	81,6
С3, мг/дл	148,0	-	77,90
С4, мг/дл	15,1	-	19,80

Таблица 2

**Клинико-лабораторные показатели на фоне терапии экулизумабом**

Показатели	До терапии	На фоне терапии				
	27.06.2012 г.	09.07.2012 г.	08.10.2012 г.	01.11.2012 г.	12.11.2012 г.	07.06.2013 г.
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	3,86	3,52	4,17	3,68	3,72	3,71
Гемоглобин, г/л	114	106	115	98	105	107
Тромбоциты $\times 10^9/л$	120	294	204	163	178	184
Мочевина, ммоль/л	33,97	25,6	17,0	18,01	12,42	5,92
Креатинин, мкмоль/л	407	418	155	175	151	100
ЛДГ, Е/л	160,1	399,6	199,6	245,4	215,8	236,9
СКФ, мл/мин	11,3	11,5	18,2	23,81	26,6	55,8
Диурез, мл	100–200	450–500	500–630	750	800	1200
Объективно		Улучшился эмоциональный фон				
АД, мм рт. ст.	140/70	125/70	125/75	125/90	120/85	125/80
Неврологические нарушения	Судороги (15.02.12)	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Гемодиализ	3 раза в неделю	3 раза в неделю	2 раза в неделю	1 раз в неделю	Отменен	-
Плазмаферез	-	-	-	-	-	-

почечных функций выявлено снижение СКФ до 53,4 мл/мин, канальцевая реабсорбция – 98,7%, тенденция к никтурии, гипозостенурии. Выставлен диагноз: системная тромботическая микроангиопатия (ТМА), аГУС рецидивирующее течение (I рецидив)? ТТП (болезнь Мошковица)?

Проводилось лечение: плазматерапия в виде переливания СЗП и плазмафереза, дезагреганты, пульс-терапия метипредом №4, антибактериальная, гипотензивная и симптоматическая терапия. Выписана со стабилизацией клинико-лабораторных показателей.

С февраля 2010 г. по декабрь 2011 г. ребенок трижды госпитализирован в отделение нефрологии РДКБ Москвы, где при первой госпитализации проведена нефробиопсия. Заключение: гистологическая картина соответствует хроническому фибропластическому нефриту неясной этиологии. Учитывая анамнез заболевания, характер поражения клубочков, можно предположить, что данное состояние почечной ткани обусловлено либо перенесенным гемолитико-уремическим син-

дромом, либо болезнью Мошковица. Электронно-микроскопическое исследование: найденные изменения укладываются в морфологию нефросклероза, вероятно возникшего в исходе тубулоинтерстициального нефрита.

При всех госпитализациях в РДКБ Москвы выставляется диагноз: ГУС, рецидивирующий. Нефросклероз. Хроническая почечная недостаточность, консервативно-курабельная стадия (ХБП III). Симптоматическая артериальная гипертензия, медикаментозно компенсированная.

Второй рецидив заболевания – 15.12.2011 года. У ребенка появились рвота, однократный жидкий стул, вялость, бледность кожных покровов, желтушность склер, отечность лица. В общем анализе крови:  $Eg-2,50 \times 10^{12}/л$ ;  $Tr-142$  тыс.,  $Hb-65$  г/л. Биохимический анализ крови: билирубин общий 36,3 мкмоль/л за счет не прямой фракции, повышение креатинина крови до 632 мкмоль/л, мочевины до 23,7 ммоль/л, ЛДГ 316 ЕД/л, снижение СКФ до 11,3 мл/мин, суточный диурез 100–350 мл. По экстренным показаниям ребенку в день поступления

проведен гемодиализ. С 21.12.2011 г. ребенок переведен на программный гемодиализ. Для дальнейшего обследования проведено исследование активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови, которая составила 79%, что исключило ТТП.

Получала лечение: заместительную терапию: СЗП, Ег-масса №3, эпрекс, дезагрегантную, противорвотную, противосудорожную, гипотензивную терапию, сеансы программного гемодиализа. С 15.12.2011. – девочка находится на программном гемодиализе в режиме 3 раза в неделю.

05.03.2012 г. проведен консилиум в составе доц. Д.В. Зверева, доцента кафедры педиатрии МГМСУ Х.М. Эмировой (Москва), профессоров кафедры госпитальной педиатрии «Казанского ГМУ» Т.П. Макаровой, С.Я. Волгиной, зам. гл. врача ДРКБ Л.В. Поладовой, врачей нефрологического отделения. Учитывая высокий риск рецидивов заболевания с развитием жизнеугрожающих состояний, исхода в терминальную стадию ХПН и системность поражения на фоне хронической неконтролируемой активации комплемента, а также необходимость в дальнейшем решение вопроса о проведении трансплантации почки, ребенку по жизненным показаниям необходимо назначение Экулизумаба.

30.06.12 г. начата терапия Экулизумабом по стандартной схеме. До проведения терапии ребенок вакцинирован против менингококковой инфекции.

В настоящее время ребенок продолжает получать Экулизумаб в дозе 600 мг 1 раз в 2 нед. На фоне терапии состояние стабильное, девочка активная, эмоциональный тонус хороший. Лабораторные показатели: Ег  $4,07 \times 10^{12}/л$ , Нб 115г/л, Тг 175 тыс., мочевины 8,0 ммоль/л, ЛДГ 236 ЕД/л, нормальный уровень С3-, С4-фракций комплемента. Функция почек: креатинин крови 100 мкмоль/л, СКФ 56,1 мл/мин, канальцевая реабсорбция 97,9%, суточный диурез 1500 мл. В анализах мочи без патологических изменений.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Атипичный ГУС – тяжелое заболевание с очень высокой смертностью и большим риском развития ХПН. Прогресс, отмеченный за последнее десятилетие в понимании механизмов аГУС, открыл путь к новым терапевтическим подходам, таким как блокада системы комплемента, которые позволяют предотвратить у многих развитие терминальной ХПН. Применение препарата Экулизумаб считают новым стандартом терапии пациентов с аГУС [10]. Eculizumab представляет собой рекомбинантное гуманизированное иммуноглобулин

Гантитело к С5-компоненту комплемента. В конечном итоге, предотвращает образование провоспалительного пептида С5b и цитотоксического мембраноатакующего комплекса С5b-9 [10]. По результатам контролируемых клинических исследований, благодаря тому, что eculizumab ингибирует комплемент-опосредованную ТМА, на терапии у 88% больных отсутствуют новые случаи развития ТМА, у 80% больных прекращается гемодиализ, 90% пациентов достигают нормализации гематологических показателей, у 100% больных прекращаются операции плазмаобменов, и нет новых больных, нуждающихся в гемодиализе. Более чем у половины больных отмечено улучшение функции почек, в частности у 47% достигнуто увеличение показателей СКФ  $\geq 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Необходимо отметить, что до применения экулизумаба наша пациентка в течение 8 мес получала заместительную почечную терапию гемодиализом в режиме 3 раза в неделю. Через 3 мес от начала применения экулизумаба гемодиализ проводился в режиме 2 раза в неделю, в последующем – 1 раз в неделю и через 5 мес от начала терапии препаратом гемодиализ отменен. Сразу после первого введения экулизумаба необходимости в дальнейшей плазматерапии не отмечено. Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует эффективность терапии экулизумабом у девочки с аГУС.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш клинический случай является первым в России, когда терапия экулизумабом дала хороший эффект у ребенка, длительно находящемся на программном гемодиализе, и применение данного препарата позволило отменить гемодиализ. Учитывая, что у больных с аГУС наблюдается постоянная неконтролируемая активация комплемента, риск развития внезапных осложнений сохраняется на протяжении всей жизни, таким больным рекомендуется постоянное проведение терапии экулизумабом.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A et al. Thrombomodulin mutations in atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:345–357
2. Rodrigues de Cordoba SR, de Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol* 2008;151:1–13
3. Kajander T, Lehtinen MJ, Hyvarinen S et al. Dual interaction of factor H with C3d and glycosaminoglycans in host non host discrimination by complement. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:2897–2902
4. Morgan HP, Schmidt CQ, Guariento M et al. Structural basis

for engagement by complement factor H of C3b on a self surface. *Nat Struct Mol Biol* 2011; 18:463–470

5. Kavanagh D, Richards A, Atkinson J. Complement regulatory genes and haemolytic uremic syndromes. *Annu Rev Med* 2008; 59:293–309

6. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1058–1066

7. Попа АВ, Лифшиц ВИ, Эмирова ХМ и др. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме (NON-Stx-HUS). *Педиатрия* 2011; 90(4): 134-140

8. Макарова ТП, Эмирова ХМ, Зверев ДВ и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей. *Практическая медицина* 2012; 7(62): 57-61

9. Cameron JS, Vick R. Letter: Plasma-C3 in haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1973; 2:975

10. Ш. Луара, В. Фремио-Бачи. Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Нефрология* 2012; 16(2):16-48

11. Шанталь Луара. Гемолитико-уремический синдром. В: *Детская нефрология*, ред. Э. Лойман, А.Н. Цыгин, А.А. Саркисян. Литтерра, М., 2010:184-193

12. Pichette V, Querin S, Schurch W et al. Familial hemolytic-uremic syndrome and homozygous factor H deficiency. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 936–941

13. Bolton Maggs Paula HB. Recent advances in diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. *F 1000 Med. Reports*.2010; 2: 73

14. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1957–1972

15. Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea negative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:687–696

16. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010;148:37–47

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 07.02.2014 г.

Принята в печать: 04.04.2014 г.