

Эмирова Хадижа Маратовна

**ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ,
ЛЕЧЕНИЮ И ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Зайцева Ольга Витальевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Байко Сергей Валерьевич

профессор 1-й кафедры детских болезней Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

доктор медицинских наук, доцент

Еремеева Алина Владимировна

профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, профессор

Насташева Татьяна Леонидовна

заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) из единичных случаев превратился в распространенную патологию, различающуюся по этиологии и патогенезу, но являющуюся одной из главных причин острого повреждения почек (ОПП) у детей (Goodship T., 2017; Michael M., 2022; Donadelli R., 2023). В основе этой разнородной группы заболеваний лежит развитие тромботической микроангиопатии (ТМА) в результате повреждение эндотелия и тромбоза сосудов микроциркуляторного русла, клинически проявляющейся микроангиопатическим гемолизом, тромбоцитопенией и органной дисфункцией, поражая в первую очередь почки (Aigner C., 2019; Yerigeri K., 2023; Alletto A., 2023).

В последнее десятилетие особое внимание обращено к наиболее тяжелой форме ТМА – атипичному ГУС (аГУС) – угрожающему жизни заболеванию, обусловленному нарушением регуляции альтернативного пути комплемента (Tsai H.M., 2013; Loirat C., 2016). На долю аГУС среди всех форм ТМА приходится 10% случаев (Fakhouri F., 2017; Donadelli R., 2023). Заболеваемость аГУС составляет 0,23-1,9 случаев на 1000000/год, распространенность среди лиц до 20 лет колеблется от 2,21 до 9,4 на 1000000 человек (Schaefer F., 2018; Yan K., 2020). аГУС характеризуется рецидивирующим течением на протяжении всей жизни, смертность при котором у детей выше, но конечная стадия хронической болезни почек (ХБП) развивается реже, чем у взрослых (Schaefer F., 2018; Fremeaux-Bacchi V., 2021; Baskin E., 2022; Acosta-Medina AA., 2023).

Дисрегуляция альтернативного пути комплемента при аГУС обусловлена мутацией генов комплемента (*CFH*, *CFI*, *MCP*, *THBD*, *C3*, *CFB*) или образованием антител к некоторым из этих регуляторов (*CFH*, *CFI*) (Brocklebank V., 2017; Schaefer F., 2018; Fakhouri F., 2021; Raina R., 2021). Только в 50-70% случаев удается генетически подтвердить аГУС. Отсутствие мутаций не исключает аГУС, так как пациенты демонстрируют аналогичную тяжесть заболевания с рецидивами, как и при генетически подтвержденном аГУС (Zhang K., 2017; Feitz W.J.C., 2018; Avila Bernabeu A.I., 2020).

Фенотип пациентов определяется генетическим профилем, однако для реализации аГУС, как правило, требуется воздействие триггеров, самыми частыми из которых служат инфекции, вакцинация, хирургические вмешательства, системная патология и др. (Nester C.M., 2015; Goodship T.H., 2017; Bayer G., 2019; Yerigeri K., 2023). Тяжесть течения аГУС у детей обусловлена не только ОПП, но и одновременным вовлечением в 30-63% наблюдений других жизненно важных органов (Hofer J., 2014; Loirat C., 2016; Formeck C., 2018; Michael M., 2022).

Установлено, что важнейшая роль в возникновении тромбозов принадлежит генетической тромбофилии, роль которой изучена в акушерской практике, неврологии, кардиологии, нефрологии при антифосфолипидном синдроме и типичном ГУС (Макацария А.Д., 2006; Козловская Н.Л., 2006; Попа А.В., 2014; Gerstl L., 2018; Ferriero D.M., 2019; Maher K., 2023). Расшифровка генетических дефектов системы гемостаза при аГУС позволит выявить факторы риска тяжелого течения заболевания, что поможет повлиять на общий и почечный прогноз.

Терапевтический подход к аГУС был радикально усовершенствован с внедрением комплемент-блокирующего препарата экулизумаба, кардинально изменившего прогноз пациентов с фатального до полного купирования симптомов. Тем не менее, в 6-15% случаев пациенты остаются диализзависимыми или умирают в остром периоде (Greenbaum L.A., 2016; Zhang K., 2017; Raina R., 2021). Это обусловлено сложностью диагностики аГУС и необходимостью дифференцировать его с другими формами ТМА, инфекциями, сепсисом, гемобластозами, поскольку отсутствие специфических диагностических маркеров по-прежнему делает аГУС диагнозом исключения (Loirat C., 2016; Avila Bernabeu A.I., 2020; Gurevich E., 2023). Своевременный старт терапии экулизумабом при аГУС – не позднее 2-х недель – существенно увеличивает шансы пациентов на восстановление функции почек (Schaefer F., 2018; Menne J., 2019; Avila Bernabeu A.I., 2020; Yerigeri K., 2023). В настоящее время разноречивы данные о продолжительности проведения патогенетической терапии, безопасном времени её отмены и о пациентах с риском развития тяжелого рецидива аГУС (Macia M., 2017; Ariceta G., 2021; Fakhouri F., 2021; Baskin E., 2022).

Актуальность нашего исследования обусловлена необходимостью поиска новых подходов к ранней диагностике аГУС, потребностью прогнозирования исходов и безрецидивной выживаемости в зависимости от анамнеза заболевания, возраста дебюта и особенностей течения острого периода, и разработки обоснованной тактики лечения и диспансерного наблюдения.

Степень разработанности темы

Результаты исследований аГУС были продемонстрированы во многих работах зарубежных авторов, при этом частота выявляемости генетического дефекта при аГУС различалась по странам. В Индии мутации генов комплемента встречались в 18,2% случаев, в Бразилии – в 24,3%, в Южной Корее – в 51,0%, во Франции – в 66,3%, в Японии – у 80,0% пациентов с аГУС (Thergaonkar R.W., 2018; Ito S., 2018; Palma L.M.P., 2020; Kim S.H., 2018; Boyer O., 2022).

Более чем в 10% наблюдений диагностировался аГУС, опосредованный выработкой антител к фактору H, распространённость которого также различалась в странах: в Европе – от 4,6% до 25%, Южной Корее – до 29,4%, в Индии – до 56% (Zhang K., 2017; Kim S.H., 2018; Palma L.M.P., 2020; Raina R., 2021). Установлено, что антительная форма аГУС чаще диагностировалась у детей в отличие от взрослых (25-50% vs 5-10%) (Raina R., 2021; Donadelli R., 2023).

Для реализации аГУС необходимо воздействие триггеров, запускающих активацию комплемента, однако результаты были получены на небольших смешанных выборках или ограничивались единичными клиническими наблюдениями. Среди триггеров наиболее часто встречались инфекции. Так, развитие аГУС в 50% случаев у детей и в 30% – у взрослых связывали с диареей в продромальном периоде, в 18-42% – с бактериальными инфекциями преимущественно верхних дыхательных путей (Tomazos I., 2020; Raina R., 2021). Описаны единичные случаи реализации аГУС у детей после ОРЗ (вирус гриппа H1N1, микоплазменная

инфекция, коклюш), COVID-19, ВИЧ, вакцинации от гепатита В (Avcı Z., 2013; Raina R., 2019; Diurno F., 2020; Alizadeh F., 2021). Установлено, что в 31% случаев аГУС развивался без триггерного воздействия (Salvadori M., 2016; Feitz W.J.C., 2018; Raina R., 2019; Michael M., 2022).

Внепочечные проявления аГУС регистрировались в 12-47% наблюдений у детей и в 8-33% – у взрослых (Noris M., 2010; Donadelli R., 2023). Наиболее часто развивались неврологические симптомы: в 16-24% случаев у детей и в 8-25% – у взрослых (Fremeaux-Bacchi V., 2013; Schaefer F., 2018). Поражение сердца диагностировалось в 3-10% наблюдений у детей и взрослых (Noris M., Remuzzi G., 2014; Hofer J., 2014), артериальная гипертензия в 54% случаев у взрослых (Karoui E.I., 2019). Вовлечение органов ЖКТ наблюдалось чаще у детей (47% vs 33%), дыхательной системы – у взрослых (20% vs 12%) (Schaefer F., 2018).

Прогноз заболевания изменился с начала 2000-х годов после внедрения в клиническую практику комплемент-блокирующего препарата экулизумаб. V. Brocklebank (2023) показал, что 5-летняя выживаемость без терминальной ХБП улучшилась с 39,5% до 85,5% в когорте, получавшей экулизумаб (ОР 5,95; 95% ДИ 2,75-8,9). Прогноз при аГУС остается неблагоприятным: смертность в течение 1-го года выше у детей, чем у взрослых (6,7% vs 0,8%), выживаемость без терминальной ХБП через 1 и 5 лет выше у детей, чем взрослых (73% vs 51%) (Nester S.M., 2015; Schaefer F., 2018). Было установлено, что дефицит активности ADAMTS13 являлся предиктором тяжелого течения острого эпизода ТМА, но не влиял на отдаленный прогноз (Орлова О.М., 2021).

После отмены терапии экулизумабом рецидивы аГУС развивались у 20-35% пациентов (Avila Bernabeu A.I., 2020; Yerigeri K., 2023). По данным F. Fakhouri (2021) риск рецидива был выше у лиц женского пола (69% vs 36%), при развитии >1 эпизода аГУС (38% vs 7%), при мутации *CFH* и *MCP* (92% vs 25%), повышении мембраноатакующего комплекса в плазме крови ≥ 300 нг/мл (92% vs 55%). Предикторами рецидива по данным А.А. Acosta-Medina (2023) явились: молодой возраст, наличие аллотрансплантата почки, мутации *CFH*, *MCP*, *C3*.

Особенности течения, диагностики и лечения аГУС на большой когорте педиатрических пациентов до настоящего времени не изучались. Выбранная тема диссертационного исследования представляет интерес, как для определения фенотипических особенностей различных форм аГУС, их генетических вариантов, а также для практического применения полученных данных при обследовании и лечении детей с аГУС.

Цель исследования

Обосновать принципы терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей на основании выявленных закономерностей течения, генетического профиля, рисков неблагоприятного прогноза и сроков выживаемости.

Задачи исследования

1. Проанализировать особенности течения атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей и установить распространенность его форм.
2. Сравнить клинико-лабораторные проявления и характер течения острого эпизода тромботической микроангиопатии у детей с различными формами атипичного гемолитико-уремического синдрома.
3. Установить диагностическую и прогностическую значимость исследования генетического профиля пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.
4. Определить диагностическое значение маркеров тромбофилии (*FGB*, *PTG*, *FVLeiden*, *PAI-1*, *ITGA2*, *ITGB3*, *MTHFR:677*, *MTHFR:1298*, *MTR*, *MTRR*) при атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей.
5. Оценить эффективность комплемент-блокирующей терапии у детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.
6. Выявить предикторы неблагоприятного общего и почечного исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей.
7. Проанализировать безрецидивную выживаемость детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом после отмены комплемент-блокирующей терапии.
8. Разработать алгоритм ведения детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом для улучшения исходов и прогноза заболевания.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное обследование детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, установлена распространенность его различных форм и особенности их клинического течения на основании клинико-лабораторного, инструментального обследования, катамнестического наблюдения.

Впервые определена диагностическая и прогностическая значимость проведения генетических исследований при атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей. Установлено, что генетический профиль пациентов не определяет тяжесть развития атипичного гемолитико-уремического синдрома.

Впервые у детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом изучена роль генетических маркеров тромбофилической направленности в реализации патологического процесса, а также доказано их влияние на тяжесть течения, степень почечного повреждения, исход и прогноз атипичного гемолитико-уремического синдрома.

Впервые оценена эффективность комплемент-блокирующей терапии с оценкой непосредственных и отдаленных результатов лечения у детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Установлено, что применение комплемент-блокирующей терапии способствует стабилизации состояния пациентов и патогенетическому контролю течения заболевания, а ее отмена сопряжена с развитием рецидива.

Впервые продемонстрировано, что прогноз и выживаемость пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом определяются тяжестью острого периода и своевременностью проведения комплемент-блокирующей терапии.

Впервые разработан алгоритм ведения пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом для оптимизации терапии, улучшения исходов и прогноза заболевания.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Атипичный гемолитико-уремический синдром является системной тромботической микроангиопатией со значительным полиморфизмом клинических проявлений независимо от формы болезни. Наиболее частыми триггерами являлись инфекционные заболевания смешанной этиологии.

Исследование генетического профиля детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом позволило определить долгосрочность комплемент-блокирующей терапии, прогноз течения заболевания у пациентов, в том числе нуждающихся в проведении трансплантации почки.

Внедрение в стандартную схему обследования определения маркеров тромбофилии (*FGB, PTG, FVLeiden, PAI-1, ITGA2, ITGB3, MTHFR:677, MTHFR:1298, MTR, MTRR*) у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом позволит спрогнозировать тяжесть течения заболевания, оптимизировать терапию и определить посттрансплантационные мероприятия по первичной тромбопрофилактике в постоперационном периоде.

Проведение нефробиопсии показано детям с атипичным гемолитико-уремическим синдромом при массивной протеинурии, отсутствии полного симптомокомплекса тромботической микроангиопатии, сохраняющемся снижении функции почек на фоне купирования гематологических проявлений.

Сформулированные показания к комплемент-блокирующей терапии при диарейном продроме и антительной форме заболевания позволят улучшить исход и прогноз детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

После отмены комплемент-блокирующей терапии мониторинг признаков тромботической микроангиопатии позволит диагностировать рецидив заболевания и возобновить лечение на ранних сроках заболевания.

Разработанный алгоритм диагностики и лечения детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом может быть использован в работе педиатров, нефрологов, анестезиологов-реаниматологов.

Внедрение итогов работы в клиническую практику позволит снизить летальность при атипичном гемолитико-уремическом синдроме, улучшить качество лечения, максимально увеличить продолжительность жизни.

Методология и методы исследования

Открытое когортное ретроспективное, проспективное сравнительное нерандомизированное исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента Здравоохранения города Москвы» в 2014-2022 г.г. Диссертационное исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол №10-14 от 27.11.2014). Всеми родителями, законными представителями пациента или самими пациентами подросткового возраста было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Обследованы 211 детей (1 мес. – 17 лет 3 мес.) с аГУС. Для изучения факторов риска развития, клинико-патогенетических характеристик дебюта и течения аГУС, эффективности лечения, безрецидивной выживаемости и определения прогноза применялся комплекс анамнестических, клинических, лабораторных методов с оценкой маркеров тромботической микроангиопатии, тромбофилии, генетического исследования профиля детей и эффективности комплемент-блокирующей терапии, морфологического исследования ткани почек, инструментальных и статистических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Атипичный гемолитико-уремический синдром – системная тромботическая микроангиопатия со значительным полиморфизмом клинических проявлений, независимо от формы болезни.
2. Генетический профиль пациентов не определяет тяжесть развития атипичного гемолитико-уремического синдрома.
3. Наследственная тромбофилия влияет на тяжесть клинических проявлений атипичного гемолитико-уремического синдрома, степень повреждения почек, исход и прогноз заболевания.
4. Применение комплемент-блокирующей терапии способствует стабилизации состояния пациентов и контролю течения заболевания.
5. Прогноз и выживаемость пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом определяется тяжестью острого периода и своевременностью проведения комплемент-блокирующей терапии.
6. Отмена комплемент-блокирующей терапии сопряжена с развитием рецидива атипичного гемолитико-уремического синдрома.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, а

именно пунктам 1, 3, 5, 7 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки)

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в непосредственном участии в исследовательской работе на этапах постановки цели и задач, разработке плана исследований, обследовании, ведении пациентов, контроле качества и эффективности лечения детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Автором лично сформированы базы данных, проведена статистическая обработка материалов, полученных в ходе исследования, анализ полученных результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, выступления на конференциях по теме диссертации, оформлены диссертационная работа и автореферат

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Основные научные результаты диссертационного исследования обсуждены и доложены на Конгрессах Европейской почечной ассоциации диализа и трансплантации – ERA-EDTA (Амстердам, Нидерланды, 2014; Вена, Австрия, 2016; Мадрид, Испания, 2017; Копенгаген, Дания, 2018; Будапешт, Венгрия, 2019; Милан, Италия, 2020), конгрессах Европейского общества педиатров-нефрологов – ESPN (Порто, Португалия, 2014; Брюссель, Бельгия, 2015; Глазго, Шотландия, 2017; Анталия, Турция, 2018), конгрессе Международного общества педиатров – нефрологов – IPNA (Игуасу, Бразилия, 2016), XVII-XXII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023), Объединенном съезде научного общества нефрологов России (IX съезд НОНР) и ассоциации нефрологов (Москва, 2019), XXII, XXIII, XXIV, XXV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2020, 2022, 2023, 2024), Научно-практической конференции с международным участием «ОРФНА-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (Москва, 2021), XVII Общероссийской научно-практической конференции РДО» (Санкт-Петербург, 2022), XVII-XX Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2020, 2021, 2022, 2023), II Всероссийской научно-практической конференции «Орфанные заболевания: прошлое, настоящее, будущее» (Москва, 2023), XXI, XXII Северо-Западной нефрологической школе РДО (Санкт-Петербург, 2022, 2023).

Внедрение результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации исследования внедрены в клиническую практику Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа и нефрологического отделения ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы», отделения диализа Санкт-Петербургского Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский

городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», нефрологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», нефрологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Башкортостан», отделения нефрологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области «Детская городская клиническая больница № 1». Результаты научного исследования включены в учебный процесс кафедры педиатрии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 25 печатных работ, в том числе 15 статей – в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России, 2 – в изданиях, индексируемых в Scopus, 3 монографии, в 2021 году разработаны клинические рекомендации по гемолитико-уремическому синдрому (возрастная категория: дети).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 354 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 319 источников (17 отечественных, 302 зарубежных). Работа проиллюстрирована 42 рисунками, содержит 62 таблицы.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование являлось открытым когортным ретроспективно-проспективным сравнительным нерандомизированным и было выполнено на базе Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ с 2002 по 2022 гг. Группу исследования составили 211 пациентов (99 мальчиков и 112 девочек) с различными формами аГУС (168 детей со спорадической/семейной аГУС и 43 пациентов с приобретенной формой – СФН-Ат-аГУС) в острый период заболевания, в различные сроки патогенетического лечения экулизумабом: через 1 неделю (n=168), 2 недели (n=115), 1 мес. (n=137), 6 мес. (n=103), 12 мес. (n=118), 24 мес. (n=91) и 36 мес. (n=72). Безрецидивная выживаемость после отмены

экулизумаба проанализирована среди 55 детей. Во всех случаях проведена оценка исходов аГУС: инцидентность ХБП, артериальная гипертензия (АГ), поражением центральной нервной системы (ЦНС), гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия (ГКМП и ДКМП) частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН) и летальный исход.

Всем детям было проведено стандартное обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр, оценку физического развития, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи, диагностику эшерихиозов (n=107), исследование активности ADAMTS13 (n=195), уровня антител класса IgG против фактора Н (n=121), МАК (n=40). Генетический профиль пациентов по панели «аГУС» (*MCP, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, C3, ADAMTS13, CAPG, C2, MMACHC, INF2, VTN*) изучен в 172 случаях, тромбофилический статус (*FGB, PTG, FV Leiden, PAI-1, ITGA2, ITGB3, MTHFR, MTR, MTRR*) – в 54, морфологическое исследование ткани почки проведено у 23 детей.

Диагностика эшерихиозов проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), активность ADAMTS13 определялась методом FRET с использованием флюорогенного субстрата, исследование антител класса IgG против фактора Н и растворимого мембраноатакующего комплекса (МАК) – методом твердофазового иммуноферментного анализа. Диагностика тромбофилии проводилась методом ПЦР в сочетании с анализом полиморфизмов длины рестриктивных фрагментов или однонитевого конформационного полиморфизма ДНК. Исследование генетического профиля осуществлялось методом секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing) на платформе Illumina Hi Seq 2500. При морфологическом исследовании нефробиоптатов оценивались результаты световой микроскопии и иммунной флюоресценции.

Исследование было одобрено Межвузовским Комитетом по этике, информированное согласие получено от законных представителей всех пациентов, участвующих в исследовании. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

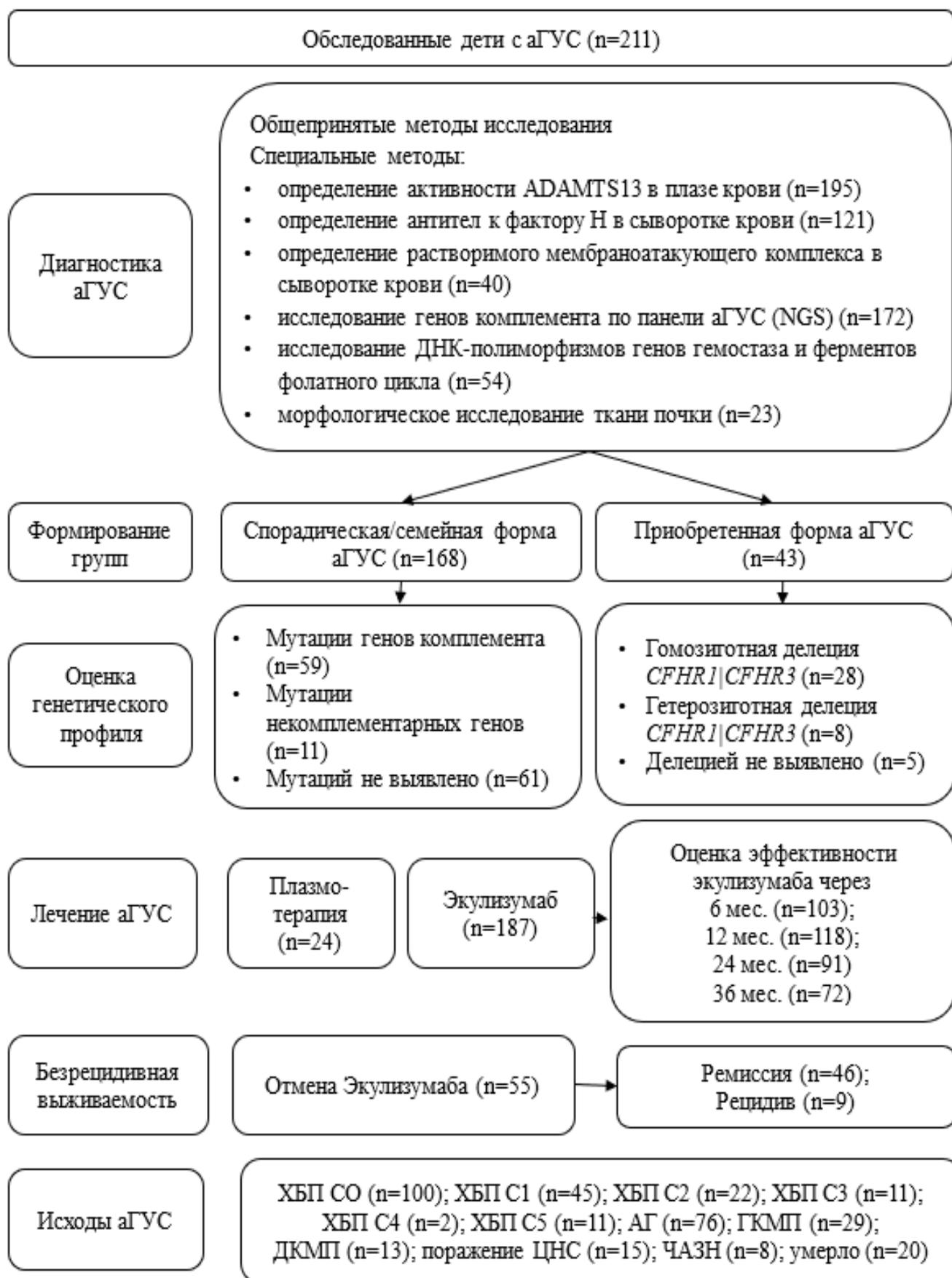


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Office «Excel 2010», STATISTICA 6.0 и пакета R, версия 4.1 (R Core Team (2022)). Соответствие вида распределения количественных показателей закону нормального распределения выполнялось с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные описывались расчетными показателями: медиана (Me), нижний (25-й перцентиль) и верхний (75-й перцентиль) квартиль [Q25; Q75]. Статистическая значимость различий оценивалась с применением критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллиса, критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. При неоднородности по критерию Краскела-Уоллиса проводился апостериорный (post-hoc) анализ путем парных сравнений между группами по критерию Манна-Уитни с поправкой Холма-Бонферрони на множественные сравнения. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группах. Соответствие распределения генотипических частот равновесию Харди-Вайнберга проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. При оценке эффективности экулизумаба повторные измерения количественных показателей в течение срока лечения сравнивались с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок с поправкой Холма-Бонферрони на множественные сравнения. При анализе изменения качественных показателей в процессе лечения применялись: критерий Мак-Нимара для бинарных показателей и критерий маргинальной однородности Стюарта-Маквелла для мультиномиальных показателей. Для расчета выживаемости детей применялась оценка Каплан-Майера, сравнение групп по выживаемости проводилось с использованием лог-ранк теста. Для определения предикторов развития неблагоприятных исходов рассчитывалось относительный риск и 95% доверительный интервал на основании коэффициентов однофакторной регрессии Кокса. Уровень ошибки первого рода α был принят равным 0,05 для статистического вывода.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

Возраст пациентов на момент дебюта аГУС составил от 1 мес. до 17 лет 3 мес. (Me возраста 50 мес. [18; 78]; у мальчиков Me 59 мес. [24; 83], у девочек – Me 40 мес. [16; 74]). Среди девочек аГУС встречался несколько чаще (53,1% vs 46,9%, соответственно). В 50,7% случаев заболевание развилось у детей >3 лет.

В 81,5% случаев аГУС реализовывался после воздействия комплемент-активирующих состояний (КАС). При этом в 70,1% случаев бактериальные (52,9%) и вирусные (33,2%) инфекции являлись триггерами заболевания. В 51,7% случаев аГУС был связан с диарейным продромом. Вторым по частоте КАС явилось ОРЗ (19,2%), третьим – вакцинация (17,6%). В 18,5% (n=39) случаев аГУС не было выявлено КАС, при этом заболевание характеризовалось постепенным началом с прогрессирующим в последующем течением.

В 75,6% наблюдений аГУС развился в первую неделю от воздействия КАС, однако только в 47,4% случаев заболевание диагностировалось в первые две недели от дебюта из-за

отсутствия валидированных лабораторных критериев заболевания и недоступности до 2011 года тестов, позволяющих дифференцировать формы ТМА. До 2011г. диагностика аГУС занимала в среднем 3 мес. с 2012 г. – чуть больше 2-х недель (Ме 91 сут. [16; 600] vs Ме 16 сут. [6; 31], $p=0,019$). В 26,1% случаев было характерным рецидивирующее течение аГУС, причем в 50,9% случаев диагностировано ≥ 2 рецидива заболевания.

В состоянии средней тяжести госпитализировано 27 (12,8%) пациентов, в тяжелом – 135 (64,0%), критическом состоянии – 49 (23,2%). В остром периоде геморрагический синдром развился у 121 (57,3%) детей, АГ – у 157 (74,4%), синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – у 181 (85,8%). В $\frac{3}{4}$ случаев (75,7%) была диагностирована дисфункция >2 систем. ОПП развилось у 210 (99,5%) детей. Среди внепочечных проявлений наиболее частым являлось поражение ЖКТ (61,6%), сердечно-сосудистой системы – ССС (57,3%) и ЦНС (52,6%), редким – поражение кожи и дистальных отделов конечностей (0,9%). В 27,0% случаев развилось поражение легких, в 20,4% – органа зрения (Рисунок 2).

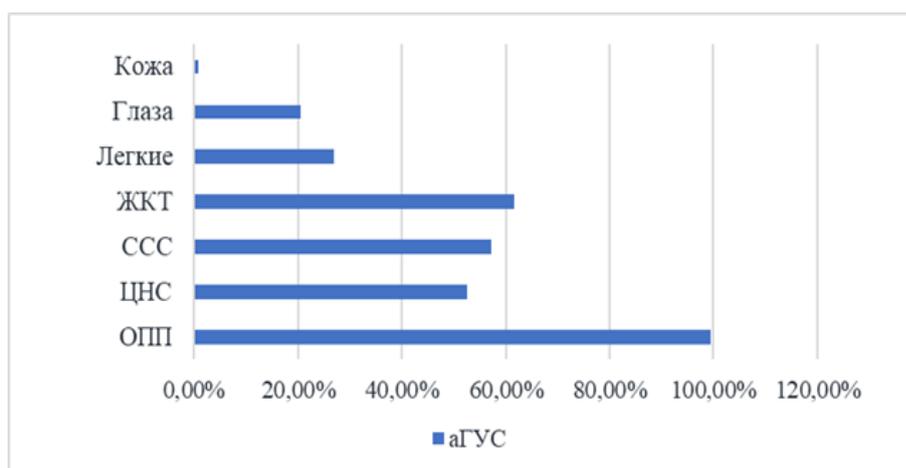


Рисунок 2 – Частота поражения почек, других органов и систем при аГУС у детей (n=211)

Поражение ЦНС характеризовалось психомоторным возбуждением (25,2%), галлюцинациями (11,7%), судорогами (60,4%), нарушением сознания (43,2%), отеком головного мозга (28,8%), острой недостаточностью мозгового кровообращения по ишемическому типу (36,9%), кровоизлиянием в головной мозг (9,0%), тромбозом сагиттального синуса (2,7%) и корковой слепотой (3,6%). Острая сердечно-сосудистая недостаточность развилась в 16,5% случаях, признаки ишемии миокарда – в 6,5%, острый инфаркт миокарда – у 3 (1,4%) детей, снижение фракции выброса ($<60\%$) – в 10,9% наблюдений, гипертрофия миокарда левого желудочка, дилатация камер сердца и расширение восходящей части аорты – в 24,0%, 63,6% и 17,3%, соответственно. При эхокардиографии выявлялся отек миокарда (27,3%), утолщение стенок коронарных сосудов (5,8%). Наиболее часто развивался острый респираторный дистресс-синдром (91,2%), значительно реже – тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (12,3%) и легочное кровотечение (5,3%). Среди признаков поражения ЖКТ чаще диагностировалось повышение печеночных трансфераз (87,7%) и развитие панкреатита (30,0%), осложнившегося в 3 случаях панкреонекрозом. Язвенные дефекты слизистой различных

отделов ЖКТ определялись у 15 (11,5%) детей, желудочно-кишечное кровотечение развилось у 14 (10,8%). В 51,2% случаев у детей с аГУС определялась пурчороподобная ретинопатия. В одном наблюдении имело место развитие дигитальной гангрены дистальных отделов конечностей, в другом – некрозы участков кожи на голених.

Микроангиопатический гемолиз у всех детей характеризовался развитием Кумбс-негативной анемии (Hb Me 80 г/л [70; 95]) с повышением лактатдегидрогеназы – ЛДГ (Me 2480 Ед/л [1365; 3670]), снижением гаптоглобина (Me 0,03 г/л [0,02; 0,08]) и у 135 (67,8%) пациентов – гипербилирубинемией (Me 27,2 мкмоль/л [14,4; 45,8]). Тромбоцитопения диагностирована в 89,1% случаев (Me 71×10^9 /л [48; 105]), в 10% зафиксировано потребление тромбоцитов на >25% от исходного уровня и только лишь у 2 детей уровень тромбоцитов не снижался. У 151 (71,6%) пациента длительность тромбоцитопении составила >2 недель. ОПП диагностировано у 210 (99,5%) детей с аГУС. В 32,2% случаев – с сохранным диурезом, в остальных – с олигурией (32,7%) и анурией (35,1%) с длительностью >7 сут. у 2/3 детей (66,2%). Нарушение азотовыделительной функции характеризовалось повышением мочевины (Me 23,6 ммоль/л [17,3; 33,7]) и креатинина (Me 432 мкмоль/л [319; 695]). Диализзависимое ОПП развилось в 134 (63,5%) наблюдений. Медиана длительности ЗПТ составила 17 сут. [5; 37], причем в 61,2% случае с продолжительностью >14 сут. (Рисунок 3).

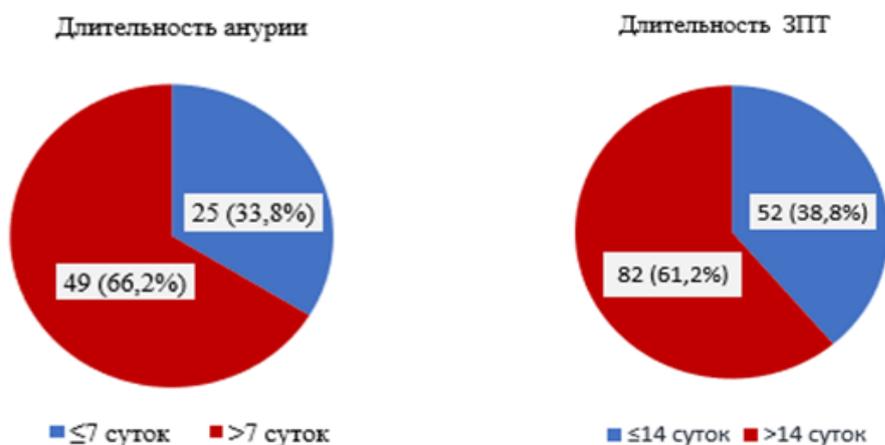


Рисунок 3 – Продолжительность анурии и заместительной почечной терапии у детей с аГУС

Снижение С3 подтверждено у 92 (55,1%) детей, что свидетельствовало об активации альтернативного пути комплемента. В 77,8% случаев выявлялась протеинурия нефротического уровня, в 46,6% – макрогематурия. При оценке гемостаза в 72,1% наблюдениях определялось повышение растворимых фибрин-мономерных комплексов – РФМК (Me 6 мг% [4; 8]) в 93,5% – D-димеров (Me 1742 нг/мл [968; 3092]), являющихся индикатором активного фибринолиза и интенсивной внутрисосудистой гемокоагуляции. По данным морфологического исследования нефробиоптатов острая форма ТМА диагностирована в 5 случаях, хроническая – в 10. Одновременно признаки острой и хронической ТМА определялись у 3 пациентов, нефросклероз – у 5.

При дифференциальной диагностике аГУС с другими формами ТМА снижение активности ADAMTS13 (Me 76% [61; 91]) регистрировалось у 110 (56,4%) пациентов,

повышение уровня антител к фактору Н в 39 случаях. Во всех наблюдениях (n=40) МАК был повышен, что подтверждало активацию альтернативного пути комплемента у пациентов с развившейся ТМА.

На основании проведенных исследований у 162 (76,8%) детей диагностирована спорадическая форма аГУС, у 6 (2,8%) – семейная и у 43 (20,4%) – приобретенная форма.

Сравнительная характеристика пациентов с различными формами атипичного гемолитико-уремического синдрома

Для проведения сравнительного анализа особенностей течения различных форм аГУС выделены две группы пациентов: I составили 168 детей со спорадической (n=162) и семейной формой (n=6) заболевания, II – 43 ребенка с СФН-Ат-аГУС. Гендерных различий при сравнении групп не выявлено ($p=0,650$), но возрастные сроки реализации аГУС различались: у детей I группы дебютировало заболевание с Ме 37 мес. [16; 70], а при СФН-Ат-аГУС – с Ме 84 мес. [57; 112] ($p<0,001$). В 5 раз чаще дебют аГУС приходился на возраст до 3 лет у детей I группы ($p<0,001$), а при СФН-Ат-аГУС – в 2 раза чаще в возрасте ≥ 4 лет ($p<0,001$).

В I группе КАС идентифицированы в 82,7% (n=139) случаев, а во II в 76,7% (n=33). ОКИ явилась основным КАС в обеих группах (44,0% vs 44,2%, соответственно). Однако диарейный продром вирусной этиологии встречался только у детей I группы. ОРЗ и вакцинация как КАС несколько чаще диагностировалось в I группе (16,7% vs 11,6% и 6,5% vs 4,7%, соответственно), а во II – герпесвирусные инфекции и травма (1,8% vs 7,0% и 0,6% vs 4,6%, соответственно). Без пускового фактора аГУС развивался несколько чаще у детей II группы (17,3% vs 23,3%, соответственно).

Сроки развития аГУС после воздействия КАС не различались в группах ($p=0,833$). В среднем заболевание развивалось на 2-7 сут. у большинства детей (70,5% vs 66,7%; $p>0,05$). Однако диагностика аГУС в ряде случаев была отсроченной из-за диарейного продрома. В таких случаях диагноз устанавливался на основании прогрессирующего течения ТМА, повторных эпизодов потребления тромбоцитов, присоединения экстраренальных проявлений при разрешающейся ОПП, выявления антител к фактору Н. В последующем, диагноз подтверждался при обнаружении мутаций генов комплемента, делеций *CFHR1/CFHR3*.

Тяжесть состояния при госпитализации в стационар не различалась в группах – больше половины детей поступали в тяжелом состоянии (60,7% vs 76,7%, $p=0,14$). При сравнительном анализе клинических проявлений аГУС установлено, что лихорадка, вялость, сонливость, бледность кожи, признаки гипергидратации и симптомы инфекционного поражения ЖКТ практически одинаково встречались в группах. Однако в I группе чаще диагностировалось психомоторное возбуждение, судороги, диарея и гемоколит ($p>0,05$), а во II – иктеричность кожи и склер ($p=0,003$), цефалгии, головокружение, чувство страха, геморрагический синдром ($p=0,094$). У большинства детей в группах регистрировалась АГ (75,6% vs 69,8%; $p=0,721$). Более чем в 20% случаев не было выявлено признаков объемной перегрузки в группах ($p>0,05$). У детей с СФН-Ат-аГУС в 1,5 раза чаще развивалось неоглигурическое ОПП. Среди пациентов I группы в 2,1 раза чаще определялось анурическое ОПП из-за более частого развития

кортикального некроза (8,0% vs 2,4%, $p=0,348$). Продолжительность анурии не различалась в группах (Me 12 сут. [5; 21,5] vs Me 12 сут. [7,5; 20], $p=0,676$), составив >7 сут. у большинства детей (65,2% vs 75,0%, $p>0,05$). Проведение ЗПТ несколько чаще требовалось в I группе (65,5% vs 55,8%, $p=0,319$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика клинических проявлений различных форм аГУС у детей (n=211), n (%)

Признак	I группа n=168	II группа n=43	p
Иктеричность кожи склер	65 (38,7)	28 (65,1)	0,003
Отеки:			0,382
- нет	38 (22,6)	12 (27,9)	
- есть	130 (77,4)	31 (72,1)	
Диурез:			0,074
- сохранен	49 (29,2)	19 (44,2)	
- олигурия	53 (31,5)	16 (37,2)	
- анурия	66 (39,3)	8 (18,6)	
Длительность олигурии, сут., Me [Q25; Q75]	7 [4; 12]	5 [4; 26]	0,886
Длительность анурии, сут., Me [Q25; Q75]	12 [5; 21,5]	12 [7,5; 20]	0,676
- ≤7 сут.	23 (34,8)	2 (25,0)	0,873
- >7 сут.	43 (65,2)	6 (75,0)	
Геморрагический синдром:	91 (54,2)	30 (69,8)	0,094
Кортикальный некроз	13 (8,0)	1 (2,4)	0,348
Артериальная гипертензия:	127 (75,6)	30 (69,8)	0,721
СПОН	145 (86,3)	36 (83,7)	0,947
Потребность в ЗПТ	110 (65,5)	24 (55,8)	0,319

В большинстве случаев у детей в группах имело развития СПОН (86,3% vs 83,7%; $p=0,947$), причем чаще с дисфункцией >2 систем (75,9% vs 75,0%, соответственно). Поражение ЦНС одинаково встречались в группах (51,8% vs 55,8%, соответственно). Однако у детей I группы чаще развивались судороги ($p=0,429$), кома I-III ст. ($p=0,352$) и выявлялось ишемическое поражение головного мозга ($p=0,738$). Во II группе чаще развивался синдром задней обратимой энцефалопатии ($p=0,011$), диагностировалось кровоизлияние в головной мозг ($p>0,05$). Поражение сердца встречалось чаще у детей с CFH-At-aГУС (55,4% vs 65,1%; $p=0,326$). Так, в этой группе чаще диагностировалась гипертрофия миокарда левого желудочка ($p=0,004$) и межжелудочковой перегородки ($p=0,258$), расширение восходящей части аорты ($p=0,205$) и дилатация левого желудочка ($p=>0,99$). Для детей I группы более характерным было развитие субэндокардиальной ишемии, коронаропатии, легочной гипертензии и острой сердечно-сосудистой недостаточности ($p>0,05$). Частота поражение органов дыхания, ЖКТ, органа зрения не различалась в группах ($p=0,668$, $p=0,161$ и $p=0,592$). Однако в I группе чаще

повышались печеночные трансферазы (57,7% vs 39,5%; p=0,049), обнаруживались язвенные дефекты верхних отделов ЖКТ (6,5% vs 2,3%; p=0,485), диагностировался острый панкреатит (20,8% vs 9,3%; p=0,129) с исходом в панкреонекроз (n=3) (Рисунок 4).

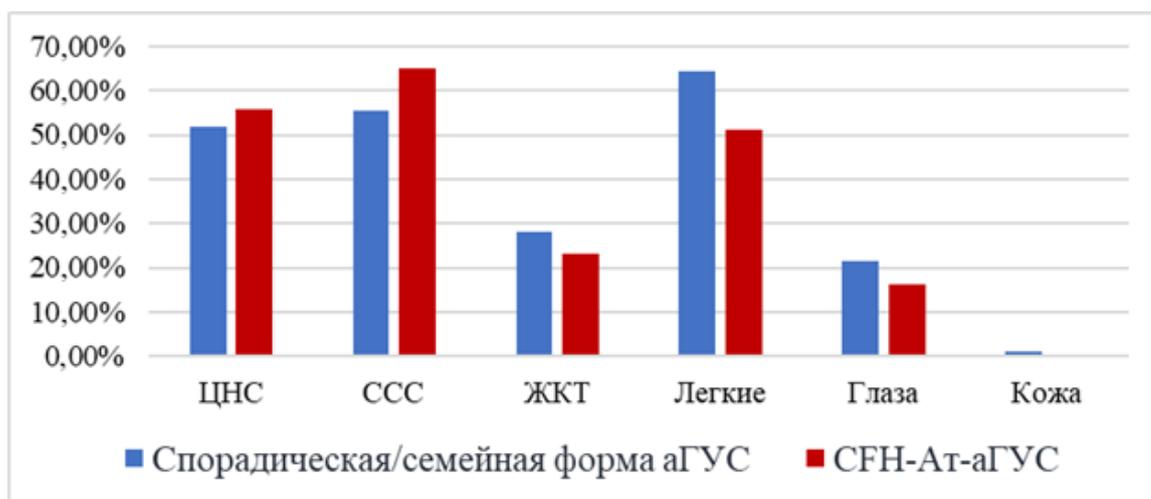


Рисунок 4 – Внепочечные проявления при различных формах аГУС у детей

Также в этой группе чаще развивалась пурчороподобная ретинопатия (11,3% vs 7,0%; p=0,582). Некроз дистальных отделов конечностей и кожи в проекции голени в результате окклюзии сосудов развились в единичных наблюдениях у детей II группы. Рецидивирующий характер болезни чаще выявлялся у пациентов с CFH-At-аГУС (23,9% vs 35,0%, p>0,05), в том числе ≥ 3 эпизодов (7,8% vs 11,7%, p>0,05).

При сравнительном анализе лабораторных данных у детей с CFH-At-аГУС статистически значимо чаще развивалась более тяжелая анемия (Me 63 г/л [54; 72] vs Me 58 г/л [51; 64]; p=0,006) и гипербилирубинемия (p<0,001). Гемолитический характер анемии подтверждался повышением ЛДГ ≥ 10 норм в группах (p=0,978), снижением гаптоглобина (p=0,793). Степень выраженности нарушения азотовыделительной функции почек была соизмеримой в группах (p>0,05). Выраженность тромбоцитопении не различалась в группах, в отличие от ее продолжительности, которая была выше также у детей с CFH-At-аГУС (Me 22 сут. [10,5; 32] vs Me 29 сут. [23, 42], p=0,008) (Таблица 2, Рисунок 5).

Таблица 2 – Лабораторные показатели у детей с различными формами аГУС (n=211), Me [Q25; Q75]

Показатель	аГУС (n=168)	CFH-ат-ГУС (n=43)	p
Нв, г/л	83 [70; 96]	75 [63; 89]	0,130
тах снижение Нв	63 [54; 72]	58 [51; 64]	0,006
PLT, $\times 10^9$ /л	74 [48; 104]	68 [47; 103]	0,725
ЛДГ, Ед/л	2475 [1331; 3717]	2580 [1511; 3302]	0,978
Общий билирубин, мкмоль/л	25 [13,7; 40,6]	46,6 [24,6; 67,3]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	207 [129; 327]	220 [128; 315]	0,696

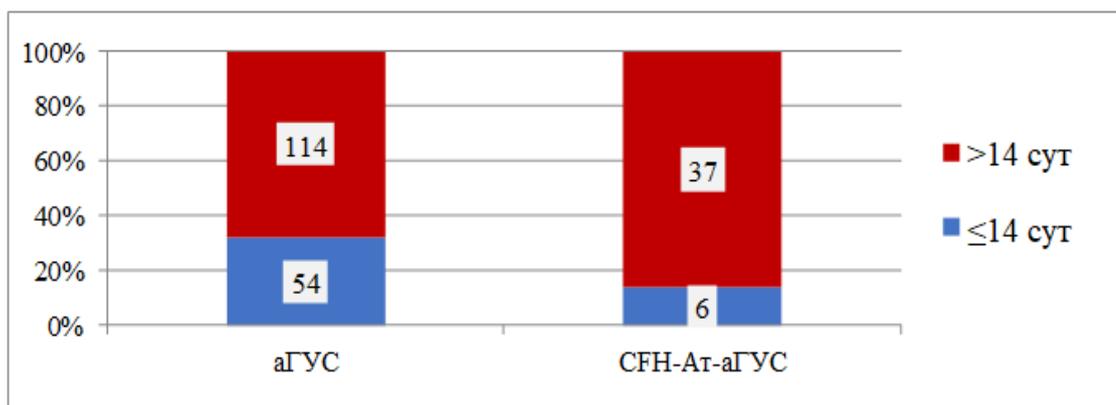


Рисунок 5 – Длительность тромбоцитопении при различных формах аГУС у детей (n=211)

Электролитные расстройства при ОПП характеризовались развитием гиперкалиемии в группах (14,6% vs 12,8%; $p>0,05$) и гипонатриемией «разведения» (56,0% vs 42,1%; $p>0,05$). В I группе значимо чаще повышался уровень АЛТ (Ме 42 Ед/л [22; 81] vs Ме 29 сут. [17; 41]; $p=0,023$). Значение АСТ у половины пациентов превышал 3-нормы и не различался в группах. При развитии панкреатита чаще повышался уровень липазы в I группе (51,1% vs 28,6% и Ме 400 Ед/л [142; 1527] vs Ме 186 Ед/л [91; 591], $p=0,2$). Изменения гемостаза в группах характеризовались гиперкоагуляционным сдвигом, проявляющимся повышением уровней РФМК ($p=0,911$) и D-димеров ($p=0,079$). Протеинурия нефротического уровня чаще выявлялась у детей с CFH-At-aГУС (74,4% vs 90,5%; $p=0,074$). Практически во всех случаях в группах отмечалась гематурия ($p=0,697$) вплоть до макроскопической (46,3% vs 47,6%, соответственно). Активность ADAMTS13 в группах не различалась (Ме 75% [61; 88] vs Ме 82% [65; 97]; $p=0,102$). Активация системы комплемента подтверждалась повышением уровня МАК у всех детей (Ме 3590 мкЕд/мл [2894; 4548] vs 3330 мкЕд/мл [2860; 3629], $p=0,719$).

Таким образом, несмотря на полиморфизм клинических проявлений и причины, вызывающие неконтролируемую активацию комплемента, тяжесть течения различных форм аГУС не отличается друг от друга.

Генетический профиль детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

Молекулярно-генетический анализ по панели аГУС выполнен у 172 (81,5%) пациентов с аГУС (131 ребенок – со спорадической / семейной формой, 41 – с CFH-At-aГУС). У детей со спорадической/семейной формой аГУС в 53,4% (n=70/131) случаях были выявлены мутации комплементарных и некомплементарных генов, имеющих разное клиническое значение. В 17,1% и 7,1% случаев встречались изолированные мутации *CFH* и *CFI*, соответственно. В одинаковых случаях определялись генетические варианты *C3* и *MCP/CD46* (12,9% и 12,9%, соответственно), *THBD*, *CFHR5* и *ADAMTS13* (5,7% и 5,7% и 5,7%, соответственно), *DGKE* и *INF2* (2,9% и 2,9%, соответственно). У 22,9% пациентов обнаруживались комбинированные генетические варианты, включающие гены *CFH* (n=12), *C3* (n=7), *ADAMTS13* (n=4), *MCP/CD46* (n=3), *CFHR4* (n=2), *CFHR5* (n=2), *CFHR3* (n=1), *CFI* (n=1) и *CFB* (n=1). У большинства детей

(92,9%) мутации относились к гетерозиготным, в остальных наблюдениях – к гомозиготным (7,1%): у 2 детей – мутации *DGKE*, у 1 ребенка – 2 мутации *CFH* и в одном случае – мутация *ADAMTS13*. Несмотря на то, что в некоторых случаях выявлялась мутация гена *ADAMTS13*, ТТП ни в одном наблюдении не диагностировано, так как активность металлопротеиназы составляла во всех случаях >10%. В 27 (38,6%) случаях отмечалось сочетание мутаций генов комплемента с гетерозиготной делецией *CFHR1/CFHR3*.

Патогенные генетические варианты выявлены у 6 (8,6%) детей из 70 со спорадической / семейной формой аГУС. Все обнаруженные патогенные мутации были гетерозиготными и в 2/3 случаев – изолированными. Вероятно-патогенные генетические варианты диагностированы в 30 (42,8%) наблюдениях, из которых гетерозиготными были 28 (93,3%). В 6 случаях обнаружены мутации генов, не связанных с системой комплемента: *DGKE* (гомозиготный генотип) – у 2, *ADAMTS13* (гетерозиготный генотип) – 4. У 80,0% (24/30) обследуемых выявлено по 1 генетическому варианту, ассоциированному с развитием аГУС, у 6-х – по 2 варианта. Так, в 5 наблюдениях определялись различные вариации вероятно патогенной мутации *MCP* (изолированные – 4, комбинированные – 1). В одинаковых случаях (n=4) – гетерозиготное носительство генов *CFH* (изолированные – 2, комбинированные – 2), *C3* (изолированные – 3, комбинированные – 1), *CFI* (изолированные – 3, комбинированные – 1), *ADAMTS13* (изолированные – 4). В равных случаях (n=2) определялись изолированные генетические варианты *THBD*, *DGKE*, *CFHR5* и в единичных наблюдениях – мутации *C5* и *CFHR2*.

Генетические варианты с неясным клиническим значением идентифицированы у 34 (46,8%) детей. Только лишь у 2 пациентов обнаруживалось гомозиготное носительство: у 1 ребенка – 2 мутации гена *CFH* и в 1 случае – гена *ADAMTS13*. Во всех остальных наблюдениях (94,1%) определялось гетерозиготное носительство генов. Повторная встречаемость одинаковых генетических вариантов с неопределенным клиническим значением выявлена у 8 (23,5%) детей с аГУС. В 24 (70,5%) из 34 случаев обнаруживалась мутация 1 гена (*CFH*, *MCP/CD46*, *C3*, *CFI*, *THBD*, *CFHR5*, *INF2*, *ADAMTS13*), комбинированные мутации – у 10 (29,5%) из 34 детей (в 7 случаях – по 2 варианта, в 2-х – 3 и в 1 наблюдении – 4). У пациентов с комбинированными мутациями наиболее часто встречались генетические варианты генов *CFH* (n=10), *C3* (n=5) и *ADAMTS13* (n=4). При анализе частоты встречаемости каждого из генов, установлено, что мутация гена *CFH* обнаруживалась 17 раз (в изолированном виде – 10, в комбинации с другими генами – 7), у 5 детей – мутация гена *ADAMTS13* (изолированная – 2, комбинированная – 3), изолированный гетерозиготный генотип *C3* – в 6 случаях, в равных наблюдениях (n=2) – генов *MCP/CD46*, *INF2*, *CFHR5* и в единичных случаях – генов *CFI* и *THBD*. Встречаемость одинаковых вариантов для *INF2* и *CFHR5* составила по 2 случая.

Среди детей с CFH-At-аГУС в 87,8% (n=36) случаях обнаруживались делеции *CFHR1/CFHR3*: гомозиготных – 28 (77,8%), гетерозиготных – 8 (22,2%). Только у 5 пациентов делеций *CFHR1/CFHR3* не было выявлено, несмотря на высокий уровень антител к фактору H. В 7 (19,4%) наблюдениях определялось сочетание делеции *CFHR1/CFHR3* с генетическими вариантами с неизвестным клиническим значением (при гомозиготной делеции – у 6 детей, при гетерозиготной – у 1 ребенка).

Таким образом, в российской когорте пациентов с аГУС генетическая природа заболевания подтверждается в 53,4% случаев, с небольшим преобладанием патогенных/вероятно патогенных мутаций над генетическими вариантами, значение которых не известно (51,4% vs 48,6%). При аГУС в 88,5% наблюдений выявлялись мутации генов, кодирующих белки комплемента, а в 11,5% – мутации генов, не связанных с системой комплемента. У большинства пациентов со спорадической/семейной формой аГУС мутации являлись гетерозиготными (92,9%), а делеции *CFHR1/CFHR3* при с CFH-Ат-аГУС – гомозиготными (77,8%).

Влияние генетического профиля пациентов на тяжесть течения атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей

Для оценки влияния генетического профиля пациента на тяжесть течения и исход аГУС выделены 4 группы пациентов: в I вошло 36 детей с патогенными / вероятно патогенными мутациями, во II – 34 с мутациями неизвестного клинического значения, в III – 61 без мутаций и в IV – 36 с делециями *CFHR1/CFHR3*.

Возраст дебюта аГУС в первых трех группах был меньше по сравнению с детьми с CFH-Ат-аГУС ($p < 0,002$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). В основном госпитализировались в тяжелом состоянии (61,1% vs 73,5% vs 59,0% vs 83,3%, $p > 0,05$). Однако, в критическом состоянии чаще поступали дети, не имеющие мутаций (III группа), реже – пациенты с CFH-Ат-аГУС (IV группа) ($p > 0,05$). Для большинства детей (66,7%) с делециями *CFHR1/CFHR3* была характерна иктеричность кожи и склер по сравнению с детьми из других групп, однако статистически значимые различия выявлены с группой пациентов без мутаций ($p = 0,018$). У детей с II группы в 2 раза чаще выявлялись признаки полисерозита по сравнению с I группой (27,8% vs 52,9%; $p > 0,05$). Геморрагический синдром чаще встречался в I и IV группах (72,2% vs 50,0% vs 52,2% vs 75,0%), однако статистические различия выявлены в группе детей с CFH-Ат-аГУС по сравнению со II ($p = 0,047$) и III ($p = 0,033$).

У половины детей с CFH-Ат-аГУС диурез был сохранен по сравнению с пациентами из I (36,1% vs 50,0%; $p > 0,05$), II (14,7% vs 50,0%; $p = 0,001$) и III группы (29,5% vs 50,0%; $p = 0,009$). Диурез чаще снижался в группе детей с мутациями неясного значения, при этом статистические различия выявлены с IV группой (85,3% vs 50,0%; $p = 0,015$). Анурия значимо чаще развивалась у детей без мутаций (III), реже – при CFH-Ат-аГУС (32,8% vs 5,6%; $p = 0,009$). Длительность анурии, частота и выраженность АГ не различалась в группах ($p = 0,812$ и $p = 0,711$, соответственно). Кортикальный некроз чаще диагностировался среди детей II и III групп (2,9% vs 17,6% vs 8,3% vs 2,8%; $p = 0,072$).

Диализзависимое ОПП с большей частотой развивалось у детей с генотипами неизвестного значения и без мутаций (58,3% vs 76,5% vs 73,8% vs 52,8%; $p = 0,069$). При этом длительность ЗПТ не различалась в группах ($p = 0,217$), составляя у половины детей I и IV группы ≤ 10 сут. (Me 8 сут. [4; 60] и Me 10 сут. [5; 28]; $p > 0,99$), а во II и III группах – ≥ 3 недель (Me 22 сут. [9; 41] и Me 26 сут. [9; 116]; $p = 0,408$). Развитие СПОН было характерным для

большинства детей в группах (77,8% vs 85,3% vs 91,8% vs 83,3%; $p=0,136$). Поражение ≥ 3 систем чаще диагностировалось во II и III группе (47,2% vs 73,4% vs 75,4% vs 61,1%; $p>0,05$). Поражение ЦНС, ССС встречалось у более половины пациентов II, III, IV групп, по сравнению с I (41,7% vs 50,0% vs 54,1% vs 55,6%; $p=0,615$ и 38,9% vs 64,7% vs 67,2% vs 63,9%; $p=0,036^{1,3}$) (Рисунок 6).

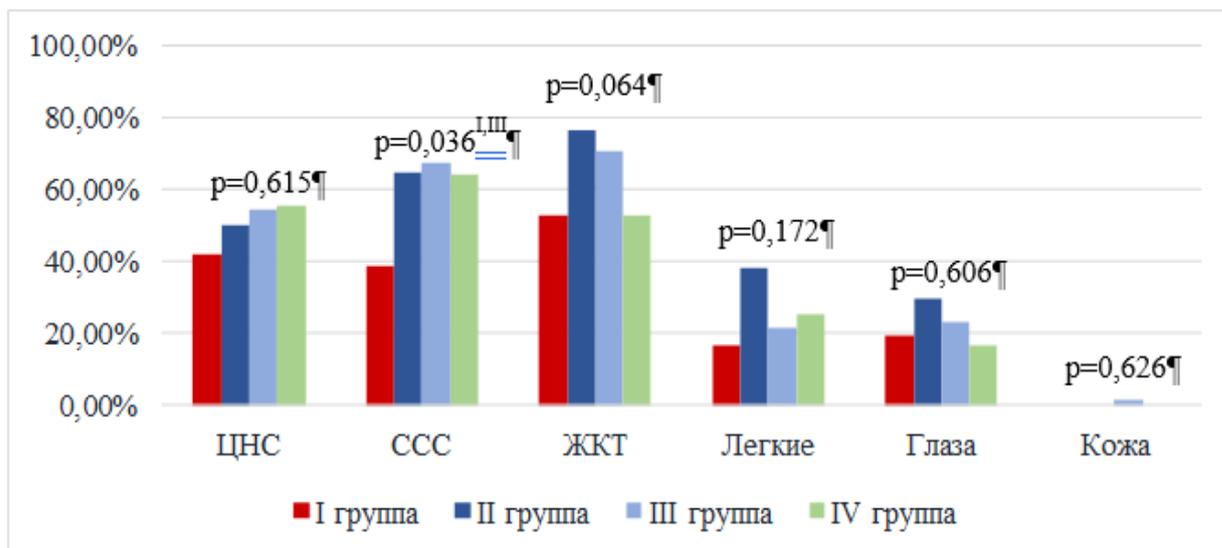


Рисунок 6 – Частота внепочечных проявлений в зависимости от генетического профиля детей с аГУС (n=167)

Вовлечение в процесс органов ЖКТ с наибольшей частотой встречалось у детей с мутациями неизвестного значения и при их отсутствии (76,5% и 70,5%, соответственно), по сравнению с I и IV группами (52,8% и 52,8%, соответственно). Поражение легких наиболее часто развивалось у детей III группы (16,7% vs 38,2% vs 21,3% vs 25,0%; $p=0,172$), а частота поражения органа зрения у детей II группы (19,4% vs 29,4% vs 23,0% vs 16,7%; $p=0,606$). Рецидивирующее течение было характерным для всех групп, но с наибольшей частотой среди пациентов с делецией *CFHR1/CFHR3* (25,0% vs 23,5% vs 13,1% vs 41,7%; $p=0,266$).

При оценке параклинических данных тяжесть анемии и степень повышения ЛДГ статистически не различались в группах ($p=0,232$ и $p=0,146$). Однако, уровень тромбоцитов был выше у детей I группы по сравнению со II ($p=0,321$), III ($p=0,002$) и IV ($p=0,04$). Длительность тромбоцитопении у половины детей II, III и IV групп составила >3 недель ($p=0,053$). При этом статистические различия выявлены в группах с патогенными/вероятно патогенными мутациями и делециями *CFHR1/CFHR3* (Me 15 сут. [8; 34] vs Me 27 сут. [18; 43]; $p=0,036$). Для всех детей в группах было характерным развитие ОПП в виде повышения мочевины ($p=0,554$), креатинина ($p=0,745$). Потребление C3-комплемента выявлено в 25% случаях у детей первых трех групп и в 50% – в IV группе ($p=0,260$). Значение активности ADAMTS13 не различалось в группах ($p=0,216$), оставаясь у большинства детей в референсном пределе. Уровень АЛТ значимо повышался в 50% случаев у детей, не имеющих мутаций, по сравнению с пациентами из I (Me 30 Ед/л [20; 46] vs Me 61 Ед/л [30; 105]; $p=0,009$) и IV групп (Me 61 Ед/л [30; 105] vs Me 28,7

Ед/л [16,7; 43,3]; $p=0,001$). Также значимо чаще максимально повышался уровень АЛТ во II и III группах по сравнению с I ($p=0,029$; $p=0,002$) и в III в отличие от IV ($p=0,016$). Во всех группах одинаково повышался уровень АСТ ($p=0,551$). Прирост уровня липазы в большей степени зафиксирован у детей II группы ($p=0,087$). Уровень D-димеров статистически значимо был выше у детей III группы по сравнению с I (Ме 1328 нг/мл [839; 2256] vs Ме 2318 нг/мл [1315; 4891]; $p=0,043$) и IV (Ме 2318 нг/мл [1315; 4891] vs Ме 989 нг/мл [718; 2142]; $p=0,005$). Протеинурия ≥ 1 г/л и гематурия отмечалась у большего числа пациентов в группах, статистически не различаясь ($p=0,052$ и $p=0,498$).

Генетически-фенотипические ассоциации при атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей

Для изучения генетически-фенотипических ассоциаций при аГУС у детей выделено 6 групп: в 1 вошло 35 пациентов с генами, регулирующими активность комплемента (*CFH*, *CFI*, *MCP/CD46*, *THBD*, *CFHR2*, *CFHR4*, *CFHR5*), 2 – 11 детей с генами, активирующими данную систему (*C3*, *C5*, *CFB*), 3 – 8 с мутациями некомплементарных генов (*ADAMTS13*, *DGKE*, *INF2*), 4 группу – 16 с комбинированными мутациями, 5 – 36 с делециями *CFHR1/CFHR3* и 6 – 61 пациент без мутаций.

Практически с одинаковой частотой диагностировано поражение ЦНС у детей 1, 3, 5 и 6 групп (54,3% vs 50,0% vs 55,6% vs 54,1%, соответственно). Только в 1/3 случаев вовлечение ЦНС определялось у детей с генетическими вариантами, активирующими систему комплемента (2 группа) и при комбинированных мутациях (4 группа) (36,4% vs 31,2%, соответственно). В более 60% случаев у пациентов 1, 5 и 6 групп выявлялось поражение ССС (60,0% vs 63,9% vs 67,2%, соответственно). В половине случаев вовлечение данной системы было характерным для детей с генетическими вариантами, не связанными с генами системы комплемента и в 36,4% случаев при мутациях, активирующих систему комплемента. В 50,0% случаев поражение легких выявлялось у детей с комбинированными мутациями (4 группа) и в 25% – у пациентов 2 и 5 групп. Частота поражения органов ЖКТ не различалась в группах, составив более 50% (71,4% vs 54,5% vs 62,5% vs 56,3% vs 52,8% vs 70,5%, соответственно). Патология органа зрения наиболее часто диагностировалась у детей с мутациями генов, не связанных с системой комплемента по сравнению с детьми, имеющими мутации, активирующими комплемент (37,5% vs 9,1%, $p>0,05$). Пурчороподобная ретинопатия практически в четверти случаев развилась у детей с генетическими вариантами с функцией регулирования системы комплемента, комбинированными мутациями и без мутаций (25,7% vs 25,0% vs 23,0%, соответственно).

В ЗПТ нуждались $\frac{3}{4}$ детей с генотипами, регулирующими активность комплемента, не связанными с системой комплемента и не имеющими мутаций (74,3% vs 75,0% vs 73,8%, соответственно). Чуть более в $\frac{1}{2}$ случаев у детей с генотипами, активирующими комплемент, при комбинированных мутациях и делециях *CFHR1/CFHR3* (54,5% vs 56,2% vs 52,8%, соответственно).

Таким образом, для пациентов с генетическими вариантами, регулирующими активность

комплемента, было характерным развитие СПОН с преимущественным поражением ЦНС и ССС (54,3% и 60,0%, соответственно), а в ¼ случаев – поражение легких и органа зрения (22,9% и 25,7%, соответственно). В группе с мутациями генов, активирующих систему комплемента, в 1/3 случаев диагностировалось поражение ЦНС (36,4%) и ССС (36,4%), в ¼ – легких (25,0%). Для половины детей из группы с мутациями генов, не связанных с системой комплемента, было характерным поражение ЦНС и ССС, а в 1/3 (37,5%) случаев – патология органа зрения. В группе пациентов с комбинированными мутациями чаще развивалось поражение ССС и легких (43,8% и 50,0%), в 1/3 (31,2%) случаев – патология ЦНС и в ¼ (25,0%) – органа зрения. Среди детей с делециями *CFHR1/CFHR3* более чем в половине случаев диагностировалось поражение ЦНС и ССС (55,6% и 63,9%), в 1/4 (25,0%) наблюдениях – патология легких и в 16,7% – органа зрения. В группе пациентов без мутаций наиболее часто развивалась патология ЦНС (67,2%), ССС (54,1%), а более чем 20% случаев - поражение легких и органа зрения (21,3% и 23,0%, соответственно).

Частота развития внепочечных проявлений аГУС, рецидивов и исходов анализировалась у 70 детей с генетическими вариантами различного значения, 36 – с делециями *CFHR1/CFHR3* и у 61 ребенка без мутаций. В изучаемых группах различий по частоте встречаемости АГ, поражения ЦНС, сердца, легких, ЖКТ и органа зрения, развития ХБП С3-С5 и летальных исходов не выявлено. Однако у детей с мутациями и без мутаций генов признаки печеночного цитолиза и развитие панкреатита значимо чаще встречалось, по сравнению с детьми с делециями *CFHR1/CFHR3* (64,3% vs 65,6% vs 41,7%; $p=0,042$). В ЗПТ нуждались более половины детей в группах (73,8% vs 67,1% vs 52,8%; $p=0,105$).

Частота развития рецидивов до лечения экулизумабом различалась в группах ($p=0,002$). Рецидивирующий характер аГУС выявлялся чаще с мутациями и делециями *CFHR1/CFHR3* по сравнению с детьми без мутаций (31,4% vs 13,1%, $p=0,0313$ и 44,4% vs 13,1%, $p=0,004$) (Рисунок 7).

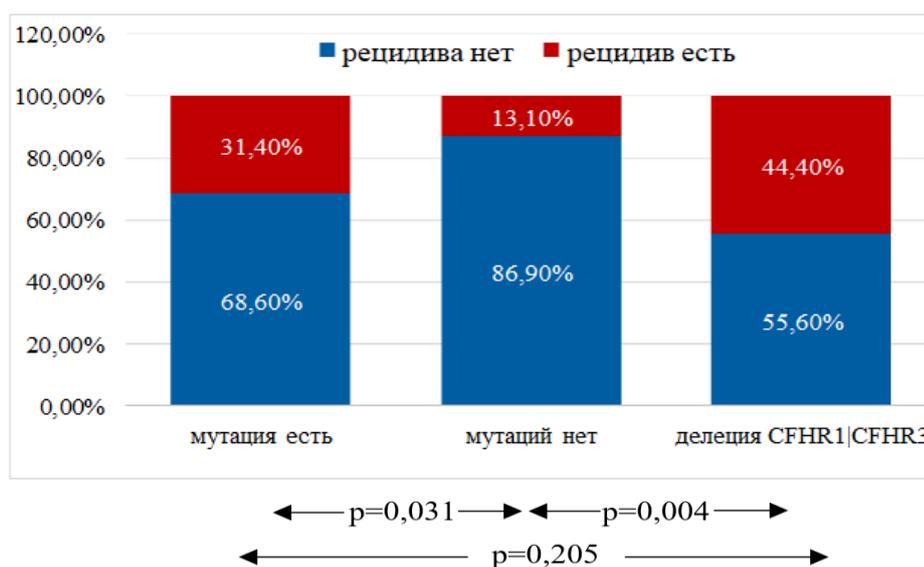


Рисунок 7 – Частота рецидивов аГУС в зависимости от генетического профиля детей (n=167)

Таким образом, аГУС – жизнеугрожающее заболевание с мультисистемным характером поражения, независимо от генетического профиля и формы аГУС. Рецидивирующий характер течения заболевания выше у пациентов с CFH-At-аГУС и с подтвержденной генетической детерминантой при спорадической/семейной формах аГУС. Обнаруженные генетические дефекты, не связанные с белками комплемента у детей с аГУС, могут играть важную роль в процессах микроциркуляторного тромбообразования, оказывать влияние на развитие и прогрессирование ТМА. Выявление генетических вариантов комплемента с неясным клиническим значением и не связанных с системой комплемента, а также, отсутствие мутаций позволяет рассматривать их как факторы развития ТМА при взаимодействии с КАС, что подтверждает справедливость концепции «двойного удара» в патогенезе аГУС.

Влияние генетических вариантов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла на особенности течения атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей

Исследован аллельный полиморфизм генов, кодирующих факторы плазменного каскада коагуляции (*FGB G(-455)A* (n=52), *FII G20210A* (n=54), *FV Leiden G1691A* (n=54)), факторы фибринолиза (*PAI-1 4G(-675)5G* (n=52)), компоненты рецепторов тромбоцитов, опосредующих процессы их адгезии и агрегации (*ITGA2 C807T* (n=51), *ITGB3 C176T* (n=52)), а также гены ферментов фолатного метаболизма (*MTHFR C677T* (n=53), *MTHFR A1298C* (n=51), *MTR A2756G* (n=51), *MTRR A66G* (n=51)).

Результаты генотипирования маркеров тромбофилии при аГУС сравнивались с популяционными данными в РФ (Купустин С.И., 2007; Строзенко Л.А., 2014, 2020) и данными при STEC-ГУС (Попа А.В., 2014). У детей с аГУС распределение частот генотипов генов *FII*, *FVLeiden*, *PAI-I*, *MTHFR: 677 C>T*, *MTHFR: 1298 A>C*, *MTR*, *MTRR* не нарушало равновесие Харди-Вайнберга, что указывало на несмещаемость и однородность характера исследованной популяционной выборки. Выявлено только несоответствие равновесию Харди-Вайнберга по распределению частот генотипов гена *FGB* при STEC-ГУС и гена *ITGB3* при аГУС. определялась тенденция к отклонению от равновесия при распределении частот встречаемости для генотипов гена *FGB* при аГУС.

При сравнении распределения аллелей и генотипов генов *FGB*, *ITGB3*, *MTHFR: 677 C>T*, *MTRR* со здоровой популяцией детей обнаружено преобладание частоты «протромбогенных» генотипов при аГУС. Установлено, что суммарная частота гетерозиготного (*GA*) и гомозиготного (*AA*) генотипов *FGB* при аГУС была выше, чем в популяции, составив 55,7%, за счет *GA* генотипа (51,9% vs 36,4% vs 31,4% vs 36,8%; p=0,462, p=0,097, p=0,23, соответственно). При STEC-ГУС генотип *GA* значительно чаще преобладал (p=0,033, p=0,003, p=0,098). Различий в распределении частот полиморфных генотипов и минорного аллеля (*A*) в группах пациентов с ТМА не выявлено (p=0,878 и p=0,648, соответственно).

Суммарная частота гетерозиготного (*TC*) и «мутантного» (*CC*) генотипов гена *ITGB3* у детей с аГУС была выше, чем в популяции, составив 30,8%, преимущественно за счет гомозиготного (*CC*) генотипа (9,6% vs 3,4% vs 1,1% vs 1,98%; p=0,185, p=0,003, p=0,294,

соответственно). Аллель *T* встречался чаще, чем в популяции ($p=0,641$, $p=0,517$, $p=0,239$, соответственно). При этом минорный аллель значимо чаще преобладал у детей со STEC-ГУС в сравнении со здоровыми ($p=0,051$, $p=0,028$, $p=0,011$, соответственно). В группах пациентов с ТМА нормальный генотип гена *ITGB3* преобладал у детей со STEC-ГУС. При этом различий в распределении частот полиморфных генотипов и минорного аллеля (*T*) не выявлено ($p=0,842$ и $p=0,466$, соответственно).

Частота гетерозиготного (*CT*) и гомозиготного (*TT*) генотипов гена *MTHFR: 677 C>T* у детей с аГУС была выше чем в популяции, составив 30,8%, в основном за счет гетерозиготного (*CT*) генотипа (49,1% vs 39,5% vs 40,5% vs 33,9%; $p=0,455$, $p=0,543$, $p=0,175$, соответственно). Мутантный генотип при ТМА преобладал при STEC-ГУС (19,1% vs 7,5%), однако различий в распределении частот генотипов и минорного аллеля (*T*) не выявлено ($p=0,264$ и $p=0,240$).

Не отличалась от здоровой популяции суммарная частота гетерозиготного (*AG*) и гомозиготного (*GG*) генотипов *MTRR* у детей с аГУС (72,6% vs 72,1% vs 70,0%, соответственно). Однако, при аГУС значимо чаще определялся гетерозиготный (*AG*) генотип (51,0% vs 30,3% vs 28,0%; $p=0,005$, $p=0,034$, соответственно), но различий в распределении частот минорного аллеля (*G*) в группах не выявлено ($p=0,073$, $p=0,209$).

Распределение генотипов генов *FII*, *FV Leiden*, *PAI-1* у детей с аГУС не отличалось от популяционных, а для *ITGA2*, *MTHFR: 1298 A>C*, *MTR* – в том числе и от пациентов со STEC-ГУС. При аГУС у 90,7% детей определялся нормальный генотип (*GG*) гена *FVLeiden* и практически в 2 раза чаще в сравнении со здоровыми гетерозиготный (*GA*), составив 9,7% ($p=0,175$, $p=0,035$, $p=0,707$) и в 1,4 раза в сравнении с пациентами со STEC-ГУС ($p=0,721$).

Анализ частоты носительства «протромбогенных» аллелей (объединение гомо- и гетерозиготного генотипов генов) проводился при аГУС в сравнении со STEC-ГУС и здоровой популяцией. Во всех группах не было выявлено носителей «мутантного» генотипа (гомозигота по аллелю *A*) в генах *FII*, *FVLeiden*. По генам *PAI-1*, *ITGA2*, *ITGB3*, *MTHFR: 1298 A>C*, *MTR*, *MTRR* «протромбогенный» профиль детей со STEC-ГУС и аГУС встречался с одинаковой частотой, не различаясь с популяционными данными. Для детей с ТМА было характерным преобладание «протромбогенных» аллелей по гену *FGB* в отличии от здоровых. Суммарная частота полиморфных генотипов при аГУС составила 55,8% vs 44,3% vs 37,3% vs 39,5% ($p=0,166$, $p=0,019$, $p=0,141$), соответственно. Для детей со STEC-ГУС значимо различалась, составив 61,7% vs 44,3% vs 37,3% vs 39,5% ($p=0,037$, $p=0,003$, $p=0,051$), соответственно. Частота выявляемости «протромбогенного» аллеля гена *FII* была выше среди детей со STEC-ГУС (6,4% vs 3,7% vs 2,2% vs 2,7% vs 3,5%; $p>0,05$). Для пациентов с ТМА в сравнении со здоровыми было характерным преобладание генотипа с заменой 1-го аллеля гена *FVLeiden*. Однако протромбогенный аллель чаще обнаруживался у пациентов с аГУС (9,3% vs 6,4%; $p=0,721$). Среди детей с ТМА частота встречаемости генотипов с заменой аллелей в гене *MTHFR: 677 C>T* была выше, не различаясь между собой ($p=0,685$). При сравнении с данными в популяции при аГУС частота замены 1-го аллеля составила 56,6% vs 49,6% vs 49,5% vs 42,6% ($p=0,365$, $p=0,330$, $p=0,099$), а у детей со STEC-ГУС – 61,7% vs 49,6% vs 49,5% vs 42,6% ($p=0,150$, $p=0,105$, $p=0,037$), соответственно. Также при STEC-ГУС в 4 случаях определялось

изолированное носительство «мутантного» генотипа с заменой 2-х аллелей, но протромбогенный генотип с заменой 1 аллеля и сочетание «протромбогенных» аллелей у детей с аГУС встречались чаще (61,7% vs 35,2%; $p<0,001$ и 64,8% vs 29,8%; $p<0,001$). Таким образом, мультигенная тромбофилия в виде замены в ≥ 2 генах, была диагностирована в 98,1% ($n=53$) случаев при аГУС. В 72,2% ($n=39$) наблюдениях выявлялись замены в 4-6 генах, в 16,7% ($n=9$) – в 3-х, 7,4% ($n=4$) – в 2-х и у одного пациента – в 7 генах (1,9%).

Для определения влияния тромбофилии на тяжесть течения аГУС были выделены две группы: в 1 вошли дети с заменой в одном аллеле (гетерозигота по аллеле), 2 – пациенты с «протромбогенным» генотипом (гетеро- и гомозиготное носительство). В связи с тем, что различий в группах не было выявлено, в дальнейшем оценка тяжести состояния детей проводилась в зависимости от присутствия вариантов генов гемостаза (*FGB, FII, FVLeiden, ITGA2, ITGB3, PAI-1*) и ферментов фолатного цикла (*MTHFR: 677, MTHFR:1298, MTR, MTRR*).

Тяжесть состояния детей с аГУС не различалась в зависимости от сочетания вариантов генотипов генов, ответственных за обмен фолиевой кислоты. Однако при изолированном гетерозиготном носительстве генов незначимо чаще снижался диурез (74,3% vs 55,6%; $p=0,283$), диагностировалась патология ЦНС (54,3% vs 38,9%; $p=0,440$), легких (31,4% vs 22,2%; $p=0,702$), органа зрения (22,9% vs 11,1%; $p=0,506$) и требовалось проведение ЗПТ (71,4% vs 50,0%; $p=0,216$), длительней была анурия (80,0% vs 64,7%; $p=0,921$) и ЗПТ (64,0% vs 33,3%; $p=0,231$).

В группе детей с гомо- и гетерозиготным носительством генов гемостаза значимо чаще снижался диурез (80,8% vs 53,6%; $p=0,031$), определялась более длительная тромбоцитопения ($p=0,019$) и азотемия ($p<0,001$), развивалась АГ ($p=0,012$) и диализпотребное ОПП ($p=0,037$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика клинических проявлений в зависимости от генотипов генов гемостаза (*FGB, PTG, FVLeiden, PAI-1, ITGA2, ITGB3*) при аГУС у детей, n (%)

Показатели	Гетерозиготный генотип $n=26$	Гомо- и гетерозиготные генотипы $n=28$	p
Снижение диуреза	15 (53,6)	22 (84,6)	0,031
Артериальная гипертензия	17 (60,7)	21 (80,8)	0,012
Потребность в ЗПТ	14 (50,0)	21 (80,8)	0,037
Длительность азотемии, сут., Me [Q25; Q75]	25 [19; 39]	55 [34; 368]	$<0,001$
Длительность тромбоцитопении, сут., Me [Q25; Q75]	31 [20; 51]	22 [9; 29,5]	0,019

Одинаково часто в группах развивалась анурия (57,6% vs 57,1%). При этом продолжительность анурии и ЗПТ не различалась ($p=0,916$ и $p=0,102$). Однако при протромбогенном варианте более характерным было развитие анурии >7 сут. (73,3% vs 57,1%;

$p=0,789$) с продолжительностью ЗПТ ≥ 10 сут. у большего числа детей (66,7% vs 35,7%; $p=0,146$), дисфункции ≥ 4 систем (53,9% vs 28,6%; $p>0,05$) с преобладанием поражения ЦНС (61,5% vs 39,3%; $p=0,173$), сердца (76,9% vs 50,0%; $p=0,078$) и органа зрения (26,9% vs 10,7%; $p=0,237$), а также рецидивирующий характер аГУС (38,5% vs 21,4%; $p=0,236$).

У детей с наибольшим количеством генотипов (≥ 3) генов гемостаза в сравнении с группой детей с ≤ 2 полиморфными генотипами была выявлена более продолжительная анурия (Ме 19 сут. [13; 67] vs Ме 6 сут. [4; 11]; $p=0,019$) с длительностью >7 сут. у преобладающего числа пациентов (91,7% vs 40,0%; $p=0,033$), ЗПТ (Ме 42 сут. [14; 195] vs Ме 4 сут. [2; 20]; $p<0,001$) с продолжительностью >14 сут. (70,6% vs 27,8%; $p=0,026$). Также в этой группе чаще диагностировалась тяжелая АГ (56,0% vs 34,5%; $p=0,083$), снижение диуреза (76,0% vs 62,1%; $p=0,421$), кортикальный некроз (12,5% vs 0%; $p=0,173$), СПОН (92,0% vs 79,3%; $p=0,355$) и поражение ЖКТ (72,0% vs 55,2%; $p=0,320$).

При анализе влияния аллельных нарушений в генах гемостаза у детей с 4-6 аллельными нарушениями чаще снижался диурез (94,7% vs 59,3%; $p=0,006$), развивалась более длительная анурия (Ме 18 сут. [12; 30] vs Ме 6 сут. [4; 12]; $p=0,041$) с продолжительностью >7 сут. (92,3% vs 33,3%; $p=0,014$), азотемия (Ме 65 сут. [37; 721] vs Ме 28 сут. [20; 46]; $p=0,001$) и ЗПТ (Ме 37 сут. [22; 381] vs Ме 4 сут. [2; 9]; $p<0,001$) с продолжительностью ≥ 10 сут. (87,5% vs 26,3%; $p<0,001$). Выявлена тенденция в увеличении частоты развития кортикального некроза (16,7% vs 0%; $p=0,063$) и потребности в диализной поддержке (84,2% vs 54,3%; $p=0,057$).

Таким образом, выявленная мультигенная тромбофилия у пациентов с аГУС может определять предрасположенность к развитию гиперкоагуляционного состояния, обуславливать локализацию тромботического процесса, клиническую гетерогенность. Тяжесть течения аГУС у детей зависит от количества аллельных нарушений и сочетания «протромбогенных» (гетеро и гомозиготные) генотипов генов гемостаза. Процесс микротромбообразования при аГУС может развиваться при сочетании различных механизмов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, генетически обусловленными дефектами в системе гемостаза, что подтверждает теорию «множественных» воздействий в процессе реализации тромбообразования.

Эффективность плазмотерапии при атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей

Ретроспективно проведена оценка эффективности плазмотерапии у 22 пациентов, состояние которых в 45,5% случаев трактовалось как тяжелое. У всех детей развился симптомокомплекс ТМА. При этом Ме длительности тромбоцитопении составила 23 сут. [5; 28] с продолжительностью >14 сут. в 59,1% случаев. Неолигурическое ОПП и АГ развились в 59,1% наблюдений, СПОН – в 72,7%. В равных случаях отмечалось поражение сердца и ЖКТ (45,5% и 45,5%, соответственно). Медиана длительности азотемии соответствовала 15 сут. [7; 27]. В 40,9% случаев пациентов нуждались в ЗПТ (Ме продолжительности 12 сут. [3; 20]). Потребление С3 комплемента не выявлено ни в одном случае, а снижение активности ADAMTS13 в 50,0% наблюдений. В 72,7% случаев проводилась коррекция анемии, в 18,2%

случаев требовалась вентиляционная поддержка с Me 6 сут. [4; 7]. Плазмотерапия в виде только трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) проведена в 54,5% наблюдений, в сочетании с высокообъемными плазмаферезами – в 36,4%. Плазмочувствительность диагностирована в 77,3% случаев, плазмозависимость – в 2, плазморезистентность – в 13,6%.

В острый период аГУС 1 ребенок умер (кома III), поэтому последующий анализ проводился в 21 наблюдении. На фоне плазмотерапии во всех случаях была достигнута клиничко-лабораторная ремиссия аГУС. В динамике отмечалось снижение числа детей с протеинурией нефротического уровня ($p=0,027$), купирование макрогематурии во всех наблюдениях ($p=0,001$), у 4 детей отмечалась АГ ($p=0,013$), у 2 сохранялась потребность в ЗПТ. В первые 6 мес. от дебюта заболевания 2 пациентов умерло из-за развития рецидива аГУС. Через год ($n=6$) 1 ребенок нуждался в ЗПТ, у 2 диагностированы ХБП С2 и АГ, в 4 случаях определялась протеинурия <1 г/л, в единичных наблюдениях – кардиомиопатия (ДКМП и ГКМП). Через 12-24 мес. ($n=4$) у 1 пациента выявлялась протеинурия <1 г/л, ХБП С1 – у 2 и у одного ребенка – ХБП С2. При обследовании через 25-60 мес. ($n=6$) в единичных случаях определялась АГ и ХБП С1, протеинурия <1 г/л также в одном наблюдении. Через более чем 5 лет у 2 детей была выполнена трансплантация почки в связи с развитием ХБП С5.

При сравнении тяжести состояния детей, получивших плазмотерапию, с пациентами на комплемент-блокирующей терапии ($n=187$), последние имели более тяжелое течение аГУС. Так, они чаще поступали в тяжелом/критическом состоянии (89,9% vs 63,7%; $p=0,002$), в 1,7 раз чаще отмечалось снижение диуреза (71,7% vs 40,9%; $p=0,024$), в 5 раз – развивалась дисфункция ≥ 4 систем (46,0 % vs 9,0%; $p<0,001$) и в 2 раза – поражение ЦНС (56,1% vs 22,7%; $p=0,006$). При сравнении лабораторных данных до инициации того или иного вида терапии установлено, что у детей, получивших лечение экулизумабом, значимо чаще определялась гипонатриемия ($p=0,029$), повышение АСТ ($p=0,001$), амилазы ($p=0,001$) и липазы ($p=0,003$), снижение С3-комплемента ($p=0,041$), выраженная протеинурия ($p=0,029$). Кроме того, в этой группе пациентов отмечалась тенденция к большему приросту ЛДГ и D-димеров ($p>0,05$). Длительность тромбоцитопении в группах не различалась ($p=0,129$), но продолжительность азотемии была выше у детей, которым в последующем проводилась комплемент-блокирующая терапия (Me 36 сут. [21; 68] vs 15 сут. [7; 27]; $p<0,001$). В группе детей с последующим лечением экулизумабом у преимущественного большинства требовалось проведение трансфузий эритроцитарной взвеси (92% vs 72,7%; $p=0,014$), ЗПТ (66,3% vs 40,9%; $p=0,035$) и чаще регистрировалась плазморезистентность (73,9% vs 13,6%; $p<0,001$).

Эффективность комплемент-блокирующей терапии при атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей

Применение экулизумаба изменило прогноз общей и почечной выживаемости при аГУС, а также предотвратило снятие вопроса о проведении трансплантации во многих случаях. Раннее начало соответствующей терапии связано с лучшими результатами лечения и большим повышением скорости клубочковой фильтрации.

Нами проведена оценка эффективности экулизумаба у детей с аГУС в период индукции терапии (1 и 2 неделя) и поддерживающего лечения через 1 и 6 мес. Установлено, что гемоглобин повышался постепенно в течение 1 мес., а уровень тромбоцитов нормализовался у половины пациентов через 1 неделю после инициации патогенетического лечения ($p < 0,001$), также как и ЛДГ, которая к этому периоду в 2 раза снизилась в сравнении с исходными данными ($p < 0,001$), не достигнув нормы. Уже через 4 недели уровень ЛДГ находился в референсном пределе, также как и показатели азотемии. (Рисунок 8).

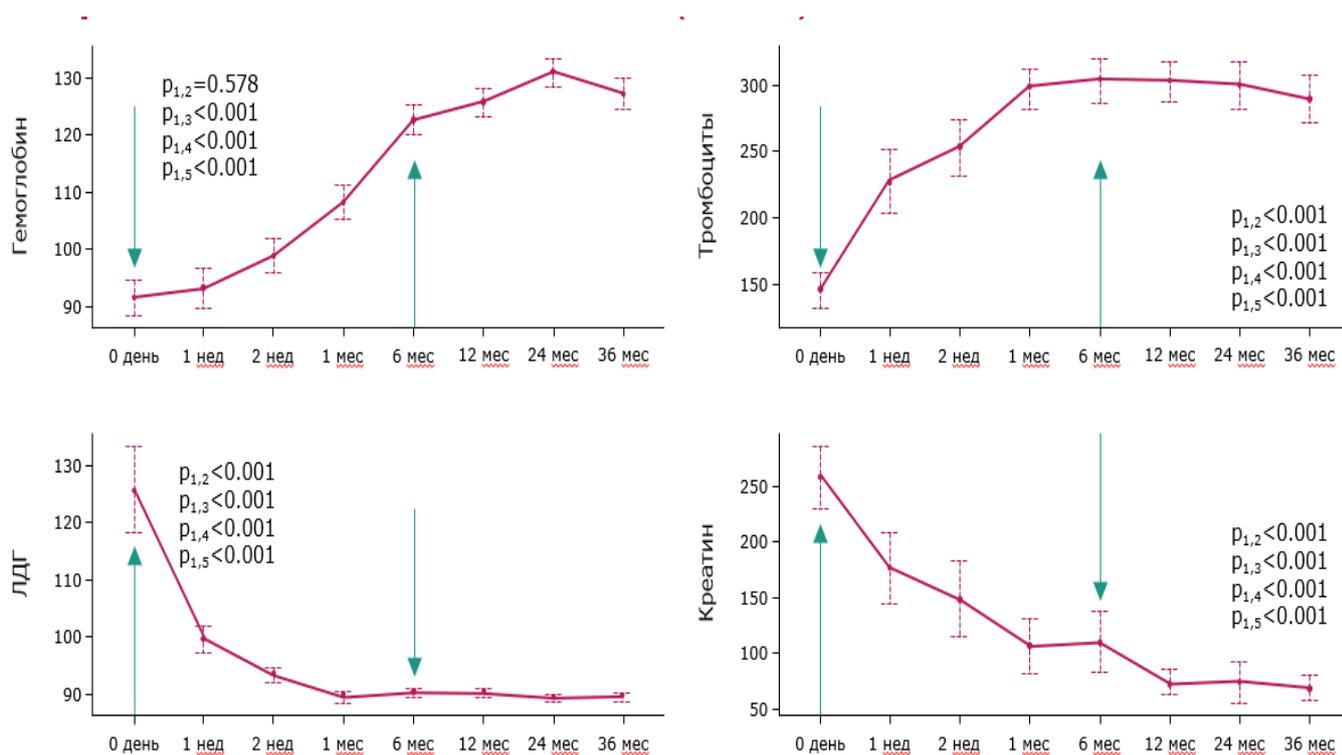


Рисунок 8 – Изменение уровней гемоглобина, тромбоцитов, ЛДГ и креатинина на фоне комплемент-блокирующей терапии при аГУС у детей (n=176)

В первые 2 недели от начала лечения у $\frac{1}{4}$ детей отмечалось потребление С3 комплемента, далее значения не отличались от контроля. В дебюте аГУС в 82,0% случаев выявлялась протеинурия ≥ 1 г/л, которая сохранялась через 2 недели в 45,8% наблюдений ($p < 0,001$), а через 1 и 6 мес. – в 27,7% и 16,8%, соответственно. Макрогематурия в дебюте заболевания обнаруживалась в 19,9% случаев, исчезая ко 2-ой неделе лечения. Однако у большинства детей длительный период времени сохранялась микроскопическая гематурия. Снижение диуреза, выявленное в 39,4% случаях в дебюте, сохранялось в течение 1 мес., но в меньшем числе наблюдений (22,6% vs 13% vs 7,6%, соответственно; $p < 0,001$). Гипертензия, отмечавшаяся в дебюте (69,7%), сохранялась через 2 недели в 55,7% случаев, через 1 мес. – в 48,0%, через 6 мес. – в 41,1%. Внепочечные проявления регрессировали за 1 мес. с 65,1% до 5,2% случаев. В дебюте аГУС ЗПТ проводилась в 58,3% случаев, через 1 и 6 мес. – в 10,6% и 7,5%, соответственно ($p < 0,001$). Перед стартом терапии экулизумабом большинство детей (82,3%) не имело признаков ХБП. Однако к 6 мес. наблюдения удельный вес пациентов с

различными стадиями ХБП увеличился, преимущественно, за счет С1 (с 5,1% до 35,1%), С2 (с 1,1% до 9,5%), С3 (с 4,6% до 12,8%) и С5 (с 4,0% до 8,1%).

При оценке активности и тяжести заболевания через 12, 24 и 36 мес. все пациенты находились в устойчивой ремиссии аГУС на фоне лечения экулизумабом. При этом уменьшилось число детей с протеинурией нефротического уровня (16,8% vs 5,5%; $p=0,011$), микрогематурией (41,8% vs 14,5%; $p>0,05$). В первые 12 мес. от лечения в проведении ЗПТ нуждалось 11 (9,3%) детей из 118.

При оценке эффективности терапии в различные сроки наблюдения – через 2, 4, 26 и 52 недели – в первую очередь нормализовывались тромбоциты и ЛДГ. Так, на 2 неделе лечения экулизумабом в 78,8% случаев уровень тромбоцитов достигал референсных значений, а для ЛДГ – у 85,7%. Через 4 недели отмечалась нормализация ЛДГ у всех пациентов, а тромбоцитов – в 94,7% случаев. Улучшение почечной функции в виде снижения сывороточного креатинина на $\geq 25\%$ зарегистрировано ко 2 недели в 72,1% случаев. Однако в последующем увеличение доли пациентов с улучшенной функции почек не зарегистрировано. В связи с этим полного ответа по ТМА (нормализация уровня тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$, ЛДГ \leq верхней границы нормы, снижение креатинина на $\geq 25\%$ от исходного уровня) на фоне лечения не удалось достигнуть через 26 и 52 недели.

При анализе эффективности экулизумаба на 26 и 52 неделе в зависимости от формы аГУС (спорадическая/семейная и приобретенная) выявлено, что нет различий в частоте достижения полного ответа по ТМА в динамике наблюдения: на 26 и 52 неделе ($p=0,926$ и $p>0,99$, соответственно). Отсутствие восстановления функции почек у всех детей, независимо от формы аГУС, объясняется также разными сроками инициации терапии экулизумабом от дебюта ТМА. Поэтому следующим этапом работы явилась оценка эффективности комPLEMENT-блокирующей терапии в различные сроки её инициации от дебюта заболевания. На 1 неделе от развития аГУС терапию экулизумабом получили 34 пациента, на 2 неделе – 24, на 3-4 неделе – 38 и >4 недель – 80 детей. Наиболее выраженные тромбоцитопения, повышение ЛДГ и нарушения азотовыделительной функции почек было диагностировано у детей, получивших терапию на 1 неделе после дебюта аГУС ($p<0,001$). В группе пациентов со стартом терапии через >4 недель многие лабораторные показатели имели субнормальный уровень.

При сравнительном анализе клинических данных установлено, что анурия чаще развивалась у детей, получивших лечение на 1 неделе от дебюта аГУС ($p=0,065$). Частота развития АГ статистически не различалась в группах. Однако при позднем старте терапии экулизумабом (>4 недель) АГ развивалась у большего числа детей, составив 79,7% ($p=0,05$). Внепочечные проявления аГУС диагностировались более чем в 70% случаев в первых трех группах (79,4% vs 75,0% vs 71,1% vs 53,2%; $p=0,022$). Диализпотребное ОПП почек практически в 2 раза чаще развивалось у детей, получивших лечение экулизумабом в первые 2 недели от дебюта ТМА (52,9% и 62,5% vs 39,5% и 31,6%; $p=0,024$).

При оценке эффективности экулизумаба на 26 неделе лечения полный ответ по ТМА достигнут у всех детей, получивших патогенетическую терапию в первые 2 недели от манифестации ТМА. На 3-4 неделе инициации терапии – эффект достигнут в 84,2% случаев, а

на более поздних сроках (>4 недели) только в 46,8% наблюдений ($p<0,001$). При этом в группах отсроченного старта терапии (от ≥ 3 -х недель) нормализация тромбоцитов и ЛДГ практически достигнута у всех детей, но полный ответ по ТМА не достигнут в этих группах (84,2% и 46,8%, соответственно). У детей, получивших лечения на 3-4 неделе, в 86,4% случаев определялось 25% улучшение уровня креатинина, а в группе, где терапия инициирована после 4 недели заболевания – только лишь в 52,0% ($p<0,001$) (Рисунок 9).

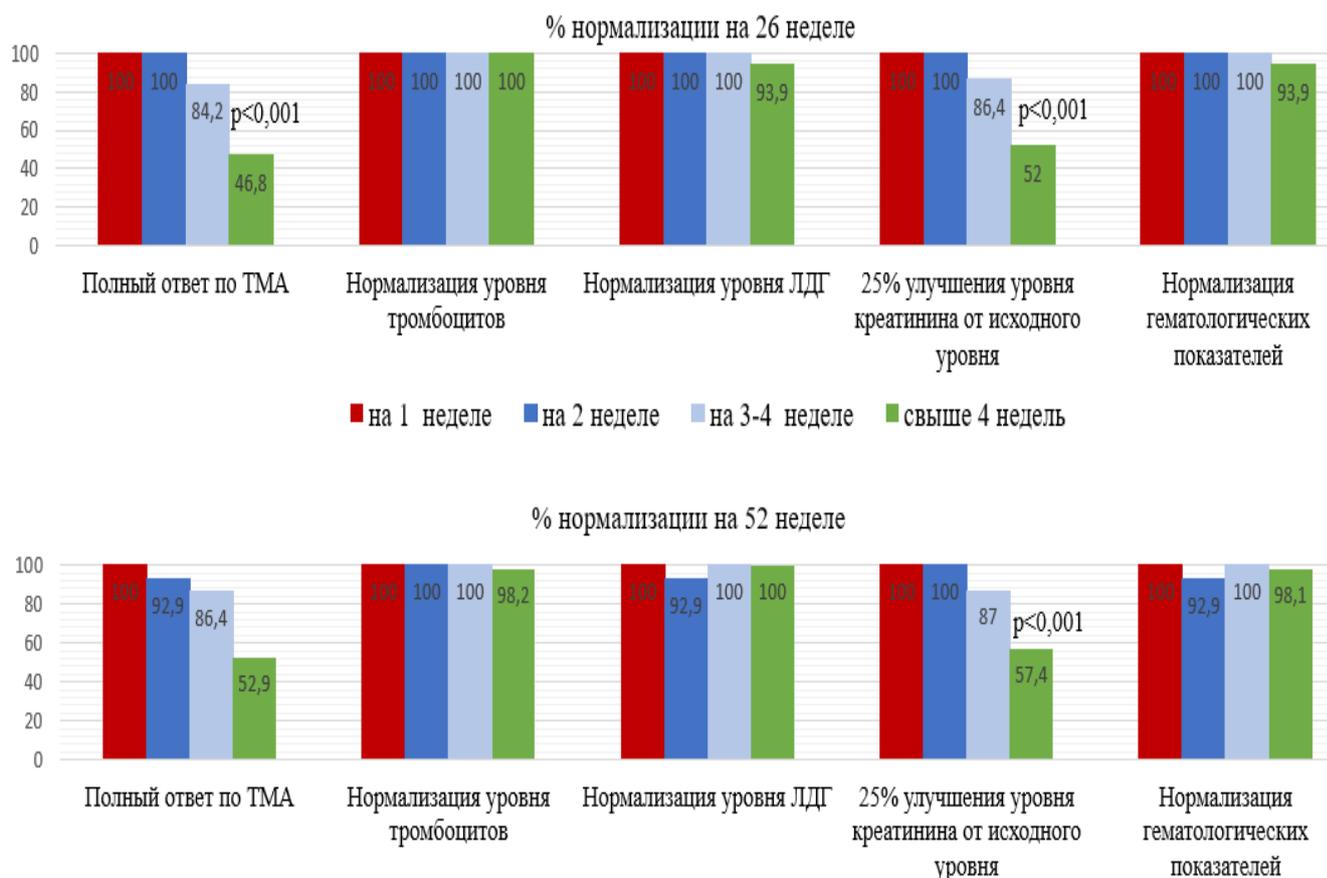


Рисунок 9 – Эффективность экулизумаба у детей с аГУС на 26 и 52 неделе лечения

На 52 неделе лечения полный ответ по ТМА сохранялся в группах детей со стартом лечения в ранние сроки от дебюта аГУС – первые 2 недели. У детей, получивших экулизумаб после 2 недели от начала заболевания, практически не отмечено динамики по достижению полного ответа в сравнении с 26 неделей лечения. Однако в группе детей с самым поздним стартом лечения число пациентов, достигших полного ответа, увеличилось с 46,8% до 52,9%.

Разработан алгоритм диагностики и лечения аГУС у детей (Рисунок 10).

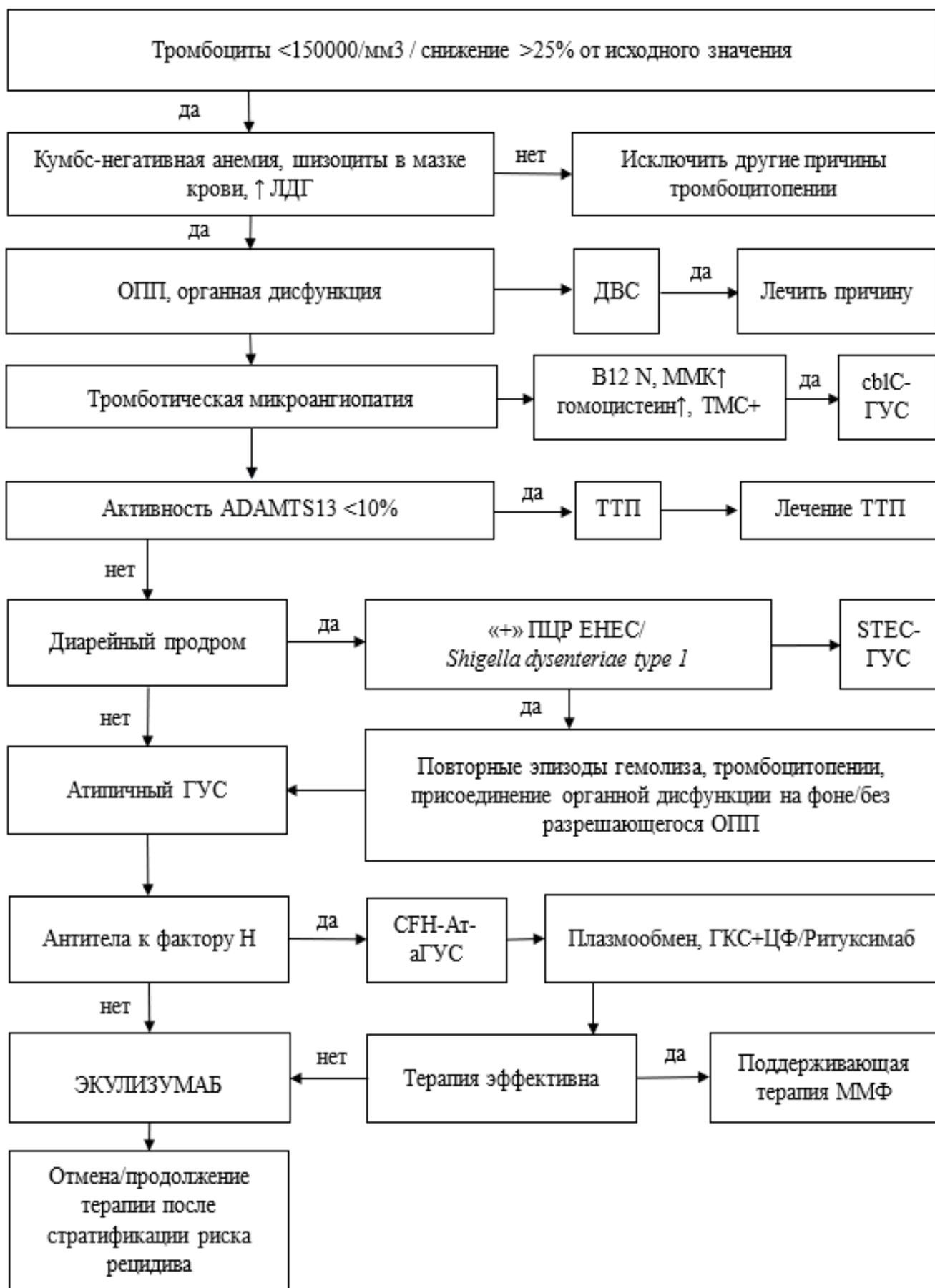


Рисунок 10 – Алгоритм диагностики и лечения аГУС

Таким образом, исход болезни определяется своевременной диагностикой и сроками инициации патогенетической терапии заболевания. Комплемент-блокирующая терапия в долгосрочном периоде может улучшить прогноз почечной выживаемости.

Прогноз исходов атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей

Своевременная диагностика аГУС, также как и сроки начала комплемент-блокирующей терапии напрямую определяют прогноз заболевания. Поэтому следующим этапом исследования явилась оценка прогноза исходов пациентов с аГУС. Длительность наблюдения за детьми с момента дебюта аГУС до даты последнего контакта составила Me 1464 сут. [832; 2327]. От дебюта заболевания до начала лечения экулизумабом зарегистрировано 82 рецидива у 43 пациентов.

При анализе общей выживаемости учитывалось наступление смерти от любой причины, в том числе не связанной с самим заболеванием и проводимой терапии. Из 211 пациентов, обследованных в остром периоде / рецидиве аГУС, через 1 год находилось под наблюдением 178 пациентов, ко 2 году – 153, к 3 году – 123, к 4 году – 102 и к 5 годам – 81 ребенок. К 1 году наблюдения летальный исход зарегистрирован в 16 случаях, ко 2-му – у 3 детей, через 4 года – еще 1 ребенок умер. К 3 году наблюдения и через 5 лет все пациенты были живы. Значения оценок Каплана-Мейера частоты выживаемости пациентов с аГУС со времени установленного диагноза в течение 5 лет наблюдения, независимо от вида терапии, составила $89,8\% \pm 2,2\%$, а летальность – $10,2\%$. Общая 5-летняя выживаемость пациентов от начала терапии экулизумабом ($n=187$) до его отмены соответствовала $90,8\% \pm 2,2\%$, летальность достигла $9,2\%$. Следует отметить, что все случаи летального исхода при аГУС зарегистрированы в первые 1,5 года от начала лечения экулизумабом. Так, из 187 пациентов в течение 1 недели острого периода умерло 3 детей, к 1-му году наблюдения – летальный исход развился в 10 случаях, через 1,5 года умерло еще 3 детей (Рисунок 11).

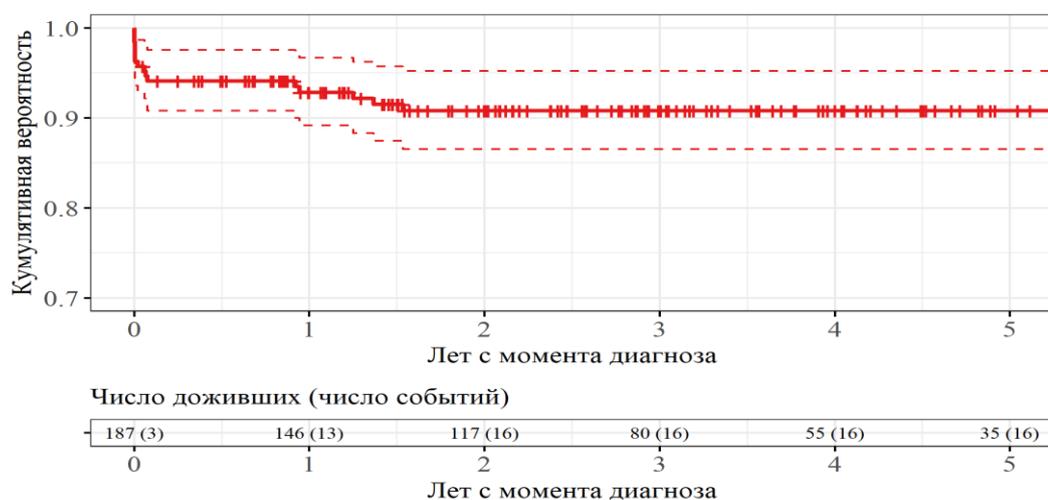


Рисунок 11 – Общая выживаемость детей с аГУС при терапии экулизумабом ($n=187$)

Среди всех выживших детей с аГУС (n=191), независимо от проведенного лечения (плазматерапия / экулизумаб) в 100 (52,4%) наблюдениях функция почек полностью восстановилась после острого эпизода аГУС, а в 91 (47,6%) случае развилась ХБП. Так, С1 диагностирована у 45 (49,4%) детей, С2 – у 22 (24,2%), С3 – в 11 (12,1%) случаях, С4 – 2 (2,2%) и С5 – у 11 (12,1%) детей. АГ в конечной точке исследования регистрировалась в 76 (39,8%), ГКМП развилась в 29 (15,2%) случаях, ДКМП – в 13 (6,8%). Последствия поражения ЦНС имели 15 (7,8%) пациентов, причем в 53,3% (n=8) наблюдений сформировалась эпилепсия. В исходе пурчероподобной ретинопатии и тяжелого поражения ЦНС острого периода впоследствии у 8 (4,2%) детей развилась ЧАЗН.

Анализ предикторов неблагоприятного прогноза проводился только среди пациентов, получивших экулизумаб (n=187). Кумулятивная инцидентность ХБП С1-С5 у пациентов, не имевших данное осложнение перед началом терапии экулизумабом (n=143) составила 38,5% (n=55) случаев: ХБП С1-С2 диагностирована в 31,5% (n=45) случаев, ХБП С3-С5 – в 7,0% (n=10). Все случаи развития ХБП (n=55) реализовались до 46 мес. Так, к 12 мес. наблюдения ХБП установлено было у 29 пациентов, к 24 мес. – еще у 13, к 36 мес. – еще у 9 и к 48 мес. – еще у 4 детей. То есть к 2 годам наблюдения в ¾ случаях (76,4%) была диагностирована ХБП. При этом развитие ХБП С3-С5 произошло в основном до 3,8-летнего периода наблюдения. Так, в первые 12 мес. ХБП С3-С5 диагностировано у 6 детей, к 24 мес. – еще у 1, к 36 мес. – еще у 1. Таким образом, в 90% случаях продвинутые стадии ХБП развиваются в первые 3 года от начала наблюдения (Рисунок 12).

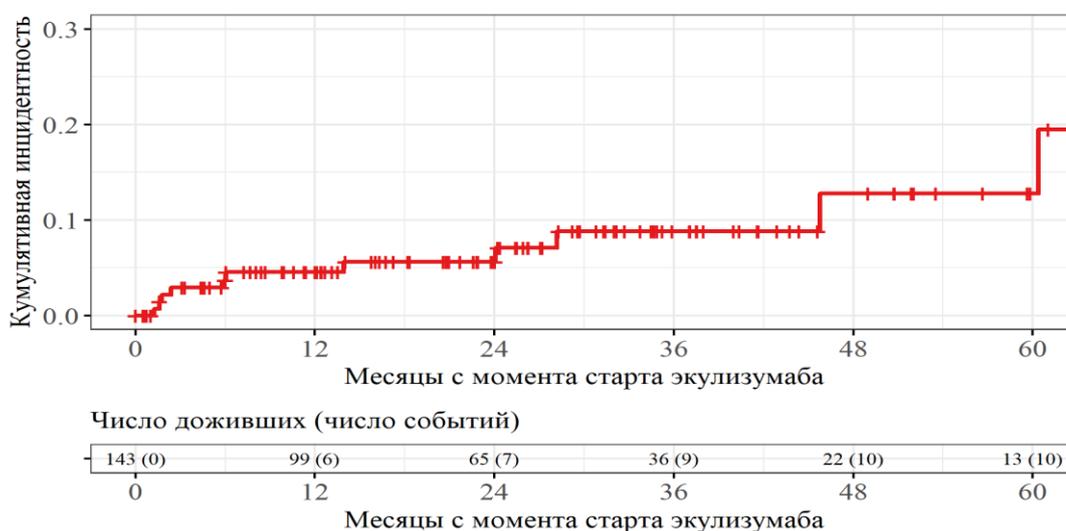


Рисунок 12 – Кумулятивная инцидентность ХБП С3-С5, развившаяся после начала терапии экулизумабом, у детей с аГУС (n=143)

Установлено, что среди факторов, прогностически связанных с развитием ХБП, несмотря на проводимую комлемент-блокирующую терапию, имеют значение: длительность азотемии ≥ 50 сут. (ОР 2,1 (95% ДИ 1,4-3,4), $p < 0,001$), продолжительность ЗПТ ≥ 10 сут. (ОР 2,6

(95% ДИ 1,4- 4,8), $p=0,002$), рецидивы аГУС до применения экулизумаба (ОР 2,0 (95% ДИ 1,2-3,6), $p=0,014$) и поздний срок (>4 недель) инициации комплемент-блокирующей терапии (ОР 1,6 (95% ДИ 1,04-2,6), $p=0,03$).

Исходы пациентов в конечной точке исследования также различались в зависимости от вариантов генотипов маркеров тромбофилии. Так, при комбинированном сочетании гетеро- и гомозиготных генотипов генов гемостаза в отличие от детей с гетерозиготным носительством, статистически значимо чаще диагностировалась АГ ($p=0,014$), требовалось проведение ЗПТ ($p=0,047$), и соответственно, чаще развивалось ХБП ($p=0,047$). Также в этой группе в 6,4 раза чаще имело место прогрессирование ХБП до С4-С5 (23,1% vs 3,6%). Установлено, что наличие различных генетических вариантов генов ферментов фолатного метаболизма не влияет на исходы пациентов с аГУС.

В 37,7% (61/162) случаев через 12 мес. от начала лечения экулизумабом у детей с аГУС развилась АГ. Факторами риска развития АГ явились: СФН-Ат-аГУС (ОР 1,8 (95% ДИ 1,2-2,5), $p=0,013$), наличие гипертензии в остром периоде (ОР 3,8 (95% ДИ 1,8-8,9), $p<0,001$), при длительности анурии >7 сут. (ОР 3,1 (95% ДИ 1,2-9,2), $p=0,035$) и тромбоцитопении >14 сут. (ОР 1,8 (95% ДИ 1,05-3,3), $p=0,049$), при развитии диализзависимого ОПП (ОР 2,1 (95% ДИ 1,3-3,7), $p=0,005$) с длительностью ЗПТ ≥ 10 сут. (ОР 2,0 (95% ДИ 1,2-3,5), $p=0,01$), поражении сердца в остром периоде (ОР 1,7 (95% ДИ 1,1-2,8), $p=0,021$), рецидивах до использования экулизумаба (ОР 2,3 (95% ДИ 1,6-3,3), $p<0,001$) и при отсроченном (>4 недель) применении комплемент-блокирующей терапии (ОР 3,7 (95% ДИ 2,3-6,0), $p<0,001$).

При анализе факторов, ассоциированных с развитием ГКМП в конечной точке исследования ($n=168$) продемонстрирована статистически значимая ассоциация с СФН-Ат-аГУС (ОР 2,5 (95% ДИ 1,1-5,7), $p=0,027$), азотемией ≥ 50 сут. (ОР 2,5 (95% ДИ 1,1-5,7), $p=0,032$), тяжелой АГ (ОР 9,8 (95% ДИ 1,3-75), $p=0,023$), поражением сердца в остром периоде (ОР 5,8 (95% ДИ 1,7-20), $p=0,001$), нарушением диастолической функции левого желудочка в остром периоде (ОР 4 (95% ДИ 1,4-11), $p=0,004$), гипертрофией межжелудочковой перегородки в остром периоде (ОР 3,4 (95% ДИ 1-12), $p=0,039$), гипертрофией и дилатацией левого желудочка в остром периоде (ОР 6 (95% ДИ 2,7-14), $p<0,001$ и ОР 3,1 (95% ДИ 1,4-7,2), $p=0,004$), расширением левого предсердия и восходящей части аорты (ОР 4,5 (95% ДИ 1,5-13), $p=0,004$ и ОР 5,2 (95% ДИ 2,0-13,5), $p<0,001$), отсроченным (>4 недель) назначением экулизумаба (ОР 4 (95% ДИ 1,4-12), $p=0,007$).

Факторы, ассоциированные с развитием ДКМП в конечной точке исследования, проанализированы у 169 пациентов. Данное состояние ассоциируется у детей с аГУС с азотемией ≥ 50 сут. (ОР 8,9 (95% ДИ 1,9-11), $p<0,001$), тяжелой АГ (ОР 8,3 (95% ДИ 1,8-38), $p=0,001$), нарушением ДФЛЖ в остром периоде (ОР 4,9 (95% ДИ 1,4 -17), $p=0,005$), дилатацией левого желудочка (ОР 10,7 (95% ДИ 2,3-50), $p<0,001$), расширением восходящей части аорты (ОР 7,8 (95% ДИ 2,4-26), $p<0,001$), рецидивами аГУС (ОР 5,7 (95% ДИ 1,7-19), $p=0,002$), поздним стартом лечения экулизумабом (ОР 5,4 (95% ДИ 1,2 - 25), $p=0,015$).

Анализ безрецидивной выживаемости пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом после отмены экулизумаба

Нами проведен анализ безрецидивной выживаемости детей после отмены лечения экулизумабом (n=55). Длительность наблюдения от начала терапии экулизумабом до ее отмены составила Me 739 сут. [393; 1098] (min 49 сут., max 2072 сут.). У 14 детей этой группы в анамнезе отмечалось развитие 33 рецидивов до терапии экулизумабом. Продолжительность лечения перед его отменой составила Me 24,3 мес. [12,9; 36,1] (min 49 сут., max 68,2 мес.). В 16 (29,1%) наблюдениях заболевание имело генетически детерминированную природу: в 14 случаях выявлены мутации *CFH* (n=2), *CFI* (n=3), *C3* (n=2), *MCP* (n=1), *THBD* (n=2), *CFHR2* (n=1), *CFHR5* (n=3). В 2 наблюдениях определялись генетические варианты, не связанные с системой комплемента: *DGKE* (n=1), *ADAMTS13* (n=1). У 3 детей выявлялась делеция *CFHR1/CFHR3* (гомозиготная – 2, гетерозиготная – 1). Перед отменой экулизумаба в 32,7% (n=18) случаев диагностирована ХБП С1, в 10,9% – ХБП С2, в 9,1% – ХБП С3 и в 5,4% – ХБП С5. После отмены экулизумаба рецидив аГУС развился в 16,4% (9/55) случаях. Все рецидивы реализовались в первые 9 мес. после отмены терапии, причем у половины детей – в первые 3 мес. (Me 89 сут. [61; 159]) (min 3 сут., max 261 сут.). Однолетняя безрецидивная выживаемость составила 82,1% ± 5,4%, которая не изменялась на оставшемся сроке наблюдения.

Установлено, что риск возникновения рецидива аГУС в 4,4 раза повышается у детей с дебютом аГУС после 1 года (ОР 4,4 (95% ДИ 1,2-16,4), p=0,016), в 3,9 раз при наличии тяжелой АГ в остром периоде (ОР 3,9 (95% ДИ 0,97-15,6), p=0,039), в 6,7 раз при имеющейся ХБП до инициации терапии экулизумабом (ОР 6,7 (95% ДИ 1,8-25,3), p=0,001), в 6,9 раз – при рецидивах аГУС до начала патогенетической терапии (ОР 6,9 (95% ДИ 1,8-25,8), p=0,001) и в 4,2 раза – при отсроченном (>4 недель) лечении экулизумабом (ОР 4,2 (95% ДИ 1,04-16,7), p=0,029) (Рисунки 13-17).

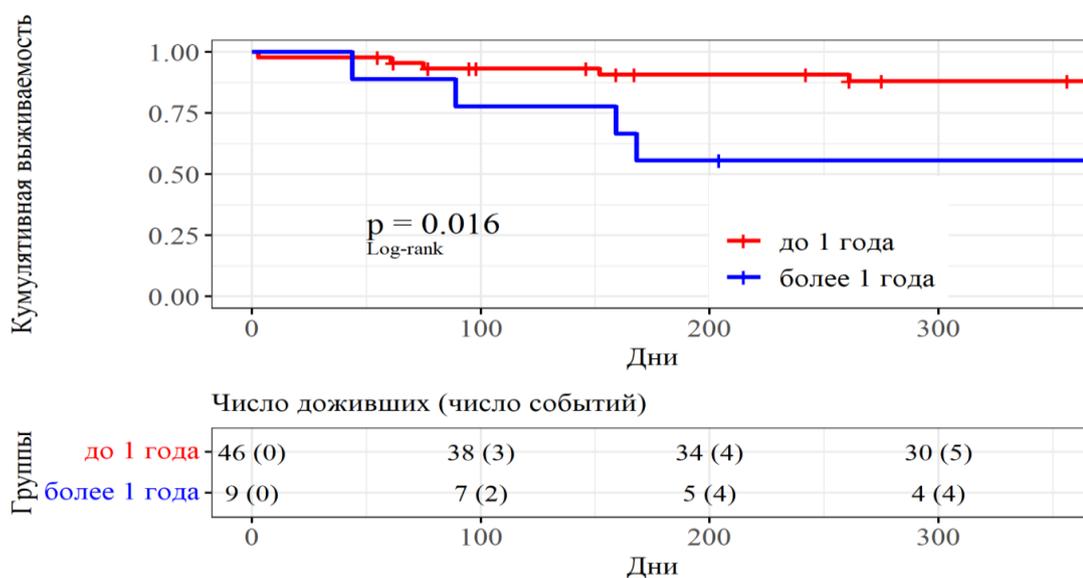


Рисунок 13 – Безрецидивная выживаемость после отмены экулизумаба в зависимости от возраста дебюта аГУС у детей (n=55)

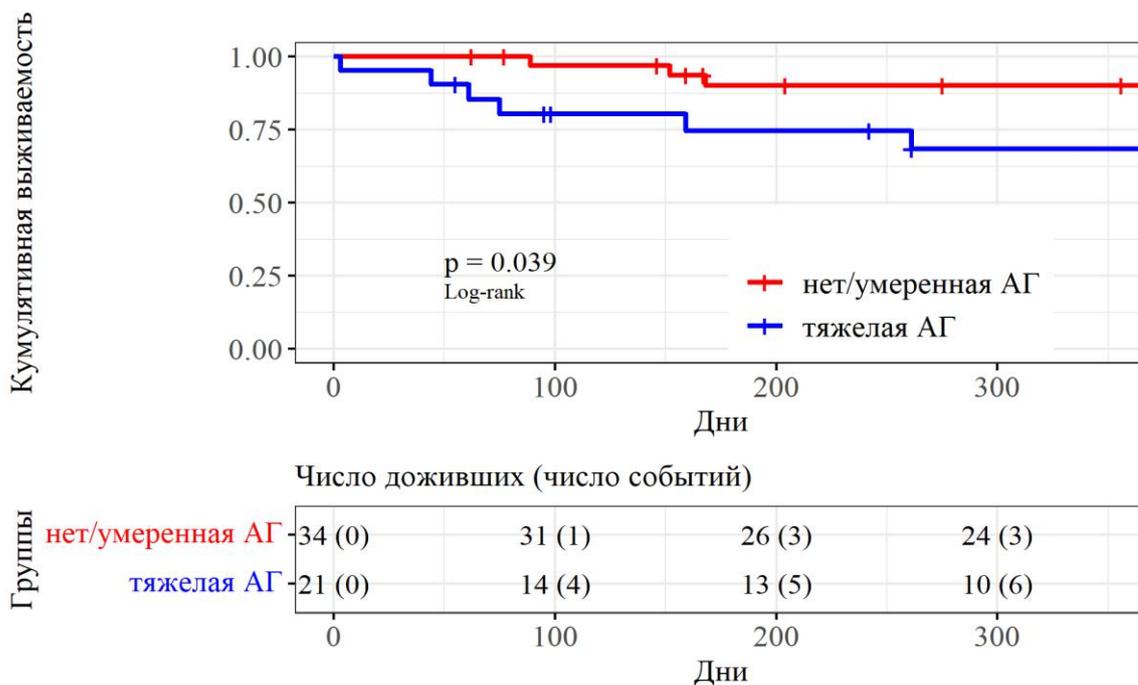


Рисунок 14 – Безрецидивная выживаемость после отмены экулизумаба в зависимости от тяжести артериальной гипертензии при аГУС у детей (n=55)

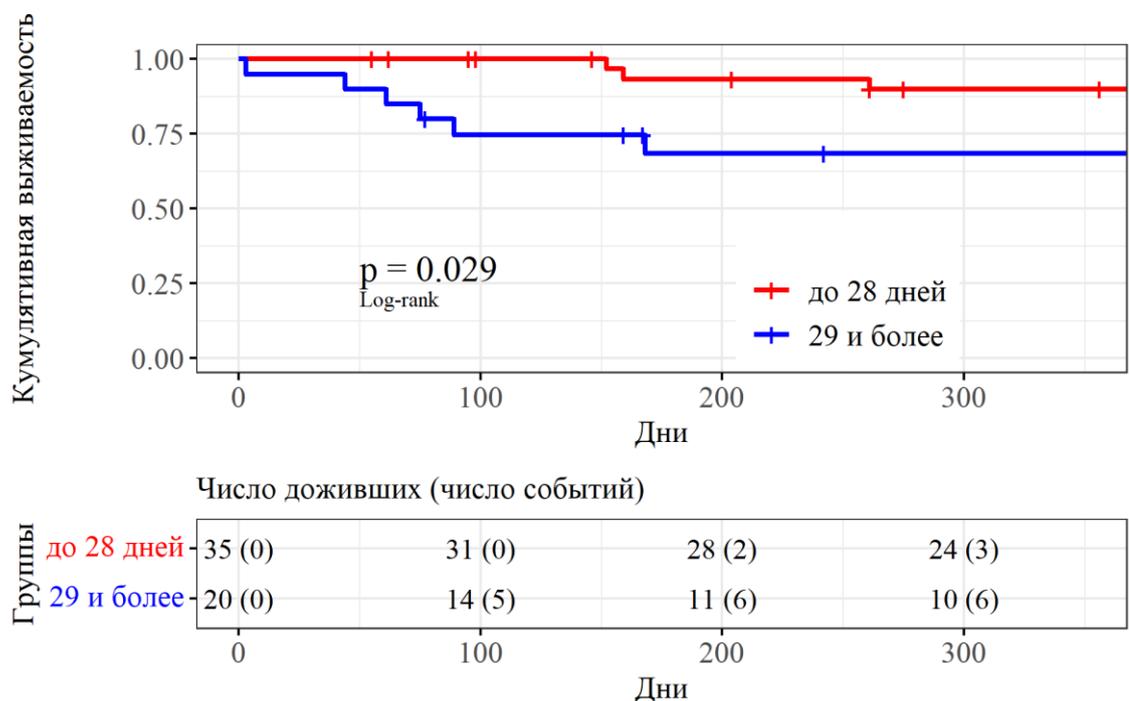


Рисунок 15 – Безрецидивная выживаемость после отмены экулизумаба в зависимости от сроков инициации комплемент-блокирующей терапии при аГУС у детей (n=55)

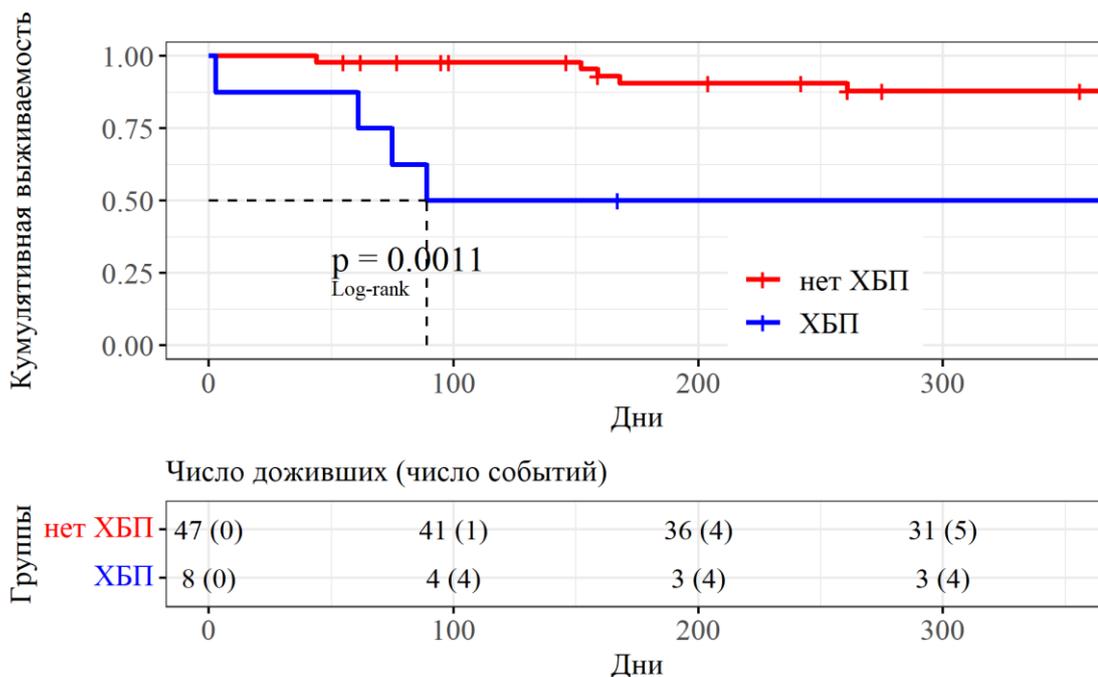


Рисунок 16 – Безрецидивная выживаемость после отмены экулизумаба в зависимости от наличия ХБП при аГУС у детей (n=55)

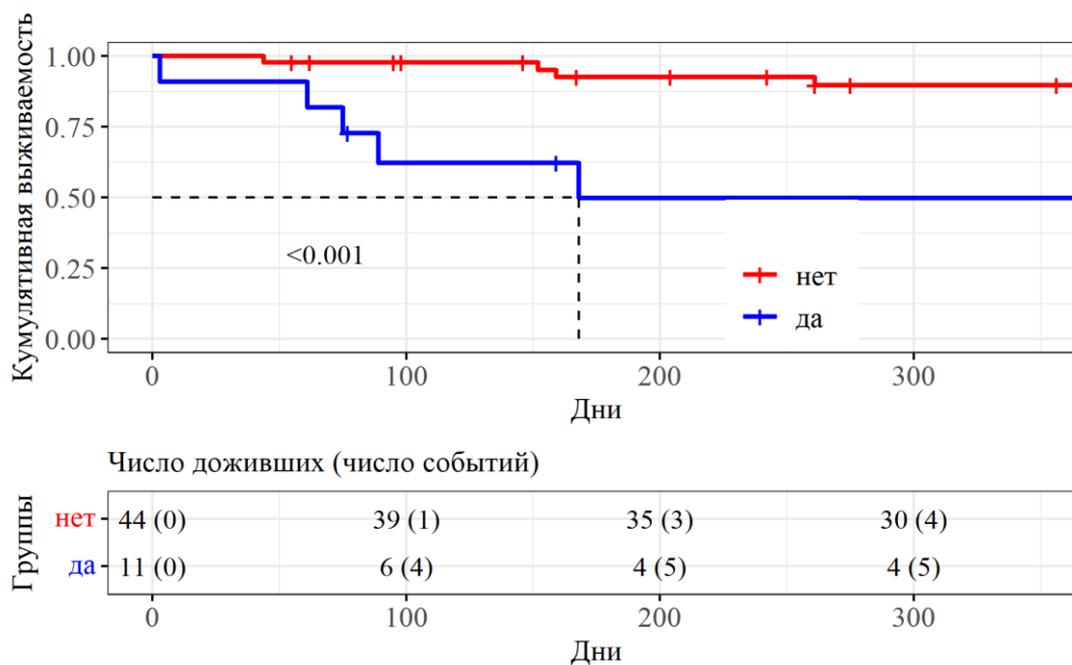


Рисунок 17 – Безрецидивная выживаемость после отмены экулизумаба в зависимости от наличия рецидивов в анамнезе при аГУС у детей (n=55)

Рецидивы в группе детей с реализацией аГУС после 1 года жизни развились в первые 6 мес. после отмены экулизумаба, при тяжелом течении АГ – в первые 9 мес., у половины детей с ХБП и рецидивами в анамнезе – в первые 3 и 6 мес., соответственно, а при отсроченным применении экулизумаба все события произошли в первые 6 мес.

Таким образом, аГУС – тяжелое заболевание с управляемым прогнозом при своевременной диагностике и раннем старте комплемент-блокирующей терапии. Применение экулизумаба обосновано сразу после постановки диагноза аГУС с целью восстановления функции утраченных органов, в первую очередь почек, и предупреждения дальнейшего прогрессирования ТМА. В результате проведенного исследования выявлены особенности течения аГУС, определены факторы риска неблагоприятного прогноза и развития рецидивов после отмены комплемент-блокирующей терапии. Результаты исследования демонстрируют, что лечение экулизумабом приводит к быстрому регрессу симптомов аГУС, причем позитивный эффект лечения продолжается и в более отдаленные сроки терапии. Выявление ранних предикторов неблагоприятного исхода ГУС позволят формировать группы риска, требующие более тщательного и длительного наблюдения после острого периода заболевания и отмены экулизумаба. После прекращения терапии экулизумабом необходимо регулярно проводить лабораторный мониторинг признаков ТМА, чтобы своевременно диагностировать рецидив ТМА и возобновить лечение. Длительность терапии экулизумабом должна определяться возрастом дебюта аГУС, особенностями клинического течения, наличием рецидивов в анамнезе, генетическим профилем пациента.

ВЫВОДЫ

1. Триггерами аГУС у детей в 81,5% случаев являлись комплемент-активирующие факторы: бактериальные ОКИ 52,9%, ОРВИ 19,2%, вирусные диареи 10,5%, вакцинация 7,6%. При аГУС у детей частота экстраренальных проявлений составила 85,8%, с поражением >2 систем (75,5%): органов ЖКТ 61,6%, сердечно-сосудистой системы 57,3%, ЦНС 52,6%, легких 27,0%, глаз 20,4%, кожи 0,9%.

2. Спорадическая форма аГУС у детей диагностировалась в 76,8%, семейная в 2,8%, приобретенная форма в 20,4%, случаев.

3. Возраст дебюта при спорадической/семейной форме был статистически значимо меньше, чем при приобретенной форме у детей с аГУС (Me 37 [16; 70] мес. vs Me 84 [57; 112] мес.; $p < 0,001$). Течение острого периода было одинаково тяжелым независимо от его формы и выявленных триггеров. У детей с приобретенной формой аГУС чаще развивалась более тяжелая анемия ($p = 0,006$), гипербилирубинемия ($p = 0,018$) и тромбоцитопения ≥ 14 сут. ($p = 0,008$).

4. В 53,4% случаев у детей со спорадической/семейной формой аГУС обнаруживались генетические варианты разной клинической значимости (гомозиготные 7,1%, гетерозиготные 92,9%): *CFH* (17,1%), *C3* (12,9%), *CD46* (12,9%), *CFI* (7,1%), *THBD* (5,7%), *CFHR5* (5,7%), *ADAMTS13* (5,7%), *INF2* (2,9%), *DGKE* (2,9%) и комбинированные мутации (22,9%). Доля патогенных мутаций составила 8,6%, вероятно патогенных 42,8% и с неясным клиническим значением 46,8%. В 87,8% случаев у детей с приобретенной формой аГУС определялась делеция *CFHR1/CFHR3* (гомозиготные 77,8%, гетерозиготные 22,2%).

5. Для всех детей с аГУС, независимо от его формы, значимости выявленных генетических вариантов или их отсутствии, характерно сопоставимое по тяжести течение

острого периода с развитием полиорганной дисфункции ($p > 0,05$). Рецидивирующий характер аГУС до проведения комплемент-блокирующей терапии статистически значимо чаще встречался среди детей с мутациями генов комплемента и делециями *CFHR1/CFHR3* (44,4%) по сравнению с пациентами, не имеющими мутаций (31,4% и 44,4% vs 13,1%; $p = 0,031$, $p = 0,004$).

6. Мультигенная форма тромбофилии диагностировалась в 98,1% случаев аГУС, с заменой в 4-6 генах в 72,2% наблюдений; в сравнении с популяционными данными статистически значимо чаще обнаруживались гетерозиготные варианты G(-455)A гена *FGB* ($p = 0,022$), G1691A гена фактора V (*F Leiden*) ($p = 0,035$), A66G гена *MTRR* ($p = 0,005$) и гомозиготный вариант C176T гена *ITGB3* ($p = 0,003$).

7. При гомо- и гетерозиготном носительстве генов гемостаза статистически значимо чаще отмечались длительная тромбоцитопения ($p = 0,019$), артериальная гипертензия ($p = 0,012$), снижение диуреза ($p = 0,031$), азотемия ($p < 0,001$), диализзависимое повреждение почек ($p = 0,037$) и развитие ХБП ($p = 0,047$). При выявлении ≥ 3 протромбогенных генотипов генов гемостаза статистически значимо увеличивалась длительность анурии ($p = 0,019$) и ЗПТ ($p < 0,001$), а при 4-6 аллельных нарушениях статистически значимо чаще был снижен диурез ($p = 0,006$), длиннее период анурии ($p = 0,041$) и азотемии ($p = 0,001$).

8. Гематологическая нормализация и улучшение функции почек при аГУС напрямую зависела от сроков инициации комплемент-блокирующей терапии. Полный ответ по тромботической микроангиопатии (нормализация уровня тромбоцитов, лактатдегидрогеназы, снижение креатинина на $\geq 25\%$ от исходного уровня) на 26 и 52 неделе терапии экулизумабом достигнут у детей, начавших лечение в первые 2 недели аГУС – в 100%, на 3-4 неделе – в 84,2% и 86,4% случаев, после 4 недели – в 46,8% и 52,9%, соответственно ($p < 0,001$). Общая 5-летняя выживаемость детей с аГУС, получавших лечение экулизумабом, соответствовала $90,8\% \pm 2,2\%$, кумулятивная инцидентность ХБП С1-С2 составила 31,5% случаев, ХБП С3-С5 – 7,0%. Ответ на патогенетическую терапию и прогноз аГУС не зависел от генетического профиля пациентов.

9. Предикторами развития ХБП являлись: длительность ЗПТ ≥ 10 суток (ОР 2,6; 95% ДИ 1,4-4,8) и азотемии ≥ 50 сут. (ОР 2,1; 95% ДИ 1,4-3,4), рецидивирующий характер течения аГУС (ОР 2; 95% ДИ 1,2-3,6), начало терапии экулизумабом позже 4 недели от дебюта (ОР 1,6; 95% ДИ 1,04-2,6).

10. Предикторами развития гипертрофической кардиомиопатии являлись: тяжелая (ОР 9,8; 95% ДИ 1,3-75) и умеренная артериальная гипертензия (ОР 5,8; 95% ДИ 0,7-46), поражение сердца в остром периоде аГУС (ОР 5,8; 95% ДИ 1,7-20), поздний срок начала лечения экулизумабом – после 4 недели (ОР 4; 95% ДИ 1,4-12), приобретенная форма аГУС (ОР 2,5; 95% ДИ 1,1-5,7) и азотемия > 50 сут. (ОР 2,5; 95% ДИ 1,1-5,7).

11. Предикторами развития дилатационной кардиомиопатии являлись: дилатация левого желудочка в остром периоде (ОР 10,7; 95% ДИ 2,3-50), азотемия ≥ 50 сут. (ОР 8,9; 95% ДИ 1,9-41), тяжелая артериальная гипертензия (ОР 8,3; 95% ДИ 1,8-38), расширение восходящей части аорты (ОР 7,8; 95% ДИ 2,4-26), рецидивы аГУС до лечения экулизумабом (ОР 5,7; 95% ДИ 1,7-19), отсроченное (> 4 недель) проведение комплемент-блокирующей

терапии (ОР 5,4; 95% ДИ 1,2-25), нарушение диастолической функции левого желудочка в остром периоде (ОР 4,9; 95% ДИ 1,4-17).

12. Рецидив аГУС после отмены комплемент-блокирующей терапии развился в 16,4% наблюдений в течение первых 9 мес., однолетняя безрецидивная выживаемость детей с аГУС составила 82,1%±5,4%.

13. Факторами риска рецидива аГУС после отмены комплемент-блокирующей терапии явились: рецидивирующее течение болезни (ОР 6,9; 95% ДИ 1,8-25,8) и наличие ХБП до терапии экулизумабом (ОР 6,7; 95% ДИ 1,8-25,3), возраст детей >12 мес. на момент развития аГУС (ОР 4,4; 95% ДИ 1,2-16,4), тяжелое течение артериальной гипертензии в остром периоде (ОР 3,9; 95% ДИ 0,97-15,6) и отсроченное применение экулизумаба позже 4 недели от дебюта (ОР 4,2; 95% ДИ 1,04-16,7),

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Критериями, подтверждающими аГУС, являются: случаи заболевания в семье и рецидивы ТМА, развитие ТМА при наличии триггера (ОРВИ, вакцинация, травма, хирургическое вмешательство) или без триггера, повторные эпизоды гемолиза и потребления тромбоцитов в острый период болезни, появление экстраренальных симптомов при разрешающейся ТМА, обнаружение патогенных мутаций генов комплемента и купирование симптомов болезни на фоне комплемент-блокирующей терапии.

2. Всем детям с аГУС показано проведение молекулярно-генетического обследования по панели аГУС для определения длительности комплемент-блокирующей терапии.

3. Для диагностики генетически обусловленной тромбофилии, определяющей тяжесть течения заболевания и служащей фактором риска развития ХБП у детей с аГУС необходимо исследование генов гемостаза.

4. Детям с мультигенной тромбофилией при аГУС, после трансплантации почки требуется проведение первичной тромбопрофилактики в раннем посттрансплантационном периоде из-за высокого тромбогенного риска.

5. Показаниями к проведению нефробиопсии детям с аГУС являются: сочетание массивной протеинурии с анемией и тромбоцитопенией, развитие анемии или тромбоцитопении с острым повреждением почек, сохраняющееся снижение функции почек при купировании гематологических проявлений аГУС, неэффективность комплемент-блокирующей терапии.

6. Лечение экулизумабом при диарейном продроме бактериальной этиологии / STEC-инфекции следует проводить при повторных эпизодах гемолиза и потребления тромбоцитов, присоединении экстраренальных проявлений на фоне или в период разрешающейся ТМА.

7. Комплемент-блокирующая терапия показана при приобретенной форме аГУС при противопоказаниях к иммуносупрессивной терапии, невозможности проведения плазмотерапии или при отсутствии её эффекта, при ассоциации антител к фактору H с другими мутациями

генов комплемента и при тяжелом течении заболевания с жизнеугрожающими внепочечными проявлениями.

8. При принятии решения об отмене комплемент-блокирующей терапии необходимо учитывать возраст дебюта аГУС, генетический профиль пациента, особенности течения острого периода болезни и наличие рецидивов в анамнезе.

9. При прекращении комплемент-блокирующей терапии необходимо проведение мониторинга маркероцитотромботической микроангиопатии и возобновление лечения при ранних признаках рецидива не позднее 48 часов.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Эмирова, Х.М.** Метилмалоновая ацидемия – редкая причина гемолитико-уремического синдрома у детей / А.В. Попа, Т.Ю. Абасеева, Х.М. Эмирова [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 147–150.

2. **Эмирова, Х.М.** Наследственная тромбофилия как фактор риска тяжелого течения гемолитико-уремического синдрома у детей / Х.М. Эмирова, А.В. Попа, Козловская Н.Л. [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2014. – Т. 93, № 2. – С. 11–19.

3. **Эмирова, Х.М.** Поражение ЦНС у больных с шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (СТЕС-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (обзор литературы) / И.Ю. Шпикалова, Т.Е. Панкратенко, Х.М. Эмирова [и др.] // **Нефрология и диализ.** – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 328–338.

4. **Эмирова, Х.М.** Терминальная почечная недостаточность и панкреонекроз у ребенка с атипичным гемолитико-уремическим синдромом / Х.М. Эмирова, А.Л. Музуров, О.Н. Авдеева [и др.] // **Практическая медицина.** – 2014. – №9 (85). – С 167–171.

5. **Эмирова, Х.М.** Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин-продуцирующей *Escherichia coli* / Х.М. Эмирова, Е.М. Толстова, М.Ю. Каган [и др.] // **Нефрология.** – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 18–32.

6. **Эмирова, Х.М.** Клиническая и генетическая характеристика российских детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом / А.Н. Цыгин, А.М. Мазо, П.В. Ананьин, Т.В. Вашурина, А.А. Пушкин, И.С. Жанин, Д.В. Зверев, Х.М. Эмирова [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 65–73.

7. **Эмирова, Х.М.** Сравнительная оценка тяжести течения типичного и атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей в зависимости от уровня активности ADAMTS13 / О.М. Орлова, Х.М. Эмирова, П.В. Авдонин // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 244–248.

8. **Эмирова, Х.М.** Комплементингибирующая терапия атипичного гемолитико-уремического синдрома у пациентки с мутацией гена, кодирующего фактор Н / И.Н. Лупан, А.Ю. Пищальников, Х.М. Эмирова [и др.] // **Педиатрическая фармакология.** – 2018. – Т. 15, № 6. – С. 470–478.

9. **Эмирова, Х.М.** Успешный опыт шестилетней терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка экулизумабом / Х.М. Эмирова, Е.М. Толстова, А.Л. Музуров [и др.] // **Нефрология и диализ.** – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 250–260.
10. **Эмирова, Х.М.** Семейный атипичный гемолитико-уремический синдром: история одной семьи / Т.П. Макарова, Х.М. Эмирова, Ю.С. Мельникова [и др.] // **Нефрология и диализ.** – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 370–377.
11. **Эмирова, Х.М.** Опыт применения элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме / Х.М. Эмирова, О.М. Орлова, А.Л. Музуров [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2019. – Т. 98, № 5. – С. 225–229.
12. **Эмирова, Х.М.** Система «ADAMTS13 – фактор фон Виллебранда – тромбоциты» при атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей / Х.М. Эмирова, О.М. Орлова, Е.М. Чичуга [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** (педиатрия) – 2021. – Т. 100, № 4. – С. 12–19.
13. **Эмирова, Х.М.** Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом / Х.М. Эмирова, Т.Ю. Абасеева, А.А. Баранов [и др.] // **Педиатрическая фармакология.** – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 127–152.
14. **Эмирова, Х.М.** Комплексный подход к диагностике и тактика лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с мутацией в гене CFH: клиническое наблюдение / Х.М. Эмирова, И.Н. Лупан, А.Ю. Пищальников [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2022. – Т. 101, № 6. – С. 168–177.
15. **Эмирова, Х.М.** Клинические особенности течения и исходы атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с антителами к фактору H / Х.М. Эмирова, Т.Е. Панкратенко, В.К. Вахитов [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2024. – Т. 103, № 1. – С. 123–137.
16. **Эмирова, Х.М.** Влияние генетической тромбофилии на тяжесть течения гемолитико-уремического синдрома у детей / А.В. Попа, Х.М. Эмирова, Н.Л. Козловская [и др.] // **Клиническая нефрология.** – 2015. – № 2–3, С. 33–40.
17. **Эмирова, Х.М.** «Аутоиммунный» атипичный гемолитико-уремический синдром у ребенка – носителя множественных полиморфизмов генов гемостаза (клиническое наблюдение) / О.В. Семешина, В.Н. Лучанинова, Н.Л. Козловская, Н.В. Горелик, Е.А. Мельникова, Т.П. Манкевич, В.Н. Степанюк, А.А. Гривачевская, Х.М. Эмирова [и др.] // **Клиническая нефрология.** – 2015. – № 4. – С. 62–69.
18. **Эмирова, Х.М.** Причины и течение хронической болезни почек у детей дошкольного возраста / Т.Ю. Абасеева, Т.Е. Панкратенко, А.А. Буров, Х.М. Эмирова [и др.] // **Альманах клинической медицины.** – 2015. – № 42. – С. 58–65.
19. **Emirova, Kh.** Recovery of renal function after long-term dialysis and resolution of cardiomyopathy in a patient with aHUS receiving eculizumab / Kh. Emirova, E. Volokhina, E. Tolstova, B. van den Heuvel // **BMJ Case Report.** – 2016.

20. **Эмирова, Х.М.** Атипичный гемолитико-уремический синдром в педиатрической практике / В.Х. Алтынова, Х.М. Эмирова, Н.Б. Нигматуллина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 83–89.

21. **Эмирова, Х.М.** Результаты лечения детей с острым почечным повреждением / А.Л. Музуров, Т.Ю. Абасеева, Г.А. Генералова, Х.М. Эмирова [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2017. - Т. VII, №2. - С. 39-44

22. **Эмирова, Х.М.** Течение и исходы лечения пациентов с типичным гемолитико-уремическим синдромом / А.Л.Музуров, Х.М. Эмирова, Т.Е. Панкратенко // Российские биомедицинские исследования. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 81–90.

23. **Эмирова, Х.М.** Система комплемента как общее звено в патогенезе гемолитико-уремического синдрома / М.С. Блинова, Г.А. Генералова, Х.М. Эмирова [и др.] // Биологические мембраны. – 2023. – Т. 40, № 4. – С. 235–258.

24. **Emirova, Kh.M.** A moderate decrease in ADAMTS13 Activity Correlates with the Severity of STEC-HUS / Kh.M. Emirova, O.M. Orlova, E.M. Chichuga [et al.] // Biomolecules. – 2023. – N13 (11) – 1671 – P. 1–11.

25. **Emirova, Kh.M.** The role of the complement system in the pathogenesis of infectious forms of hemolytic-uremic syndrome / P.P Avdonin, M.S. Blinova, G.A. Generalova, Kh.M. Emirova [et al.] // Biomolecules. – 2024. – N14 (39) – P. 1–36.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ГКС - глюкокортикостероиды

ГУС – гемолитико-уремический синдром

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДНК - дезоксирибонуклеаза

ДИ – доверительный интервал

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ЗПТ – заместительная почечная терапия

КАС – комплемент-активирующие состояние

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МАК – мембраноатакующий комплекс

Ме – медиана

ММК – метилмалоновая кислота

ММФ – микофенолата мофетил

ОПП – острое повреждение почек

ОР – относительный риск

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

СЗП – свежезамороженная плазма

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ССС – сердечно-сосудистая система

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТМС – тандемная масс-спектрометрия

ТТП – тромботическая
 тромбоцитопеническая пурпура
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХБП С1-С5 – хроническая болезнь почек
 стадии 1-5
 ЦНС – центральная нервная система
 ЦФ – циклофосфамид
 ЧАЗН – частичная атрофия зрительного
 нерва
 ADAMTS13 – A Disintegrin And
 Metalloprotease With ThromboSpondin 13
 cblC-ГУС – гемолитико-уремический
 синдром, опосредованный дефектным
 метаболизмом кобаламина С
 С3 – фактор С3 (англ. – factor C3)
 СFB – фактор В (англ. – factor В)
 СFH-Ат-аГУС – атипичный гемолитико-
 уремический синдром, ассоциированный с
 антителами к фактору Н
 СFH – фактор Н (англ. – factor Н)
 СFHR3, 5 – факторы HR3, HR5 (англ. –
 factor HR3, HR5)
 СFI – фактор I (англ. – factor I)
 DGKE – диацилглицеролкиназа ε
 FRET - fluorescence resonance energy transfer
 ЕHEC – энтерогеморрагические штаммы
Escherichia coli
 F2 – фактор II (протромбин)
 FGB – фактор I (фибриноген)
 FVL – фактор V, мутация Leiden
 INF 2 – инвертированный формин 2
 ITGA2 – гликопротеин Ia
 ITGB3 – гликопротеин IIIa
 MCP/CD46 – мембранный кофакторный
 протеин
 MTHFR – метилентетрагидрофолат-
 редуктаза
 MTR – метионин синтаза
 MTRR – метионин синтаза-редуктаза
 NGS – секвенирование нового поколения
 (англ. – next generation sequencing)
 PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена
 типа I
 PTG – фактор II (протромбин)
 STEC-ГУС – гемолитико-уремический
 синдром, ассоциированный с шига-токсин
 продуцирующей *Escherichia coli*
 TNBD – тромбомодулин