

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕМЕНТ-БЛОКИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ АТИПИЧНОМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ**

**Эмирова Х.М., Орлова О.М., Абасеева Т.Ю., Музуров А.Л., Панкратенко  
Т.Е., Генералова Г.А., Мстиславская С.А., Широнова Н.В.**

*ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, 2ГБУЗ ДГКБ св. Владимира  
ДЗМ, 3ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, 4ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М. Ф. Владимирского МЗ РФ*

### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

Атипичный ГУС – орфанное заболевание с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит хроническая неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента наследственной (мутации генов, кодирующие белки комплемента) или приобретённой природы (антитела к фактору H), ведущая к развитию системной комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА) с генерализованным тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла. Терапевтический подход к аГУС был радикально усовершенствован с открытием и внедрением в клиническую практику экулизумаба – гуманизированного моноклонального антитела к C5-фракции комплемента.

### **ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ**

Оценить эффективность экулизумаба при аГУС у детей.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

С 2012 по 2022 год обследовано 187 пациентов (средний возраст  $4,25 \pm 2,94$  лет) с аГУС: мальчиков 90 (48,1%), девочек 97 (51,9%). Комплемент-блокирующая терапия проведена всем пациентам, участвующим в исследовании: в первые 2 недели от дебюта аГУС лечение экулизумабом проведено в 33,7% случаев, после 2 недель – у 66,3% детей. При оценке эффективности под нормализацией гематологических показателей подразумевалась нормализация уровня тромбоцитов ( $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ  $\leq$  верхней границы нормы). Полный ответ по ТМА определялся по следующим критериям: нормализация тромбоцитов, ЛДГ снижение креатинина на  $\geq 25\%$  от исходного уровня. Эффективность терапии экулизумабом оценена через 52 недели у пациентов, получивших терапию в течение 1-й, 2-й, 3-4-й и  $>4$  недели от дебюта аГУС. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 22-15-0409, <https://rscf.ru/project/22-15-00409/>.

---

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов с аГУС была диагностирована классическая триада заболевания в виде микроангиопатического гемолиза (гемоглобин – Ме 90 г/л [77; 102], ЛДГ – Ме 1171 Ед/л [522; 2466]), тромбоцитопении (108x10<sup>9</sup>/л [60; 196]), острого повреждения почек (мочевина – Ме 19 ммоль/л [13; 27], креатинин – Ме 207 мкмоль/л [98; 346], рСКФ по Шварцу – Ме 25 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [15; 52]). В заместительной почечной терапии нуждались 102 (58,3%) пациента. ХБП 1-2 ст. при старте терапии экулизумабом диагностировано у 11 (5,9%) пациентов, ХБП 3-4 ст. – у 13 (6,9%), ХБП 5 ст. – в 7 (3,7%) случаях. Среди всех пациентов (100%), получивших терапию на 1 неделе заболевания, отмечена нормализация гематологических показателей и получен полный ответ по ТМА, уровень рСКФ соответствовал Ме 107 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [72, 152]. При инициации терапии на 2 неделе от дебюта заболевания во всех случаях достигнута нормализация тромбоцитов и повышение креатинина на 25% от исходного уровня. Полный ответ по ТМА, нормализация уровня ЛДГ и гематологических показателей определялась в 92,9% случаев. Медиана рСКФ в этой группе соответствовала 118 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [92, 157]. Среди пациентов, получивших таргетную терапию на 3-4 неделе заболевания, в 100% случаев отмечена нормализация гематологических показателей, уровня тромбоцитов и ЛДГ. Полный ответ по ТМА достигнут у 86,4% пациентов, повышение креатинина на 25% от базального уровня – у 87% детей. В группе детей, которым лечение экулизумабом проводилось после 4 недель от дебюта аГУС, только уровень ЛДГ был в норме у всех пациентов. Нормализация тромбоцитов и гематологических показателей достигнута у 98,2% и 98,1%, соответственно. Полный ответ по ТМА получен лишь в 52,9% случаев, повышение креатинина на 25% от исходного – у 57,4% детей. Медиана рСКФ в этой группе составила 88 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [63, 110]. При сравнении полученных данных при инициации таргетной терапии в более поздние сроки (>4 недель) статистически значимо чаще не было достигнуто повышения уровня креатинина на 25% ( $p<0,001$ ) и, соответственно, не получено полного ответа по купированию признаков ТМА ( $p<0,001$ ). Также при позднем старте терапии экулизумабом повышается риск развития ХБП 3-5 ст. (OR=4,08; 95% ДИ 1,49-11,2), артериальной гипертензии (OR=6,59; 95% ДИ 3,14-13,88), дилатационной кардиомиопатии (OR=4,02; 95% ДИ 0,89-18,91), гипертрофической кардиомиопатии (OR=8,515; 95% ДИ 1,957-37,06).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплемент-блокирующая терапия экулизумабом является первой линией лечения аГУС у детей. Прогноз пациентов с аГУС до применения экулизумаба определялся генетическим профилем пациентов, наличием

---

рецидивов заболевания, а также развитием экстраренальных проявлений аГУС. В настоящее время прогноз в первую очередь определяется своевременностью проведения таргетной терапии. Согласно результатам исследования инициация терапии экулизумабом в первые 2 недели от дебюта аГУС обеспечивает благоприятный прогноз почечной и общей выживаемости, что подчеркивает необходимость своевременной диагностики заболевания.