

ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ У РЕБЕНКА С АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Журавлева Н.С.^{1,2}, Кутузова В.И.¹, Алмерзаева М.Р.²,
Минеева Н.Ю.², Маслов О.Ю.²**

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. В работе описан клинический случай, представляющий интерес за счет особенности течения атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка, ассоциированного с мутацией в экзоне 6 гена CD46 (chr1:207940532G>C) в гоми/гомозиготном состоянии. Пациентка В., 8 лет, поступила в неотложном порядке с проявлениями геморрагического синдрома, острого повреждения почек. Ребёнок с отягощенным генеалогическим анамнезом, от 2-й беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза; роды первые, оперативные, на 38 неделе. Развитие заболевания у пациентки началось в раннем возрасте и протекало под маской гастроэнтерологической патологии, при этом не исключалось течение синдрома первичного иммунодефицита: наряду с частыми инфекционными заболеваниями и отставанием в физическом развитии, у пациентки имели место диспепсические расстройства, наиболее вероятно, связанные с нарушениями углеводного обмена. С 4-х лет у ребенка регистрировалась стойкая гипоальбуминемия, гипопроотеинемия, гипогаммаглобулинемия, требующая заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами. В 2021-2023 годах девочка неоднократно обследована в гастроэнтерологических стационарах г. Екатеринбурга и федеральных клиник г. Москвы: данных за протеинурные формы энтеропатий, первичный иммунодефицит не получено. Полноэкзомное секвенирование с валидацией результата, проведенное с целью исключения наследственной этиологии предполагаемой врожденной ошибки иммунитета, исключило течение первичного иммунодефицита. Однако, при референсе генетического исследования была выделена мутация гена CD46, которая в ряде публикаций ассоциирована с развитием гемолитико-уремического синдрома. Развитию симптомокомплекса тромботической микроангиопатии предшествовала лихорадка неустановленной этиологии. Зарегистрированы проявления микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопения, гиперазотемия, потребление С3, протеинурия, макрогематурия. Также обнаружены гиперхолестеринемия, нарушение белкового обмена, повышение трансаминаз, ферритина. По данным ультразвукового исследования почек — диффузные изменения паренхимы, снижение скоростных показателей кровотока в обеих почечных артериях на всех уровнях. Диффе-

Адрес для переписки:

Журавлева Наталья Сергеевна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет»
620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
Тел.: 8 (904) 544-30-22.
E-mail: jurnas178@yandex.ru

Address for correspondence:

Natalya S. Zhuravleva
Ural State Medical University
3 Repin St
Yekaterinburg
620028 Russian Federation
Phone: +7 (904) 544-30-22.
E-mail: jurnas178@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.С. Журавлева, В.И. Кутузова, М.Р. Алмерзаева,
Н.Ю. Минеева, О.Ю. Маслов «Гипогаммаглобулинемия
у ребенка с атипичным гемолитико-уремическим
синдромом» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26,
№ 5. С. 1001-1008.
doi: 10.15789/1563-0625-HIA-16935

© Журавлева Н.С. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.S. Zhuravleva, V.I. Kutuzova, M.R. Almerzaeva,
N.Yu. Mineeva, O.Yu. Maslov "Hypogammaglobulinemia in
a child with atypical hemolytic-uremic syndrome", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024,
Vol. 26, no. 5, pp. 1001-1008.
doi: 10.15789/1563-0625-HIA-16935

© Zhuravleva N.S. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-HIA-16935

ренциальная диагностика осуществлялась с тромботической тромбоцитопенической пурпурой, аутоиммунной гемолитической анемией, антицельной формой атипичного гемолитико-уремического синдрома, вирусными и бактериальными инфекциями, системной патологией, антифосфолипидным синдромом, гемобластозами. В заместительной почечной терапии ребенок не нуждался. По жизненным показаниям была инициирована комплемент-блокирующая терапия с применением экулизумаба, на фоне лечения постепенно купированы признаки основного заболевания. Длительное отсутствие у девочки каких-либо проявлений нефропатии может свидетельствовать о многообразии функций гена CD46 и различном фенотипическом проявлении его мутаций, что подтверждается рядом исследований. Анализ литературных источников и обнаружение генов «окружения» CD46 (CYBA, LYST, ARPC1B) при полноэкзомном секвенировании наводят на мысль о неоднозначности, полиморфности фенотипических проявлений комплемент-опосредованной мутации.

Ключевые слова: дети, тромботическая микроангиопатия, гипогаммаглобулинемия, мутация гена CD46, комплемент-блокирующая терапия

HYPOGAMMAGLOBULINEMIA IN A CHILD WITH ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME

Zhuravleva N.S.^{a, b}, Kutuzova V.I.^a, Almerzaeva M.R.^b, Mineeva N.Yu.^b, Maslov O.Yu.^b

^a Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Regional Child Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. We present a unique clinical case of an atypical hemolytic-uremic syndrome in a child. The mutation in exon 6 of the CD46 gene (chr1:207940532G>C) leads to a homozygous or hemizygous missense substitution. An 8-year-old girl was urgently hospitalized with symptoms of hemorrhagic syndrome and acute kidney injury. The child from the second pregnancy with an aggravated obstetric anamnesis, the first operative labor at the 38th week, who has an aggravated genealogical anamnesis. Initially, the disease developed in the guise of gastroenterological pathology: the girl had dyspeptic disorders, most likely associated with pathology of carbohydrate metabolism, also frequent infectious diseases and a lag in physical development. From the age of 4 years, the girl suffered from persistent hypoalbuminemia, hypoproteinemia and hypogammaglobulinemia, requiring replacement therapy with intravenous immunoglobulins. She was repeatedly examined in gastroenterological departments in Yekaterinburg and Moscow in 2021-2023, but no data concerning protein-losing enteropathies or primary immunodeficiency was obtained. Also, the whole-exome sequencing with result validation hasn't confirmed an inherited etiology of the presumed congenital immune error. However, a CD46 gene mutation, associated with the development of hemolytic-uremic syndrome in some publications, was identified in the study. The signs of thrombotic microangiopathy were preceded by fever of unspecified etiology: microangiopathic hemolysis, thrombocytopenia, hyperazotemia, C3 consumption, proteinuria, and macrohematuria; hypercholesterolemia, protein metabolism disorder, increased transaminases, ferritin were also noted. According to the ultrasound of the kidneys there were diffuse changes in the parenchyma, decreased velocity indices of blood flow in both renal arteries at all levels. Differential diagnosis was carried out with thrombotic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, antinuclear form of atypical hemolytic-uremic syndrome, viral and bacterial infections, systemic pathology, antiphospholipid syndrome, and hemoblastosis. The girl didn't need a renal replacement therapy. When complement-blocking therapy with eculizumab was initiated on vital indications, the signs of the disease were gradually eliminated. The prolonged absence of nephropathy in the child may indicate the diversity of the CD46 gene's functions and different phenotypic manifestation of its mutations. Analysis of literature sources and detection of CD46 "environment" genes (CYBA, LYST, ARPC1B) by full-exome sequencing suggest ambiguity and polymorphism of phenotypic manifestations of complement-mediated mutation.

Keywords: children, thrombotic microangiopathy, hypogammaglobulinemia, CD46 gene mutation, complement-blocking therapy

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — системное заболевание с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, относящееся к группе тромботических микроангиопатий (ТМА). Патогенетический механизм его обусловлен неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента наследственной или приобретённой природы, которая приводит к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла, т.е. комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии. В современном представлении, этот клинико-лабораторный синдром развивается без сопутствующей болезни, что отличает его от типичного ГУСа, возникающего вторично в результате STEC-ассоциированного гемоколита, пневмококковой пневмонии, системной красной волчанки, наследственных нарушений обмена кобаламина, патогенное воздействие лекарств и других состояний, способные вызвать ТМА [3, 4]. В триаду симптомов аГУС входят Кумбс-негативная гемолитическая анемия с фрагментацией эритроцитов (шизоцитоз), тромбоцитопения и развитие острой почечной недостаточности [3]. По данным исследований, распространенность аГУС колеблется от 1 до 7 случаев на 1 000 000 населения и наблюдается в 5–10% всех случаев ГУС у детей [3].

По данным авторов, в структуре аГУС на долю семейного приходится около 10–20% случаев, тогда как спорадический аГУС, при котором отсутствует семейный анамнез, встречается у 80–90% пациентов. Наследственные формы аГУС встречаются в любом возрасте, возникают у членов одной семьи, наследуются по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу, при этом только половина носителей мутации в семье в течение жизни имеет манифестацию ГУС. В 20–25% случаев аГУС ассоциируется с мутациями CFH, MCP — примерно у 15% пациентов, CFI — около 10% пациентов [3, 4].

Мембранный кофакторный белок (MCP, CD46) представляет собой трансмембранный белок типа I, экспрессирующийся почти на всех ядросодержащих клетках человека и способный специфически связываться с фрагментами активации комплемента C3b и C4b [9, 12]. CD46 обладает кофакторной активностью: он связывает фактор I, сериновую протеазу плазмы, которая протеолитически инактивирует связанные с CD46 C3b и C4b альтернативного пути комплемента [12]. Ген MCP расположен в кластере генов регуляторов активации комплемента (RCA), расположенном на длинном плече хромосомы 1q3.2 [9, 10, 12].

Помимо кофакторной активности, CD46 обладает важной иммуномодулирующей активностью. Костимуляция CD46 не только усиливает продукцию $IFN\gamma$ $CD4^+$ Т-хелперными клетками и дифференцировку Т-хелперов типа 1 (Th1), но также опосредует программу сокращения Th1, управляя индуцированной дифференцировкой Treg (iTreg). CD46 также обладает важными внутренними функциями $CD8^+$ Т-клеток, гарантирующими нормальную секрецию $IFN\gamma$ и цитотоксичность [5].

Анализ сцепления, полногеномные исследования ассоциаций и недавний значительный прогресс в секвенировании следующего поколения выявили растущее число связанных с заболеванием генетических изменений в CD46. В частности, варианты MCP все чаще ассоциируются с воспалительными заболеваниями, особенно характеризующимися развитием тромбов в мелких кровеносных сосудах (тромботическая микроангиопатия), особенно с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) [11]. Известно, что эндотелий почек является основной мишенью для поврежденной системы комплемента. Становится очевидным, что основополагающим дефектом аГУСа является бесконтрольная активация альтернативного пути комплемента на поврежденных или подвергшихся стрессу клеточных поверхностях, что приводит к чрезмерной и вредной активации «измененного себя» [13].

Клинические проявления аГУС характеризуются значительным полиморфизмом. Внепочечные проявления заболевания обусловлены генерализованным характером тромботической микроангиопатии с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем [1, 3, 4].

Представленный в работе клинический случай представляет интерес за счет уникальности клинического развития атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка, ассоциированного с мутацией в экзоне 6 гена CD46 (chr1:207940532G>C), приводящий к миссенс-замене (p.(Cys283Ser), NM_002389.4), в гомозиготном состоянии (OMIM: 612922). Мутации в гене CD46 описаны у пациентов с атипичным гемолитическим уремическим синдромом (OMIM: 612922).

Материалы и методы

Проведен анализ клинико-анамнестических данных: первичной медицинской документации (истории болезни), результатов объективного обследования с осмотром, интерпретацией лабораторных исследований (клинических, биохимических анализов крови и мочи, гемостазиограммы, измерения СКФ (Schwartz), иммунологических), инструментальных методов диагностики (УЗИ

органов брюшной полости и забрюшинного пространства с доплерографией сосудов почек, МРТ головного мозга, ЭКГ), морфологического исследования биоптатов тонкой и толстой кишки, молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования полного экзона пациентки.

Результаты и обсуждение

Пациентка С., 8 лет, поступила в нефрологическое отделение ГАУЗ СО «ОДКБ» в неотложном порядке 20.12.2023 с направительным диагнозом: Вторичная тромботическая микроангиопатия. Острая почечная недостаточность. Атипичный ГУС? Вторичная иммунная недостаточность, гипогаммаглобулинемия.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка от 2 беременности (исход 1 беременности — регресс на 7-8 неделе), первых срочных оперативных родов в сроке гестации 38 недель. Девочка родилась с массой 3540 г, ростом 50 см, оценка по Апгар 7/8 баллов. В раннем возрасте наблюдалась у невролога с диагнозом «ППЦНС». Вакцинирована по индивидуальному графику.

Генеалогический анамнез отягощен по материнской (цирроз печени с летальным исходом, вирусный гепатит В у родственников 2-3 линии, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия) и отцовской (ЛСН с летальным исходом, гипотиреоз, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с летальным исходом, остеоартрит коленных суставов, гиперхолестеринемия) линиям, у сиблинга (2017 г. р.) — гипогаммаглобулинемия, задержка физического развития. В генетическом исследовании от марта 2024 также выявлена мутация гена CD46.

В раннем возрасте у пациентки отмечались рецидивирующие интеркуррентные заболевания — респираторные (ринофарингит, катаральный отит, этмоидальный синусит, бронхит) и кишечные (клебсиеллезный энтероколит, норовирусный энтерит и др.) заболевания, ветряная оспа, герпетическая ангина.

Первые клинические проявления настоящего заболевания возникли на 1 году жизни с развитием диспепсического синдрома (отрыжка, срыгивания через 1,5 часа после еды, непереваренный стул, склонность к запорам) и УЗ-признаками гастро-эзофагеального и умеренного дуодено-гастрального рефлюкса, снижения эвакуационной функции желудка, спленомегалией, гипотонией желчного пузыря, диффузными изменениями паренхимы печени. При микробиологическом исследовании кала выделена *E. coli* с гемолитическими свойствами, в копрограмме — креаторея, непереваренные крахмал, клетчатка.

В 2019 году в биохимическом анализе крови впервые обнаружены гипопропротеинемия 34-35 г/л, гипоальбуминемия 18,8-20 г/л, в изолированный дефицит IgG ниже 2,1 г/л. Девочка обследована в гастроэнтерологическом отделении ГАУЗ СО «ДГКБ № 9» г. Екатеринбурга, инструментально диагностировано умеренное воспаление собственной пластинки ДПК. В ноябре 2019 года диагностирован субклинический гипотиреоз (уровень Т4 16,1 пмоль/л), рекомендована терапия калия йодидом в дозе 100 мкг 1 раз в сутки в течение 1 года.

В течение 2019-2021 гг. лабораторно сохранялись гипопропротеинемия до 40 г/л, гипоальбуминемия до 26,4 г/л, селективный дефицит IgG до 1,99 г/л, общий анализ мочи — в пределах нормы. С середины 2020 года в связи с сохраняющимися жалобами на диспепсию начата безглютеновая безмолочная диета.

Для выработки тактики дальнейшего ведения пациентка госпитализировалась в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в октябре-ноябре 2021 года. Проводилась дифференциальная диагностика между протеинтериями энтеропатиями, в частности, с первичной лимфангиэктазией кишечника. Лабораторно в копрограмме — выраженное увеличение содержания альфа-1-антитрипсина в кале до 1081 мг/л, в связи с чем рекомендована низкожировая диета с дополнительной дотацией СЦТ. Со слов матери, спустя месяц после начала диеты состояние девочки ухудшилось: вновь усилились проявления диспепсии, отмечено снижение уровней альбумина и общего белка в крови, в связи с чем пациентка вернулась к соблюдению безмолочной диеты.

Инструментально выявлены воспалительные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки, а также эпителия прямой, сигмовидной частей толстой кишки, умеренно выраженная лактазная недостаточность. С противовоспалительной целью начата терапия Месалазином в форме кишечнорастворимых гранул в дозе 50 мг/кг в сутки. При консультации аллерголога-иммунолога — диагноз «Атопический дерматит, распространенная форма, подострое течение. Пищевая аллергия, гастроинтестинальная форма».

С целью исключения генетически обусловленных вариантов лимфангиэктазии, а также редких генетических вариантов протеинтерий (в частности, нарушение гликозилирования) кровь пациентки исследована в МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова. В результате полного секвенирования экзона обнаружена мутация гена CD46 chr1:207940532G>C C/C 6 с.848G>C p.(Cys283Ser) н/д NM_002389.4 x32,

ген LYST chr1:235916419G>T G/T 26 с.7385C>A p.(Ala2462Glu) 0.0003436 NM_000081.4 x51, ген ARPC1B chr7:98983388C>G C/G 2 с.51C>G p.(Asn17Lys) 0.0002305 NM_005720.4.

В период с января по май 2022 года девочка перенесла ОРВИ с кишечным синдромом, SARS-CoV-2-инфекцию, герпетическую инфекцию, лабораторно зафиксирована нейтропения до $0,65 \cdot 10^9/\text{л}$.

Таким образом, развитие заболевания у пациентки началось в раннем возрасте и протекало под маской желудочно-кишечной патологии, при этом не исключалось течение синдрома первичного иммунодефицита: наряду с частыми инфекционными заболеваниями и отставанием в физическом развитии, у пациентки имели место диспепсические расстройства, предположительно связанные с нарушениями углеводного обмена. С 4-летнего возраста в биохимическом анализе мочи наблюдались стойкие гипопроteinемия и гипоальбуминемия, в дальнейшем присоединился изолированный дефицит IgG, повышение альфа-амилазы кала. Такая клинико-диагностическая картина требовала мультидисциплинарного подхода к установлению этиологии усиленной потери белка, в связи с чем девочка несколько раз обследована в отделениях гастроэнтерологического профиля (май-июнь 2022 г., август 2022 г., июль-август 2023 г.). При морфологическом исследовании выявлена очаговая лимфофолликулярная гиперплазия слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. При иммуофлюоресцентном окрашивании в собственной пластинке определялось отсутствие либо нахождение в минимальном количестве IgA, IgG, что не исключало течение иммунодефицита. При иммунофенотипировании лимфоцитов отмечалось повышение всех видов лимфоцитов, соотношение CD4/CD8 2,4 (N = 1,1-1,4). При проведении видеокапсульной энтероскопии кишечная лимфангиэктазия исключена. По данным КТ органов грудной клетки диагностированы единичные мелкие очаговоподобные уплотнения обоих легких неуточненной этиологии, рекомендована консультация фтизиатра. С учетом воспалительных изменений верхних отделов ЖКТ, пациентка получала курсами антацидную, антисекреторную, прокинетическую терапию.

В ходе исследования ФВД выявлены умеренные нарушения проходимости на уровне периферических бронхов, девочка вновь консультирована аллергологом-иммунологом. По данным КТ ОГК сохранялись очаговые изменения, девочка консультирована фтизиатром, выявлена инфицированность *M. tuberculosis* при отсутствии данных за активное течение туберкулеза. Таким образом, высказано предположение о неспецифической

этиологии изменений в легких. Продолжена безмолочная, безглютеновая диета с постепенным расширением питания по переносимости.

За госпитализации проводилась дифференциальная диагностика между лимфангиэктазией, воспалительными заболеваниями кишечника, болезнью Уиппла, болезнью включения микроворсин, которые могли бы быть причиной гипопroteinемии и гипогаммаглобулинемии в рамках мальабсорции на фоне эрозивных или структурных изменений ЖКТ. При консультациях генетика исключено течение ПИД. По рекомендации гастроэнтерологов, девочка продолжительное время находилась на безлактозной, безглютеновой диете, на фоне которой отмечался регресс диспепсических явлений. Обращает на себя внимание тот факт, что за все время течения заболевания показатели общего анализа мочи находились в пределах референсных значений, что исключало поражение почек из дифференциально-диагностического ряда.

В ходе исследования ФВД выявлены умеренные нарушения проходимости на уровне периферических бронхов, рекомендована консультация аллерголога-иммунолога. По данным КТ ОГК сохранялись очаговые изменения, девочка консультирована фтизиатром, выявлена инфицированность *M. tuberculosis* при отсутствии данных за активное течение туберкулеза. Таким образом, высказано предположение о неспецифической этиологии изменений в легких. Продолжена безмолочная, безглютеновая диета с постепенным расширением питания по переносимости.

В период между госпитализациями (2022 г.) пересмотрены результаты клинического секвенирования генома, выявлены не описанные ранее мутации в экзоне 06 гена CD46 (OMIM 120920), нуклеотидный вариант с.848G>C (chr1:207767187G>C; NM_172351.3) в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту p.C283S. На момент консультации генетиком наследственная этиология заболевания не установлена, рекомендована повторный прием после дообследования sibса.

В ГАУЗ СО «ОДКБ» девочка поступила с проявлениями геморрагического синдрома, острого повреждения почек, белково-энергетической недостаточности (SDS роста 0,18, SDS веса -1,34; BMI SDS -1,88). Развитию симптомокомплекса ТМА в виде микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении и ОПП, предшествовала лихорадка неустановленной этиологии. При поступлении лабораторно зарегистрированы признаки микроангиопатического гемолиза (Hb 100 г/л, шизоциты 2,3%, ЛДГ 3573 Ед/л), тромбоцитопения (12 тыс/мкл), гиперазотемия (мочевина 18,33 ммоль/л, креатинин 233 мкмоль/л,

рСКФ 10,6 мл/мин/1,73м²), потребление С3 (67,53 мг/дл), протеинурии (3,365 г/л), макрогематурия. Параллельно выявлены гиперхолестеринемия (6,32 ммоль/л), нарушение белкового обмена (общий белок 36 г/л, альбумин 21,5 г/л), повышение АЛТ/АСТ (98/427 Ед/л), ферритина (5560 нг/мл). По данным УЗИ – диффузные изменения паренхимы почек, снижение скоростных показателей кровотока в обеих почечных артериях на всех уровнях; при МРТ головного мозга выявлены перикаллезные липомы, умеренное расширение наружных ликворных пространств.

Дифференциальная диагностика осуществлялась с ТТП, аутоиммунной гемолитической анемией, антицеллюлярной формой аГУС, вирусными и бактериальными инфекциями, системной патологией, АФС, гемобластозами. В заместительной почечной терапии ребенок не нуждался. Исключение иных форм ТМА, выявление гомозиготной мутации гена CD46, кодирующего данный белок, относящегося к системе комплемента, а также получение положительной динамики на фоне проведения антикомплемментарной терапии, подтвердило течение аГУС в данном случае.

В ходе госпитализации проводилась дифференциальная диагностика с ТТП (активность ADAMTS13 82%), аутоиммунной гемолитической анемией (антиэритроцитарные антитела отрицательно, прямая проба Кумбса отрицательная), STEC-ГУС (ПЦР ДНК EHEC кала отрицательно), антицеллюлярной формой аГУС (683 AU/mL при норме менее 1500 AU/mL), вирусными и бактериальными инфекциями, системной патологией, АФС, гемобластозами. В отделении проводилась антибактериальная, ферментативная, гастропротективная, антигипертензивная, антикоагулянтная терапия, коррекция гипоальбуминемии, анемии (трансфузия эритроцитарной взвеси № 1), плазмотерапия (трансфузия гепаринизированной СЗП № 2). В ЗПТ ребенок не нуждался.

По жизненным показаниям была инициирована комплемент-блокирующая терапия с применением экулизумаба от 21.12.23 г. Привита против менингококковой инфекции (Менактра от 26.12.23 г.). На фоне продолжающейся терапии экулизумабом постепенно купированы признаки ТМА: уровень тромбоцитов нормализовался через 7 дней, ЛДГ и креатинин на 19 сутки, С3 на 15 сутки, уменьшилась выраженность протеинурии (Нв 94-86-77-101-94-95 г/л; тромбоциты 21-26-57-118-352-415 тыс/мкл, ЛДГ 2788-2890-1599-1015-734-483-311 Ед/л, креатинин 384-445-415-319-146-71-56 мкмоль/л; С3 67,53-114 мг/дл; СПУ 2,23 г/сут – 0,82 г/сут). На 4 сутки купированы признаки трансаминаита, на 10 – нормализовался ферритин. Следует подчеркнуть, что на

фоне антикомплемментарной терапии нормализовались также показатели иммунограммы.

В ходе проведенного литературного обзора нам удалось выделить случаи с необычным дебютом аГУС. Так, авторы исследования [1] сообщили о наблюдении, в котором манифестация заболевания у пациентки 21 года протекала по типу кишечной инфекции (выраженный интоксикационный синдром, диарея с примесью крови, поражение дистальной трети сигмовидной и прямой кишки по данным колоноскопии). Такая клиническая картина затруднила постановку диагноза «аГУС», основным внепочечным проявлением было поражение желудочно-кишечного тракта в виде ишемического колита с последующим присоединением поражения ЦНС в виде инфаркта головного мозга.

В нашем наблюдении развитие заболевания у пациентки началось в раннем возрасте и протекало под маской гастроэнтерологической патологии, при этом не исключалось течение синдрома первичного иммунодефицита: наряду с частыми инфекционными заболеваниями и отставанием в физическом развитии, у пациентки имели место диспепсические расстройства, наиболее вероятно, связанные с нарушениями углеводного обмена. Для исключения наследственной этиологии предполагаемой врожденной ошибки иммунитета было проведено полноэкзомное секвенирование, с последующей валидацией результата исследования: было исключено течение первичного иммунодефицита. Однако, при референсе генетического исследования, была выделена мутация гена CD46, которая в ряде публикаций ассоциирована с развитием гемолитико-уремического синдрома.

До последней госпитализации у девочки отсутствовали какие-либо проявления нефропатии. Это может свидетельствовать о многообразии функций гена CD46 и различном фенотипическом проявлении его мутаций, что подтверждается рядом исследований. Так, одной из функций белка МСР служит передача сигналов через специальные структуры (какие), что может критически влиять на поведение клеток. Доказано, что CD46-опосредованная внутриклеточная передача сигналов повышает активность и выживаемость макрофагов, включая продукцию цитокинов и оксида азота, а также презентацию антигена [13]; регулирует аутофагию эпителиальных клеток при инвазии патогена или окислительном стрессе, модулирует активацию Т-клеток путем предоставления костимулирующих сигналов во время взаимодействия TCR и для оптимальных эффекторных функций CD8⁺Т-клеток [5, 9]. Возможности передачи сигналов CD46 лучше всего изучены в CD4⁺Т-клетках [14,

15]. Действительно, более детальное изучение CD46 во время активации Т-клеток привело к открытию внутриклеточной системы комплемента, или комплосомы, которая способствует иммунной защите посредством ключевых взаимодействий, включая модуляцию поглощения питательных веществ и клеточного метаболизма [6, 7].

Заключение

Анализ литературных источников и обнаружение генов «окружения» CD46 (CYBA, LYST, ARPC1B) при полноэкзомном секвенировании

наводят нас на мысль о неоднозначности, полиморфности фенотипических проявлений комплемент-опосредованной мутации [2].

Благодарности

Мы выражаем глубокую благодарность нашим коллегам из ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, а также Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, принимавших участие в обследовании и лечении нашей пациентки.

Список литературы / References

1. Озерова О.С., Полторыхина Е.А., Варданян А.В., Майновская О.А., Веселов В.В., Чернышов С.В. Ишемический колит на фоне атипичного гемолитико-уремического синдрома (клиническое наблюдение) // Колопроктология, 2019. Т. 18, № 2 (68). С. 82-89. [Ozerova O.S., Poltorykhina E.A., Vardanyan A.V., Maynovskaya O.A., Veselov V.V., Chernyshov S.V. Ischemic colitis in an adult patient with atypical hemolytic uremic syndrome (case report). *Koloproktologia = Coloproctology*, 2019, Vol. 18, no. 2 (68), pp. 82-89. (In Russ.)]
2. Тузанкина И.А., Болков М.А., Журавлева Н.С., Васенева Ю.О., Шинвари Х., Щипачева О.В. Фенотипические варианты манифестации гомозиготной делеции сегмента хромосомы 1, захватывающей участки гена *CFHR3* // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 569-576. Tuzankina I.A., Bolkov M.A., Zhuravleva N.S., Vaseneva Yu.O., Shinvvari Kh., Schipacheva O.V. Phenotypic manifestation of homozygous partial deletion of the chromosome 1 segment spanning *CFHR3* region. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 3, p. 569-576. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PMO-1901.
3. Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В., Ананьин П.В., Мазо А.М., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом // Педиатрическая фармакология, 2015. Т. 12, № 4. С. 447-455. [Tsygin A.N., Vashurina T.V., Margieva T.V., Ananyin P.V., Mazo A.M., Pushkov A.A., Savostianov K.V. Federal Clinical Guidelines on Rendering Help to Children with Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2015, Vol. 12, no. 4, pp. 447-455. (In Russ.)]
4. Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Генералова Г.А., Захарова Е.Ю., Калужная Т.А., Куцев С.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова Т.П., Маргиева Т.В., Мстиславская С.А., Музуров А.Л., Панкратенко Т.Е., Шилова М.М., Федосеенко М.В. Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом // Педиатрическая фармакология, 2022. Т. 19, № 2. С. 127-152. [Emirova Kh.M., Abaseeva T.Yu., Baranov A.A., Vashakmadze N.D., Vishneva E.A., Generalova G.A., Zakharova E.Yu., Kaluzhnaya T.A., Kutsev S.I., Namazova-Baranova L.S., Makarova T.P., Margieva T.V., Mstislavskaya S.A., Muzurov A.L., Pankratenko T.E., Shilova M.M., Fedoseenko M.V. Modern Approaches to the Management of Children with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2022, Vol. 19, no. 2, pp. 127-152. (In Russ.)]
5. Arbore G., West E.E., Rahman J., Le Friec G., Niyonzima N., Pirooznia M., Tunc I., Pavlidis P., Powell N., Li Y., Liu P., Servais A., Couzi L., Fremeaux-Bacchi V., Placais L., Ferraro A., Walsh P.R., Kavanagh D., Afzali B., Lavender P., Lachmann H.J., Kemper C. Complement receptor CD46 co-stimulates optimal human CD8(+) T cell effector function via fatty acid metabolism. *Nat. Commun.*, 2018., Vol. 9, Iss. 1, pp. 4186-4201.
6. Arbore G., Kemper C. A novel "complement-metabolism-inflammasome axis" as a key regulator of immune cell effector function. *Eur. J. Immunol.*, 2016, Vol. 46, pp. 1563-1573.
7. Arbore G., Kemper C., Kolev M. Intracellular complement – the complosome – in immune cell regulation. *Mol. Immunol.*, 2017, Vol. 89, pp. 2-9.
8. Geller A., Yan J. The role of membrane bound complement regulatory proteins in tumor development and cancer immunotherapy. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1074. doi: 10.3389/fimmu.2019.01074.
9. Liszewski M.K., Atkinson J.P. Membrane cofactor protein (MCP; CD46): deficiency states and pathogen connections. *Curr. Opin. Immunol.*, 2021, Vol. 72, pp. 126-134.
10. Liszewski M.K., Kemper C. Complement in motion: the evolution of CD46 from a complement regulator to an orchestrator of normal cell physiology. *J. Immunol.*, 2019, Vol. 203, pp. 3-5.
11. Liszewski M.K., Atkinson J.P. Complement regulator CD46: genetic variants and disease associations. *Hum Genomics*, 2015, Vol. 9, 7. doi: 10.1186/s40246-015-0029-z.
12. Meyer B.J., Kunz N., Seki S., Higgins R., Ghosh A., Hupfer R., Baldrich A., Hirsiger J.R., Jauch A.J., Burgener A.V., Löttscher J., Aschwanden M., Dickenmann M., Stegert M., Berger C.T., Daikeler T., Heijnen I.,

Navarini A.A. Rudin C. Yamamoto H. Kemper C. Hess C. Recher M. Immunologic and Genetic Contributors to CD46-Dependent Immune Dysregulation. *J. Clin. Immunol.*, 2023, Vol. 4, Iss. 8, pp. 1840-1856.

13. Wang X., Zhang D., Sjolinder M., Wan Y., Sjolinder H. CD46 accelerates macrophage-mediated host susceptibility to meningococcal sepsis in a murine model. *Eur. J. Immunol.*, 2017, Vol. 47, pp. 119-130.

14. West E.E., Kemper C. Complement and T cell metabolism: food for thought. *Immunometabolism*, 2019, Vol. 1, e190006. doi: 10.20900/immunometab20190006.

15. West E.E., Kunz N., Kemper C. Complement and human T cell metabolism: location, location, location. *Immunol. Rev.*, 2020, Vol. 295, Iss. 1, pp. 68-81.

Авторы:

Журавлева Н.С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-нефролог детского консультативно-диагностического центра ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Кутузова В.И. — студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Алмерзаева М.Р. — врач-нефролог нефрологического отделения ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Минеева Н.Ю. — врач-нефролог нефрологического отделения ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Маслов О.Г. — к.м.н., заведующий нефрологическим отделением ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Zhuravleva N.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, Ural State Medical University; Nephrologist, Regional Child Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Kutuzova V.I., Student of the 6th course, Faculty of Pediatrics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Almerzaeva M.R., Nephrologist, Regional Child Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Mineeva N.Yu., Nephrologist, Regional Child Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Maslov O.G., PhD (Medicine), Head, Nephrological Department, Regional Child Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 03.04.2024
Отправлена на доработку 12.04.2024
Принята к печати 17.04.2024

Received 03.04.2024
Revision received 12.04.2024
Accepted 17.04.2024