

Д.С. Калаев<sup>1, 2</sup>, Т.Л. Настаушева<sup>2</sup>, Е.М. Чичуга<sup>2</sup>, И.Н. Спицын<sup>1, 2</sup>, Н.А. Скориков<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Российская Федерация<sup>2</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

# Атипичный гемолитико-уремический синдром с положительной прямой пробой Кумбса: клинический случай

## Контактная информация:

Калаев Дмитрий Сергеевич, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Воронежской областной детской клинической больницы № 1, ординатор кафедры госпитальной педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394024, Воронеж, ул. Бурденко, д. 1, тел.: +7 (473) 253-92-06, e-mail: orit\_lom@mail.ru

Статья поступила: 17.12.2025, принята к печати: 16.04.2026

**Обоснование.** Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — орфанное хроническое системное заболевание, возникающее вследствие неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента и развития комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА). Диагностика заболевания даже при наличии классических признаков может вызывать затруднения. **Описание клинического случая.** Представлено описание клинического случая аГУС у ребенка в возрасте 5 лет. Диагностика заболевания была сопряжена со значительными трудностями в связи с наличием Кумбс-положительной гемолитической анемии. Диагноз аГУС был установлен на основании рецидивирующего течения ТМА со сниженной концентрацией С3-компонента комплемента и наличия признаков полиорганного поражения. Терапия экулизумабом привела к быстрому наступлению ремиссии. **Заключение.** Без патогенетической терапии течение аГУС носит прогрессирующий характер с неблагоприятным прогнозом. Своевременная диагностика болезни, которая сводится к исключению других этиологических факторов ТМА, позволяет назначить комплемент-блокирующую терапию. Последняя предотвращает развитие полиорганного поражения и способствует достижению стойкой ремиссии на фоне поддерживающей терапии.

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром, дети, клинический случай, тромботическая микроангиопатия, дифференциальная диагностика, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, комплемент-блокирующая терапия, экулизумаб

**Для цитирования:** Калаев Д.С., Настаушева Т.Л., Чичуга Е.М., Спицын И.Н., Скориков Н.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром с положительной прямой пробой Кумбса: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(2):108–114. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3026>

## ОБОСНОВАНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — орфанное хроническое системное заболевание, вызванное генетическими aberrациями, приводящими к неконтролируемой активации альтернативного пути

комплемента [1, 2]. В результате развивается комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА) с поражением эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, в первую очередь, сосудов почек, с образованием тромбов, тромбоцитопенией потреб-

Dmitry S. Kalaev<sup>1, 2</sup>, Tatyana L. Nastausheva<sup>2</sup>, Ekaterina M. Chichuga<sup>2</sup>, Ilya N. Spitsyn<sup>1, 2</sup>, Nicolay A. Skorikov<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russian Federation<sup>2</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

## Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome with Positive Direct Coombs Test: Case Study

**Background.** Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an orphan chronic systemic disease resulting from uncontrolled activation of alternative complement pathway and development of complement mediated-thrombotic microangiopathy (TMA). Its diagnosis can be challenging even in cases with classic signs. **Case description.** This study describes clinical case of aHUS in 5 years old child. Disease diagnosis was associated with significant difficulties due to Coombs-positive hemolytic anemia. aHUS diagnosis was established based on recurrent course of TMA with a reduced level of complement C3 component and signs of multiple organ damage. Eculizumab administration led to rapid remission. **Conclusion.** aHUS course is progressive and has unfavorable prognosis with no pathogenetic therapy. Its timely diagnosis, mainly based on exclusion of other etiological factors of TMA, allows us to prescribe complement-blocking therapy. Such treatment prevents the development of multiple organ damage and promote stable remission along with supportive therapy.

**Keywords:** atypical hemolytic-uremic syndrome, children, case study, thrombotic microangiopathy, differential diagnosis, Coombs-positive hemolytic anemia, complement-blocking therapy, eculizumab

**For citation:** Kalaev Dmitry S., Nastausheva Tatyana L., Chichuga Ekaterina M., Spitsyn Ilya N., Skorikov Nicolay A. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome with Positive Direct Coombs Test: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(2):108–114. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3026>

ления и неиммунной микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) с различным объемом поражения систем органов. При этом, как правило, нарушения коагуляционного звена гемостаза отсутствуют [2–4]. Первичная ТМА может быть генетически обусловленной (врожденной) и приобретенной. Вторичная ТМА развивается в результате инфекционных (включая STEC-ГУС — гемолитико-уремический синдром, вызванный шига-токсин-продуцирующей *Escherichia coli*) и аутоиммунных заболеваний, злокачественной гипертензии, опухоли, беременности, после трансплантации органов, на фоне приема некоторых лекарственных препаратов [2, 3].

Заболеваемость аГУС в Австралии составляет 0,44 на 1 млн человек в год [1], в Европе — 0,23–1,9 на 1 млн в год. В детской популяции частота заболевания не зависит от пола [1, 5]. В России заболеваемость аГУС составляет около 0,8 на 1 млн детского населения в год, распространенность — 1 на 143 тыс. детской популяции [1]. Вариабельность результатов эпидемиологических исследований обусловлена использованием разных критериев при определении случаев аГУС и возможной гиподиагностикой заболевания [6].

Генетические факторы развития аГУС разнообразны и включают перестройки в системе генов белков комплемента (*CFH*, *CFI*, *CFB*, *CD46/MCP*, *THBD*, *CFHR1–5*), а также патогенные варианты генов, не связанных с комплементом (*DGKE*, *INF2*) и вызывающих дефектный метаболизм кобаламина С (*MUT*, *ММАА*, *ММАВ*) [2, 3]. Патологическая активация альтернативного пути системы комплемента при аГУС приводит к бесконтрольной продукции мембраноатакующих комплексов. Последние вызывают повреждение эндотелия с последующим образованием тромбов в микроциркуляторном русле [1, 2]. В настоящее время аГУС является диагнозом исключения. Клиническими проявлениями болезни являются признаки ТМА: МАГА с отрицательной прямой пробой Кумбса, тромбоцитопения потребления, поражения систем органов вплоть до полиорганной недостаточности с преимущественным поражением почек. Отрицательный результат прямой пробы Кумбса при МАГА позволяет исключить иммунную природу гемолиза [1, 2, 7]. Положительная проба Кумбса при аГУС ранее не была описана. Такая находка требует исключения аутоиммунной гемолитической анемии, синдрома Фишера – Эванса, рпГУС [1, 8, 9]. С целью исключения других первичных и вторичных ТМА проводится определение шига-токсина (Stx) в крови, а также патогенных *E. coli* и *Shigella dysenteriae* в кале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для исключения STEC-ГУС; определение активности ADAMTS13 для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры; исключение инфекции при гемолитико-уремическом синдроме, ассоциированном со *Streptococcus pneumoniae* (рпГУС); определение макроцитоза, метаболического ацидоза, гипергомоцистемии, повышения метилмалонилкарнитина и пропионилкарнитина в крови для исключения sblC-ГУС [1–3]. Факторами, подтверждающими аГУС, являются семейный анамнез; манифестация после триггерного события, включая диарею с отрицательным результатом посева на *E. coli*, *S. dysenteriae* в кале; волнообразные эпизоды гемолиза и снижения количества тромбоцитов в дебюте заболевания; развитие внепочечных проявлений с прогрессированием вплоть до полиорганной недостаточности; патогенные генетические aberrации протеинов системы комплемента, терапевтический ответ на патогенетическую комплемент-блокиру-

ющую терапию. Отсутствие патогенных вариантов генов белков комплемента не противоречит диагнозу аГУС [1].

Без использования патогенетической терапии, при естественном течение аГУС прогноз для жизни и сохранения почечной функции является неблагоприятным. Летальность достигает 25% в дебюте заболевания и 50% в случае развития хронической болезни почек в течение первого года после диагностирования аГУС [10, 11]. Рецидивы без комплемент-блокирующей терапии возникают в 46,5%, тогда как на фоне применения экулизумаба — только в 5% случаев [12]. При комплемент-блокирующей терапии в течение 6 мес у более чем половины пациентов увеличивается скорость клубочковой фильтрации (на 25% от исходной) и снижается диализ-зависимость [12]. Пациенты без терапии экулизумабом в аналогичные сроки нуждаются в заместительной почечной терапии [12]. В то же время некоторые пациенты остаются на диализе даже на фоне комплемент-блокирующей терапии, что обусловлено, в первую очередь, отсроченным началом применения экулизумаба [11]. Позднее назначение препарата (более чем через 2 нед от дебюта) также один из факторов неблагоприятного прогноза [11]. Атипичный ГУС является не только клинической, но и экономической проблемой в связи с высокой стоимостью экулизумаба и его аналогов [12]. Препарат, как правило, поставляется для конкретного пациента с установленным диагнозом аГУС.

Ниже представлено клиническое наблюдение пациента с аГУС и многократным положительным результатом прямой пробы Кумбса, что затруднило установление диагноза и отсрочило инициацию патогенетической терапии.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Ребенок Ш., возраст 5 лет, поступил с жалобами на выраженную слабость, сонливость, изменение цвета мочи.

**Анамнез болезни.** Со слов мамы, заболевание началось с повышения температуры до фебрильных цифр без других клинических проявлений, госпитализирован в инфекционное отделение областной детской клинической больницы (ОДКБ) № 2, где назначены умифеновир, фуразолидон. На фоне терапии дважды отмечались подъемы температуры до фебрильных цифр после нормализации температуры. На 7-е сут болезни на фоне третьего эпизода гипертермии изменился цвет мочи (цвет кофе), ребенок стал малоактивен, аппетит снизился, появилась рвота. Переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для инфекционных больных. В результате обследования выявлены анемия — 102–89 г/л (норма 110–140 г/л), тромбоцитопения —  $154–52 \times 10^9$ /л (норма  $160–390 \times 10^9$ /л), гипербилирубинемия — 30,6 мкмоль/л (норма 5–20 мкмоль/л), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 120 Ед/л (норма 7–40 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) — до 410 Ед/л (норма 7–40 Ед/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — до 4730 Ед/л (норма 230–460 Ед/л), концентрации мочевины — до 15,4 ммоль/л (норма 1,7–8,3 ммоль/л), креатинина — до 162 мкмоль/л (норма 18–62 мкмоль/л), С-реактивного белка (СРБ) — до 29,3 мг/л (норма 0–5 мг/л), прокальцитонина (ПКТ) — до 105 нг/мл (норма < 0,5 нг/мл). В анализе мочи положительная реакция на кровь (++++). При бактериологическом исследовании кала обнаружена *Salmonella D enteritidis*. Начаты антибактериальная терапия (меро-

пенем, цефепим + сульбактам), инфузионная терапия, гепаринотерапия. На фоне терапии отмечено снижение концентрации СРБ, ПКТ, но повышение концентрации мочевины до 25 ммоль/л, креатинина — до 349 мкмоль/л, зафиксировано развитие олигурии. На 10-е сут болезни ребенок переведен в ОРИТ Воронежской областной детской клинической больницы (ВОДКБ) № 1 с диагнозом: «Гемолитико-уремический синдром, реконвалесцент сальмонеллезной инфекции» для проведения заместительной почечной терапии.

**Анамнез жизни.** Ребенок от первой беременности, первых срочных родов, масса тела при рождении — 3430 г. У матери анемия неуточненная. Аллергологический анамнез не отягощен. Развитие соответственно возрасту. Острые респираторные инфекции 3–4 раза в год, с фебрильными судорогами в анамнезе. Дважды (в 2020 и в 2021 гг.) перенес новую коронавирусную инфекцию.

### Физикальная диагностика

Состояние ребенка при поступлении в ОРИТ тяжелое за счет токсикоза, почечного повреждения. Оценка по шкале комы Глазго — 14 баллов. Кожный покров бледный, субиктеричный, отеки на лице. Грудная клетка симметрична, не вздута, при аускультации дыхание везикулярное, частота дыхательных движений — 24/мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 110 уд./мин, артериальное давление (АД) — 101/57 мм рт. ст. Печень выступает из подреберья +1 см, селезенка не пальпируется. Область почек безболезненна, почки не пальпируются. Диурез самостоятельный, 2,6 мл/кг/ч, моча темная. Масса тела — 20 кг.

### Предварительный диагноз

Гемолитико-уремический синдром. Острое почечное повреждение.

### Динамика и исходы

В общем анализе крови на 10-е сут болезни: гемоглобин — 83 г/л (норма 120–180 г/л), эритроциты —  $3,27 \times 10^{12}$ /л (норма  $3,9\text{--}5,3 \times 10^{12}$ /л), тромбоциты —  $23 \times 10^9$ /л (норма  $150\text{--}400 \times 10^9$ /л), ретикулоциты 2% (норма 2–10%). В биохимическом анализе крови: белок — 50 г/л (норма 57–80 г/л), активность АСТ — 92,2 Ед/л (норма 1,6–48 Ед/л), АЛТ — 66,4 Ед/л (норма 1,6–35 Ед/л), ЛДГ — 1342 Ед/л (норма 110–295 Ед/л), амилазы — 443 Ед/л (норма 28–100 Ед/л), концентрация мочевины — 23,8 ммоль/л (норма 1,8–6,4 ммоль/л), креатинина — 390 мкмоль/л (норма 26–105 мкмоль/л), ферритина — 1845 мкг/л (норма 6–80 мкг/л), холестерин — 2,7 ммоль/л (норма 3,7–5,2 ммоль/л), С3-компонент комплемента — 0,61 г/л (норма — 0,9–1,8 г/л). Скорость клубочковой фильтрации — 13 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. В анализе мочи: реакция на кровь +++, лейкоциты — 1–3 в поле зрения, эритроциты — 1–2 в поле зрения. Показатели коагулограммы, миоглобина в пределах референсных значений. Прямая проба Кумбса положительная. Активность ADAMTS13 — 112% (норма 80–110%). Антитела к вирусу гепатита С (HCV), вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) не обнаружены, поверхностный антиген к вирусному гепатиту В (HBsAg) не обнаружен, антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) не обнаружены.

Рентгенография органов грудной клетки: патологические тени не обнаружены. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек: признаки гепато-

мегалии, диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы, асцита, значительного увеличения почек в размере, обеднение кортикального кровотока. УЗИ плевральных полостей: гидроторакс с двух сторон. Электрокардиография (ЭКГ): атриовентрикулярная блокада I степени. Допплерэхокардиография (ДЭхоКГ): без патологических отклонений.

Консультация гематолога: признаков гемобластоza не обнаружено, тромботическая микроангиопатия. Консультация нефролога: тромботическая микроангиопатия, острое почечное повреждение.

Необходима дифференциальная диагностика между STEC-ГУС, аГУС, рпГУС, тромботической тромбоцитопенической пурпурой, иммунной гемолитической анемией.

Начата антибактериальная терапия: тациллин 1,5 г 3 раза в сутки в/в капельно, инфузионная терапия, нутритивная поддержка. С 10-х по 12-е сут болезни в динамике нарастал уровень азотемии, несмотря на сохраненный темп диуреза 2 мл/кг/ч, оценка по шкале комы Глазго снизилась до 13 баллов, нарастал метаболический ацидоз (BE — 12). Принято решение о начале заместительной почечной терапии, на 12-е сут болезни начат перитонеальный диализ. В связи с угрозой кортикального некроза и вероятной иммунной природой гемолиза принято решение о проведении плазмообмена.

Прямая проба Кумбса в динамике оставалась положительной. При ПЦР-исследовании кала обнаружен норовирус, 2-й генотип. В образцах кала бактериологическими методами и ПЦР *S. pneumoniae* не обнаружены. Антитела IgG к фактору Н комплемента — 308 АУ/мл (норма < 1500 АУ/мл).

В процессе дифференциальной диагностики исключены STEC-ГУС, рпГУС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Коллегиально с сотрудниками кафедры госпитальной педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им Н.Н. Бурденко был предположен клинический диагноз: «Иммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения. Острое повреждение почек (3-я стадия по RIFLE) в результате гемолитического криза. Реактивный панкреатит, гепатит. Реконвалесцент вирусно-бактериальной инфекции (норовирусной, сальмонеллезной)». Назначена гормонотерапия: преднизолон 1,5 мг/кг/сут.

На фоне проводимой терапии — перитонеального диализа в течение 8 сут, 5 сеансов плазмообмена (объем эксфузии 900 мл, замещение однократной донорской свежесамороженной плазмой), гормональной, антибактериальной терапии, парентеральной нутритивной поддержки, терапии ингибиторами протонной помпы — состояние ребенка с положительной динамикой за счет восстановления уровня сознания, количества тромбоцитов и стабилизации концентрации гемоглобина, ребенку не потребовалась трансфузия эритроцитсодержащих сред.

На 19-е сут болезни концентрация креатинина составила 82 мкмоль/л, мочевины — 12,9 ммоль/л, активность ЛДГ — 275 Ед/л, кислотно-основное состояние (КОС) — без патологических отклонений, прекращен перитонеальный диализ. На 21-е сут от начала заболевания удален перитонеальный дренаж. В динамике улучшился аппетит, уменьшена парентеральная нутритивная поддержка. На 23-и сут болезни отмечена однократное повышение АД до 132/92 мм рт. ст., гипертензия купирована нифедипином 2,5 мг внутрь. На 24-е сут болезни ребенок переведен в нефрологическое отделение

ВОДКБ № 1, где продолжена гормональная (с последующей отменой) и гастропротекторная терапия (альмагель).

В динамике отмечено повышение концентрации гемоглобина до 102 г/л, количества тромбоцитов — до  $376 \times 10^9$ /л, нормализовались концентрация мочевины (4,5 ммоль/л), креатинина (52 мкмоль/л), белка крови (60 г/л), С3-компонента комплемента (1,48 г/л) и активность амилазы (74 Ед/л), снизилась активность АЛТ — до 96,4 Ед/л, АСТ — до 53,4 Ед/л, восстановилась скорость клубочковой фильтрации (81 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Анализ мочи без патологических отклонений. Отменен преднизолон, ребенок через 1 мес от начала заболевания выписан домой под амбулаторное наблюдение педиатра, нефролога, гематолога.

В возрасте 6 лет, через 1 год после последнего эпизода, появились субфебрильная температура, боль при глотании, насморк. На следующий день на фоне гипертермии (39,1 °С) развился судорожный синдром с парезом зрения, потерей сознания, который купировался без приема лекарственных препаратов. Госпитализирован в инфекционное отделение ОДКБ № 2, где после внутримышечного введения цефтриаксона зарегистрированы нежелательная реакция в виде централизации кровообращения без падения АД, резкая гипертермия, тремор. Переведен в ОРИТ инфекционного стационара, где проведена инфузия дексаметазона, начата оксигенотерапия. В динамике снижение темпа диуреза, нарастание отеочного синдрома, снижение уровня сознания до 13 баллов по шкале комы Глазго, изменение цвета мочи на бурый, снижение концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов, нарастание концентрации мочевины, креатинина, активности ЛДГ.

На 4-е сут переведен в ОРИТ ВОДКБ № 1 для проведения заместительной почечной терапии с диагнозом: «Гемолитический криз, острое почечное повреждение».

В общем анализе крови: гемоглобин — 83 г/л (норма 125–155 г/л), эритроциты —  $3,03 \times 10^{12}$ /л (норма  $3,9\text{--}5,3 \times 10^{12}$ /л), тромбоциты —  $137 \times 10^9$ /л (норма  $150\text{--}400 \times 10^9$ /л), лейкоциты —  $28,9 \times 10^9$ /л (норма  $5\text{--}14 \times 10^9$ /л). В биохимическом анализе крови: повышение активности АСТ — 928 Ед/л (норма 1,6–48 Ед/л), АЛТ — 137 Ед/л (норма 1,6–35 Ед/л), ЛДГ — 2337 Ед/л (норма 110–295 Ед/л), амилазы — 140 Ед/л (норма 28–100 Ед/л), концентрации билирубина — 42,8 мкмоль/л (норма 3,9–21,0 мкмоль/л), мочевины — 22,5 ммоль/л (норма 1,8–6,4 ммоль/л), креатинина — 258 мкмоль/л (норма 26–105 мкмоль/л), ферритина — 1752 мкг/л (норма 6–80 мкг/л), СРБ — 151,3 мг/л (норма 0–5 мг/л), снижение концентрации холестерина до 3,0 ммоль/л (норма 3,7–5,2 ммоль/л) и С3-компонента комплемента — до 0,7 г/л (норма 0,9–1,8 г/л). В анализе мочи: протеинурия 1,5 г/л (норма 0–0,2 г/л), реакция на кровь ++++, лейкоциты — 1–2 в поле зрения, эритроциты — 25–45 в поле зрения, нитриты +. Прямая проба Кумбса слабоположительная. Антитела к HCV, ВИЧ не обнаружены, HBsAg не обнаружен.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок усилен, сгущен медиально, больше справа, костальная плевра утолщена с двух сторон, очагово-инфильтративные тени не обнаружены. УЗИ органов брюшной полости, почек: признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы, асцита, кровоизлияния в паренхиму почек.

Проведены консультации нефролога, гематолога. Принято решение о необходимости проведения диффе-

ренциальной диагностики между синдромом Фишера – Эванса, тромботической тромбоцитопенической пурпурой, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, агУС, иммунной гемолитической анемией.

Начаты заместительная почечная терапия в виде перитонеального диализа с 4-х сут от начала рецидива, антибактериальная терапия, гормональная терапия (преднизолон), проведен плазмаферез с объемом замещения 300 мл донорской свежезамороженной плазмы, выполнена 3-кратная трансфузия эритроцитарной взвеси по индивидуальному подбору в связи с положительной прямой пробой Кумбса. Ребенок получал нутритивную парентеральную поддержку, гипотензивную терапию.

Дополнительное обследование позволило исключить инфекции: SaRS-CoV-2, вирусы гриппа А и В, патогенные энтеробактерии в кале не обнаружены, по данным ПЦР в мазке из зева герпесвирусов не обнаружено; реакция пассивной гемагглютинации с сальмонеллезным, кишечниоерсиниозным диагностикумом — титры недиагностические, с шигеллезным — титр 1 : 100 (шигелла Зонне). ADAMTS13 — 51%, среди эритроцитов и моноцитов клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии не выявлен, IgG против фактора Н — 96 Ед/л. При повторных исследованиях прямая проба Кумбса отрицательная.

На 11-е сут проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — патологических изменений не выявлено; электроэнцефалография (ЭЭГ) — значительные изменения биоритмики головного мозга, доминирование диффузной низкочастотной ритмики, эпилептиформная активность не зарегистрирована; офтальмоскопия — патологических изменений не выявлено. На фоне терапии удалось добиться нормализации количества тромбоцитов, но состояние ребенка оставалось тяжелым за счет интоксикационного синдрома (упорная рвота, отказ от еды), продолжающегося гемолиза, повреждения почек с анурией, нарастания в динамике концентрации мочевины до 47,6 ммоль/л, креатинина — до 700 мкмоль/л, активности амилазы — до 415 Ед/л, сохранения высокой активности ЛДГ и высокой концентрации ферритина. В связи с недостаточной эффективностью перитонеального диализа с 12-х сут развития рецидива начата продленная вено-венозная гемодиализация.

Проведена телемедицинская консультация со специалистами Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева (Москва) и Детской городской клинической больницы (ДГКБ) св. Владимира (Москва). В результате установлен диагноз: «Атипичный гемолитико-уремический синдром, рецидивирующее течение (1-й рецидив)». Рекомендовано: начать комбинент-блокирующую терапию экулизумабом, провести генетическое исследование.

Через 2 нед от развития рецидива начал увеличиваться темп диуреза (до 0,7 мл/кг/ч к 23-м сут рецидива), закончена заместительная почечная терапия. На 24-е сут инициирована терапия экулизумабом по стандартной схеме. После первой инфузии экулизумаба темп диуреза вырос до 2,7 мл/кг/ч. Продолжены антибактериальная терапия до проведения необходимой иммунизации, нутритивная поддержка, противорвотная терапия (ондасентрон), антисекреторная терапия (омепразол). На 29-е сут удален перитонеальный дренаж.

Через 1 мес от развития рецидива зафиксированы артериальная гипертензия, не купируемая гипотензив-

ными препаратами, эпизод генерализованных клонических судорог, угнетение сознания до уровня сопора (оценка по шкале комы Глазго — 9 баллов), судороги купированы внутривенным введением раствора сибазона 0,5% 1 мл. Проведена компьютерная томография головного мозга: очаговых изменений, признаков кровоизлияний не обнаружено. Состояние с положительной динамикой, уровень сознания восстановился, судороги не повторялись. В плановом порядке проведено МРТ-исследование головного мозга — обнаружены признаки задней обратимой лейкоэнцефалопатии. На фоне терапии нормализовались концентрации мочевины (6,6 ммоль/л), креатинина (36 мкмоль/л), увеличилась концентрация С3-компонента комплемента (2,11 г/л), снизилась до референсных значений активность ЛДГ, но сохранялись высокая активность амилазы (208 Ед/л), отсутствие аппетита, рвота до 3–4 раз в сутки.

По просьбе родителей ребенок с диагнозом: «Атипичный гемолитико-уремический синдром, рецидивирующее течение (1-й рецидив). Вторичная энцефалопатия с судорожным синдромом. Вторичная артериальная гипертензия. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, обострение» переведен в ДГКБ св. Владимира, где находился в течение 3 нед. В ДГКБ продолжены терапия экулизумабом, нутритивная поддержка, антисекреторная терапия (омепразол), спазмолитическая терапия (тримебутин), ферментативная терапия (панкреатин), гастропротекторы (алюминия фосфат), антибактериальная терапия, терапия витамином D<sub>3</sub>, антианемическая терапия (эпоэтин-альфа).

Поддерживающая комплемент-блокирующая терапия экулизумабом продолжена в нефрологическом отделении ВОДКБ № 1 и продолжается на протяжении 2 лет. Инфузии препарата пациент переносит удовлетворительно. Согласно результатам полногеномного секвенирования ДНК в формате трио патогенных вариантов генов, кодирующих белки комплемента, не выявлено. На фоне терапии состояние стабильное: гемоглобин — 126 г/л, тромбоциты —  $264 \times 10^9$ /л, мочевины — 4,6 ммоль/л, креатинин — 51 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 125 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, протеинурии и гематурии нет. По данным УЗИ: признаки гепатомегалии, диффузных

изменений печени, нефромегалии с обеднением кортикального кровотока почек.

### Прогноз

Рецидивирующее течение аГУС при отсутствии генетических aberrаций системы комплемента позволяет отнести пациента к группе высокого риска развития рецидивов.

### Временная шкала

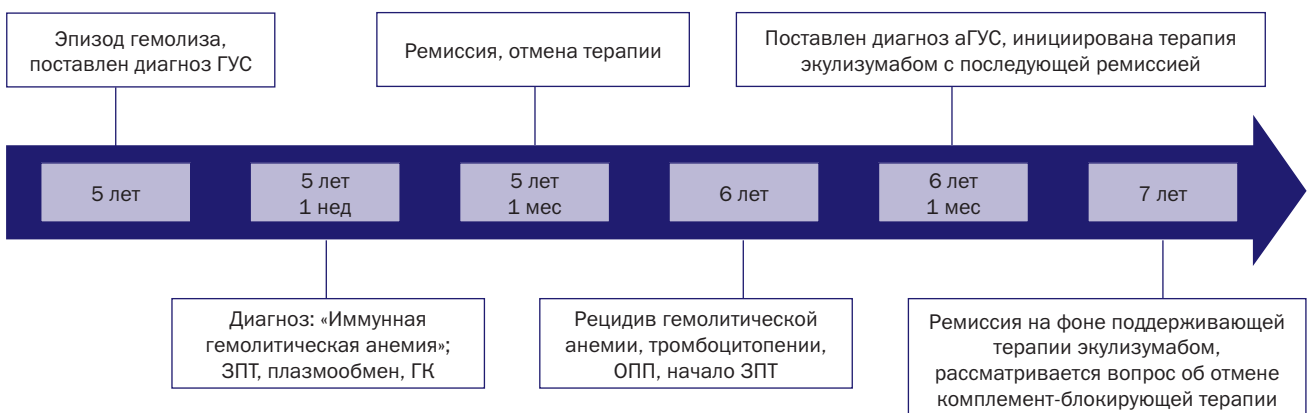
Хронология развития болезни пациента Ш. и ее ключевые события представлены на рисунке.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью течения заболевания в представленном выше клиническом наблюдении является развитие Кумбс-позитивной гемолитической анемии, в том числе во время первого криза. В связи с этим был выполнен ряд диагностических действий с целью исключения рпГУС [1, 4, 8]. В результате обследования (в том числе по данным микробиологического исследования) признаков стрептококковой инфекции не обнаружено. Кроме положительной прямой пробы Кумбса отмечено незначительное снижение концентрации С3-компонента комплемента с его быстрым восстановлением на фоне плазмообмена и терапии глюкокортикоидами. На этом основании был установлен диагноз иммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении. В последующем диагноз аГУС был установлен в связи с рецидивирующим течением ТМА и развитием второго эпизода через 1 год после дебюта заболевания. Во время рецидива прямая проба Кумбса сначала слабоположительная, при повторных исследованиях отрицательная, отмечено стойкое снижение С3-компонента комплемента и одновременно развитие полиорганного поражения: почечного повреждения, потребовавшего заместительной почечной терапии, а также поражения печени, поджелудочной железы, центральной нервной системы с развитием судорожного синдрома. Исключение других причин ТМА и быстрое развитие ремиссии после инициации комплемент-блокирующей терапии также явились подтверждением диагноза аГУС [1].

**Рисунок.** Пациент Ш.: хронология развития болезни, ключевые события

**Figure.** Patient Sh.: disease course, key events



*Примечание.* ГУС — гемолитико-уремический синдром; аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром; ГК — глюкокортикоиды; ЗПТ — заместительная почечная терапия; ОПП — острое почечное повреждение.

*Note.* HUS (ГУС) — hemolytic-uremic syndrome; aHUS (аГУС) — atypical hemolytic-uremic syndrome; GC (ГК) — glucocorticoids; RRT (ЗПТ) — replacement renal therapy; AKI (ОПП) — acute kidney injury.

Своевременная диагностика аГУС необходима для начала патогенетического лечения и достижения таким образом стойкой ремиссии заболевания [1, 3]. Лечение аГУС включает заместительную терапию органических поражений, и в частности коррекцию острого почечного повреждения, тяжелой анемии и проведение патогенетической комплемент-блокирующей терапии.

Экулизумаб (зарегистрирован в Российской Федерации 11.11.2011) — моноклональное антитело, связывающее C5-компонент комплемента и препятствующее таким образом его расщеплению, образованию мембраноатакующих комплексов и повреждению эндотелия [1, 2, 7]. Экулизумаб эффективен не только при аГУС, но и при других формах ТМА, в патогенезе которых задействована система активации комплемента [3, 8]. Разработан и зарегистрирован препарат равилизумаб (зарегистрирован в Российской Федерации 28.02.2023) со схожим механизмом действия, но обладающий большим периодом полувыведения, что увеличивает время ингибирования комплемента и позволяет снизить кратность введения препарата по сравнению с экулизумабом [2, 7]. Проходят исследования новых лекарственных средств для лечения пациентов с аГУС: номакопана [2, 7], семсидирана [2, 7], авакопана [2, 7]. Разработаны препараты, применяемые при других нозологических формах нарушения работы комплемента, которые могут быть эффективны при аГУС: позелимаб, тезидолумаб, кровалимаб, зилукопан [2, 7]. В настоящее время комплемент-блокирующая терапия применяется длительно, но оптимальная ее продолжительность не определена. Проводятся исследования вариантов отмены экулизумаба при аГУС [13].

Положительная реакция Кумбса у описанного нами пациента, вероятно, была связана с сопутствующим инфекционным процессом и появлением антител к эритроцитам. Такое предположение возникло в связи с тем, что некоторые инфекционные агенты способны вызывать гемолитические анемии [14]. Среди возможных причин положительного результата прямой пробы Кумбса также рассматривались побочные реакции лекарственных препаратов, в частности антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов, которые назначались и в дебюте заболевания (цефепим + сульбактам), и во время рецидива (цефтриаксон). Согласно инструкциям к данным препаратам, при применении возможны побочные реакции в виде гемолитической анемии, ложноположительной пробы Кумбса [15, 16]. Вне зависимости от причин развития наличие положительной прямой пробы Кумбса привело к тому, что диагностический процесс занял более чем 1 год, соответственно назначение комплемент-блокирующей терапии также было отсрочено. Несвоевременное назначение патогенетической терапии является одним из факторов неблагоприятного прогноза аГУС [11]. Несмотря на позднее назначение экулизумаба, пациент, по имеющимся у нас данным, находится в ремиссии. Рассматривается вопрос об отмене комплемент-блокирующей терапии согласно имеющемуся мировому опыту [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атипичный ГУС — крайне редкое заболевание, носящее прогрессирующий характер, с неблагоприятным прогнозом при отсутствии патогенетической терапии. Важным фактором в достижении ремиссии и предотвращении полиорганного поражения является своевременная диагностика, которая в связи с орфанностью данной

патологии может представлять значительную трудность даже при типичном течении. Дифференциальная диагностика в виде скрупулезного исключения других причин тромботической микроангиопатии способствует установлению верного диагноза и назначению патогенетической терапии. При атипичном течении диагностика может потребовать больше времени, что отсрочит начало терапии. Назначение комплемент-блокирующей терапии в виде экулизумаба и его биологических аналогов позволяет достичь стойкой ремиссии и улучшить качество жизни пациентов.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 16.04.2024).

## INFORMED CONSENT

Patient's legal representatives have signed informed voluntary consent on the publication of examination and treatment results in scientific journal, including its electronic version (signed on 16.04.2024).

## ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность Евгении Михайловне Ковалик, заведующей нефрологическим отделением Воронежской областной детской клинической больницы № 1, за предоставление катamnестической информации о пациенте, а также Ирине Николаевне Поповой, к.м.н., заведующей центром анестезиологии и реанимации Воронежской областной детской клинической больницы № 1, за перевод аннотации на английский язык.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to Evgeniya Mikhaylovna Kovalik, head of nephrology department in the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, for providing medical data about the patient, as well as Irina Nikolaevna Popova, candidate of medicine, head of anesthesiology and resuscitation center in the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, for translating the abstract into English.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Д.С. Калаев** — определение концепции, проведение исследования, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

**Т.Л. Настаушева** — руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи.

**Е.М. Чичуга** — определение концепции, администрирование проекта, пересмотр и редактирование рукописи.

**И.Н. Спицын** — проведение исследования, работа с данными, анализ данных.

**Н.А. Скориков** — проведение исследования, работа с данными, анализ данных.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Dmitry S. Kalaev** — study concept, conducting the study, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

**Tatyana L. Nastausheva** — guidance, manuscript review and editing.

**Ekaterina M. Chichuga** — study concept, administration, manuscript review and editing.

**Ilya N. Spitsyn** — conducting the study, data processing, data analysis.

**Nicolay A. Skorikov** — conducting the study, data processing, data analysis.

#### ORCID

**Д.С. Калаев**

<https://orcid.org/0009-0002-0907-253X>

**Т.Л. Настаушева**

<https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>

**Е.М. Чичуга**

<https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>

**И.Н. Спицын**

<https://orcid.org/0009-0005-8952-0719>

**Н.А. Скориков**

<https://orcid.org/0009-0008-4763-5659>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Баранов А.А. и др. Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 127–152. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400> [Emirova KhM, Abaseeva TYu, Baranov AA, et al. Modern Approaches to the Management of Children with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):127–152. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400>]
2. Raina R, Vijayvargiya N, Khooblal A, et al. Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Advances. *Cells*. 2021;10(12):3580. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10123580>
3. Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep*. 2021;6(1):11–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.009>
4. Blasco M, Guillén E, Quintana LF, et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clin Kidney J*. 2020;14(4):1055–1066. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa195>
5. Yan K, Desai K, Gullapalli L, et al. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin Epidemiol*. 2020;12:295–305. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S245642>
6. Gilbert RD, Al-Dakkak I, Boothe C, et al. Demographics and baseline disease characteristics of UK patients within the global aHUS registry. *BMC Nephrol*. 2025;26(1):434. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-025-04321-x>
7. Gurevich E, Landau D. Pharmacological Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatric Patients: Current and Future. *Paediatr Drugs*. 2023;25(2):193–202. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00555-6>
8. Holle J, Habbig S, Gratopp A, et al. Complement activation in children with Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(5):1311–1315. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04952-w>
9. Васильченкова П.И., Гальцева И.В., Лукина Е.А. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современное состояние вопроса // *Онкогематология*. — 2023. — Т. 18. — № 2. — С. 60–67. — doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-2-60-67> [Vasilchenkova PI, Galtseva IV, Lukina EA. Autoimmune hemolytic anemia: the current state of the issue. *Oncohematology*. 2023;18(2):60–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-2-60-67>]
10. Байко С.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей: практические аспекты дифференциальной диагностики и лечение // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2021. — Т. 100. — № 4. — С. 64–73. [Baiko SV. Atypical hemolytic

uremic syndrome in children: practical aspects of differential diagnostics and treatment. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(4):64–73. (In Russ).]

11. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Вахитов В.К. и др. Предикторы неблагоприятного прогноза атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей // *Практическая медицина*. — 2024. — Т. 22. — № 2. — С. 64–71. [Emirova KhM, Orlova OM, Vakhitov VK, et al. Predictors of unfavorable prognosis of atypical hemolytic-uremic syndrome in children. *Practical medicine*. 2024;22(2):64–71. (In Russ).]

12. Цыгин А.Н., Мазо А.М., Ананьин П.В. и др. Клиническая и генетическая характеристика российских детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 96. — № 2. — С. 65–73. [Tsygin AN, Mazo AM, Ananyin PV, et al. Clinical and genetic characteristic of Russian children with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Pediatria*. 2017;96(2):65–73. (In Russ).]

13. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021;137(18):2438–2449.

14. Сайфуллин Р.Ф., Абдиева К.Е., Разумейкина А.В. и др. Клинический случай инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр, осложненного аутоиммунной гемолитической анемией // *Детские инфекции*. — 2024. — Т. 23. — № 2. — С. 55–60. — doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-55-60> [Sayfullin RF, Abdieva KE, Razumeykina AV, et al. A case of infectious mononucleosis caused by Epstein – Barr virus complicated by autoimmune hemolytic anemia. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024;23(2):55–60. doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-55-60> (In Russ).]

15. Цефелим + Сульбактам, 1000 мг + 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения: листок-вкладыш — информация для пациента. [Cefepime + Sulbactam, 1000 mg + 1000 mg, powder for solution for intravenous and intramuscular administration: package insert — information for the patient. (In Russ).] Доступно по: [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП\\_N\\_008661\\_-\\_ПГ-RU\\_/Instrlmg\\_2025\\_02\\_13\\_1513791/26bcc8fd-6b02-439c-ae1c-19c926fc7b84.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП_N_008661_-_ПГ-RU_/Instrlmg_2025_02_13_1513791/26bcc8fd-6b02-439c-ae1c-19c926fc7b84.pdf). Ссылка активна на 01.04.2026.

16. Цефтриаксон: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. [Ceftriaxone: instructions for medical use of the drug. (In Russ).] Доступно по: [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛСР-003634\\_10/Instrlmg\\_2021\\_6\\_8\\_1469833/ЛСР-003634\\_10\[2021\]\\_0.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛСР-003634_10/Instrlmg_2021_6_8_1469833/ЛСР-003634_10[2021]_0.pdf). Ссылка активна на 01.04.2026.