

sequences and of 13 novel mutations causing glutaric aciduria type I. Hum. Genet. 1998; 102 (4): 452–458.

16. Harting I, Boy N, Heringer J, Seitz A, Bendszus M, Pouwels PJW, Kolker S. 1H-MRS in glutaric aciduria type I: impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. J. Inherit. Metab. Dis. 2015; 38 (5): 829–838.

17. Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. Pediatr. Radiol. 2003; 33 (12): 823–830.

18. Strauss KA, Morton DH. Type I Glutaric Aciduria, Part 2: A Model of Acute Striatal Necrosis. Am. J. Med. Genet. Part C (Semin. Med. Genet.). 2003; 121 (1): 53–70.

19. Osaka H, Kimura S, Nezu A, Yamazaki S, Saiton K, Yamaguchi S. Chronic subdural hematoma, as an initial manifestation of glutaric aciduria type-1. Brain Dev. 1993; 15 (2): 125–127.

20. Piatt JH, Frim D. Glutaric aciduria type 1 and nonaccidental head injury. Pediatrics. 2002; 109 (3): 554.

21. Vester EM, Vesser G, Wijburg FA, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR. Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. Eur. J. Pediatr. 2016; 175 (7): 1001–1006.

22. Hou LC, Veeravagu A, Hsu AR, Enns GM, Huhn SL. Glutaric acidemia type I: a neurosurgical perspective. Report of two cases. J. Neurosurg. 2007; 107 (2): 167–172.

23. Harting I, Boy N, Heringer J, Seitz A, Bendszus M, Pouwels PJW, Kolker S. 1H-MRS in glutaric aciduria type 1: impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. J. Inherit. Metab. Dis. 2015; 38 (5): 829–838.

24. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. Pediatrics. 2003; 111 (6) (Pt 1): 1399–1406.

25. Kolker S, Garbade SF, Boy N, Maier EM, Meissner T, Muhlhausen C, et al. Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. Pediatr. Res. 2007; 62 (3): 357–363.

26. Bishop FS, Liu JK, McCall TD, Brockmeyer DL. Glutaric aciduria type 1 presenting as bilateral subdural hematomas mimicking nonaccidental trauma. Case report and review of the literature. J. Neurosurg. 2007; 106 (3) (Suppl.): 222–226.

27. Mehta N, Kaur G. Anesthetic Management for Fracture Head of Radius in a Child with Glutaric Aciduria type-1. Anesth. Essays Res. 2018; 12 (2): 601–603.

28. Strauss KA, Donnelly P, Wintermark M. Cerebral haemodynamics in patients with glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Brain. 2010; 133 (1): 76–92.

© Байко С.В., 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-293-296  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-293-296>

С.В. Байко

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОАНАЛОГА ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ЭКУЛИЗУМАБА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗВРАТА АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПОЧЕЧНЫЙ ТРАНСПЛАНТАТ У РЕБЕНКА

1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск,  
Республика Беларусь



В статье представлен клинический случай атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), дебют которого протекал под маской типичного ГУС. После 4-месячного пребывания на гемодиализе последующие 9 месяцев ребенок не нуждался в заместительной почечной терапии. Развитие терминальной почечной недостаточности потребовало молекулярно-генетического исследования для уточнения диагноза. У ребенка выявлены мутации генов регуляторных белков системы комплемента – фактора I и MCP. Риск возврата аГУС в почечный трансплантат без проведения патогенетической профилактики при мутациях этих генов составляет до 80%. Применение российского биоаналога экулизумаба до и после трансплантации почки позволило предотвратить активацию комплемента и возврат заболевания в пересаженный орган.

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром, трансплантация почки, экулизумаб, профилактика возврата, дети.

**Цит.:** С.В. Байко. Первый опыт использования биоаналога оригинального препарата экулизумаба для профилактики возврата атипичного гемолитико-уремического синдрома в почечный трансплантат у ребенка. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (1): 293–296.

### Контактная информация:

Байко Сергей Валерьевич – д.м.н., проф.  
1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета  
Адрес: Республика Беларусь, 220020, г. Минск,  
ул. Нарочанская, 17  
Тел.: (37517) 250-37-61  
baiko@yandex.ru  
Статья поступила 15.12.20  
Принята к печати 22.01.21

### Contact information:

Baiko Sergey Valerievich – MD, prof. of the  
1<sup>st</sup> Department of Pediatric Diseases,  
Belarusian State Medical University  
Address: Belarus, 220020, Minsk,  
ul. Narochanskaya, 17  
Phone: (37517) 250-37-61  
baiko@yandex.ru  
Received on Dec. 15, 2020  
Submitted for publication on Jan. 22, 2021

# THE FIRST EXPERIENCE OF USING THE BIOSIMILAR OF ORIGINAL ECULIZUMAB FOR PREVENTION OF ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME RECURRENCE AFTER RENAL TRANSPLANTATION IN A CHILD

Department of Children's Diseases № 1 of the Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents a clinical case of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), the debut of which proceeded under the guise of a typical HUS. After 4 months of hemodialysis, the child did not need renal replacement therapy for the next 9 months. The development of end-stage renal failure required a molecular genetic study to clarify the diagnosis. The child has mutations in the genes of the complement regulatory proteins – factor I and MCP. The risk of aHUS recurrence with these genes mutations to a renal transplant without pathogenetic prophylaxis is up to 80%. The use of the Russian biosimilar eculizumab before and after kidney transplantation allowed to prevent the activation of complement and disease recurrence to transplanted organ.

**Keywords:** atypical hemolytic-uremic syndrome, kidney transplantation, eculizumab, prevention of recurrence, children.

**For citation:** S.V. Baiko. The first experience of using the biosimilar of original eculizumab for prevention of atypical hemolytic-uremic syndrome recurrence after renal transplantation in a child. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2021; 100 (1): 293–296.*

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это редкая прогрессирующая форма системной тромботической микроангиопатии (ТМА), которая развивается вследствие неконтролируемой активации системы комплемента и характеризуется преимущественным поражением сосудов микроциркуляторного русла почек. В основе заболевания лежат как генетические дефекты (мутации генов, кодирующих синтез белков-регуляторов: *CFH*, *CFI*, *CFB*, *MCP*, *THBD* и белков-активаторов системы комплемента: *CFB*, *C3*), так и аутоиммунная патология (выработка аутоантител к фактору H) [1, 2].

До использования комплемент-блокирующих антител прогноз аГУС в отношении жизни и почечной выживаемости был неблагоприятным. Риск развития рецидива аГУС после трансплантации почки выше у пациентов с мутациями в генах, кодирующих плазменные белки-регуляторы системы комплемента (факторы H, I, В) – 64–100% и реже мембранного кофактора (MCP) – 18%. Изолированная трансплантация почки ранее была противопоказана пациентам с аГУС, а для предотвращения рецидивов использовали комбинированную трансплантацию почки и печени и профилактический плазмаферез [3]. В последнее десятилетие представлено множество доказательств эффективности гуманизованного моноклонального антитела против C5 компонента комплемента – экулизумаба в профилактике и лечении рецидивов аГУС после трансплантации почки [4].

В 2019 г. в России и в 2020 г. в Беларуси зарегистрирован биоаналог оригинального препарата экулизумаба «Элизария» (производство АО «ГЕНЕРИУМ», Россия). Биоэквивалентность препарата по фармакокинетике, фармакодинамике, токсикокинетике и иммуногенности лабораторно подтверждена на животных [5], а клиническая эффективность доказана у пациентов с аГУС [6–9] и с ночной пароксизмальной гемоглобинурией [10, 11].

## Клиническое наблюдение

Пациент К., 2008 г. р., заболел остро в возрасте 10 лет, когда появились многократная рвота и диарея, повышение температуры тела до 38° С. Через 4 ч после появления первых симптомов ребенок был госпитализирован в детскую инфекционную больницу г. Минска. Несмотря на проводимое лечение (инфузионную, антибактериальную терапию), последующие сутки сохранялись многократная рвота (до 10 раз) и понос (более 20 раз), появились сильные боли в животе и прожилки крови в стуле.

С учетом выраженного болевого синдрома мальчик переведен в детский хирургический центр. С диагностической целью выполнена лапароскопия: в брюшной полости обнаружен выпот желтого цвета с геморрагическим оттенком; тонкая кишка без патологии; толстая кишка – от купола слепой кишки до входа в малый таз инфильтрирована, гиперемирована, с петехиальными кровоизлияниями, местами фиксирована сальником. Хирургической патологии не выявлено. В лабораторных показателях: анемия – гемоглобин (Hb) 95 г/л, тромбоцитопения 95,6×10<sup>9</sup>/л, гиперазотемия (креатинин (СКр) 165,9–294,3 мкмоль/л, мочевины 8,61–14,97 ммоль/л), в общем анализе мочи – белок 2 г/л, эритроциты – 3–4/1. В послеоперационном периоде – анурия.

Учитывая нарастание азотемии и сохраняющуюся анурию, пациент на следующие сутки переведен в Республиканский центр детской нефрологии и заместительной почечной терапии г. Минска. На момент поступления тяжесть состояния обусловлена уремической интоксикацией. Ребенок не температурит, стул был 2 раза в день без патологических примесей. При поступлении в общем анализе крови: Hb 113 г/л, тромбоцитопения 77×10<sup>9</sup>/л, лейкоцитоз 37,4×10<sup>9</sup>/л. В биохимическом анализе крови: СКр 378,5 мкмоль/л, мочевины 21,5 ммоль/л, АлАТ 148,7 Е/л (норма до 30 Е/л), АсАТ 199 Е/л (норма до 40 Е/л), ЛДГ 2337

Е/л (норма до 325 Е/л), СРБ 55,6 мг/л (норма до 5 мг/л); снижение С3 компонента комплемента до 0,72 г/л (норма 0,9–1,8 г/л) при нормальном С4; метаболический ацидоз. Веротоксин в кале экспресс-методом не выявлен. Была также исключена аутоиммунная гемолитическая анемия (антиэритроцитарные антитела и прямая проба Кумбса отрицательные). С учетом выраженности азотемии и умеренного снижения количества тромбоцитов исключена тромбоцитопеническая пурпура (уровень ADAMTS-13 не определялся). Ребенку выставлен диагноз: типичный ГУС тяжелой степени В. Острое почечное повреждение 3-й ст., олигоанурическая стадия. Вторичная артериальная гипертензия. На следующий день после поступления в стационар начато проведение гемодиализа (ГД).

Ребенку неоднократно переливали отмытые эритроциты, 20% раствор альбумина, проводили антибактериальную и антигипертензивную (амлодипин, метопролол) терапию.

После 3-го сеанса ГД у ребенка на фоне стабильного состояния появились галлюцинации, которые сохранялись 2 суток.

В последующем отмечалась нормализация количества тромбоцитов на 7-е сутки, на 20-е сутки восстановился диурез – более 1 мл/кг/ч, однако сохранялась азотемия.

Учитывая необходимость продолжения ГД более 1 месяца на фоне восстановления диуреза, проведена биопсия почек. Выявлена картина выраженных стромальных изменений (умеренно выраженные диффузные полиморфноклеточные инфильтрация и фиброз) с участком выраженного фиброза и гломерулосклероза группы клубочков (8/11) на месте организованного кортикального некроза, признаки сохраняющегося некроза в почечных канальцах и выраженной тромботической микроангиопатии в сосудах (в артериях мелкого и среднего калибра определялись явления тромботической микроангиопатии с утолщением стенок сосудов и их фиброзом, пролиферацией эндотелия, облитерацией просвета сосудов, организованными тромботическими массами, в отдельных артериях отмечалось наличие пенистых клеток в стенке).

Через 4 месяца после дебюта заболевания по данным ультразвукового исследования сердца выявлен тромб в правом предсердии, что потребовало его кардиохирургического удаления в специализированном центре. За несколько дней до этого остановлено проведение ГД в связи со стабилизацией концентрации додиализного СКр крови на уровне 300–330 мкмоль/л и междиализного клиренса по эндогенному креатинину на уровне 12,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Эпизодов тромбоцитопении и анемии после острого периода ГУС не отмечалось.

С учетом развития хронической болезни почек V стадии и потребности в дальнейшем в трансплантации почки ребенку для исключения аГУС выполнено полноэкзомное секвенирование нового поколения. В гене *CFI* хромосомы 4 выявлена мутация с. 772G>A (p.Ala258Thr) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена в 5-м экзоне), которая по одним базам определена как вероятно патогенная,

по другим – как с неизвестным клиническим значением с частотой встречаемости в популяции 0,01%. В гене *CD46* хромосомы 1 выявлена мутация с. 1058C>T (p.Ala353Val) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена в 11-м экзоне), которая по одним базам определена как вероятно патогенная, по другим – как вероятно доброкачественная с частотой встречаемости в популяции 1,56%. Фактор I и MCP (*CD46*) являются одними из основных ингибиторов активности альтернативного пути комплемента. Мутации в генах *CFI* и *CD46* сопровождаются снижением концентрации соответствующих факторов, что может приводить к неконтролируемой активации комплемента с повреждением эндотелия сосудов и развитием ТМА [12, 13].

На основании полученных данных диагноз ребенку был изменен с типичного ГУС на аГУС, а диарейная продрома в дебюте заболевания расценена как триггер. Отсутствие на тот момент зарегистрированных в стране комплемент-блокирующих лекарственных средств не позволило начать патогенетическую терапию.

Через 9 месяцев бездиализного периода отмечалось нарастание СКр крови до 797 мкмоль/л, что потребовало возврата проведения ГД.

Предполагая возможное применение комплемент-блокирующей профилактики рецидива аГУС после пересадки почки, проведена вакцинация против менингококковой, пневмококковой инфекций, инфекции, вызываемой гемофильной палочкой, что позволило включить ребенка в лист ожидания почечного трансплантата.

Поскольку у ребенка отмечалось рецидивирование тромбозов (тромб полости правого предсердия, тромбоз артериовенозной фистулы), выполнены исследования на врожденную тромбофилию: концентрации протеинов С, S, антитромбина 3 в пределах нормы, не выявлены полиморфные генотипы протромбина и фактора Лейдена. Однако не весь спектр маркеров тромбофилии был доступен, поэтому остается необходимость исследования генов, ответственных за синтез ингибитора активатора плазминогена, тромбоцитарных рецепторов, ферментов фолатного цикла и др.

Через 1 год и 9 месяцев после дебюта аГУС мальчик вызван в клинику для выполнения трансплантации почки от умершего донора. Уровень предрасполагающих антител реципиента – 0%. Возраст донора – 48 лет, мужчина, причина смерти – черепно-мозговая травма. Количество несовпадений по HLA A, B, Dr B1 донора и реципиента – 1–2–1. Длительность операции 3 ч 10 мин, холодовой ишемии – 11 ч. Трансплантат имплантирован забрюшинно. Отмечалась немедленная функция пересаженной почки.

Учитывая мутацию в гене фактора комплемента I, пациент отнесен к группе умеренного риска возврата аГУС в трансплантат [12, 14, 15]. Для профилактики рецидива аГУС с учетом массы тела ребенка (39 кг) назначен биоаналог экулизумаба «Элизария» (производство «ГЕНЕРИУМ», Россия) – за 1 ч до трансплантации 600 мг, в 1-й и 8-й дни после операции – 600 мг, с 22-го дня – по 900 мг каждые 2 недели. Минимальная длительность профилактики рецидива аГУС составит 1 год после операции [14, 15].

Иммуносупрессивное лечение включало индукцию метилпреднизолоном 600 мг/м<sup>2</sup> и базиликсимабом 20 мг (+20 мг на 4-е сутки) и поддерживающую терапию: такролимус, микофенолата мофетил и метилпреднизолон по стандартному протоколу.

Эпизодов ТМА за последующие 3 месяца после операции не отмечалось. Уровни гемоглобина, тромбоцитов, ЛДГ оставались в пределах нормы. Функция трансплантата удовлетворительная: скорость клубочковой фильтрации 98,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, СКр крови 58,5 мкмоль/л при выписке из стационара.

### Заключение

Представленное наблюдение еще раз подтверждает, что диарейная продрома может ассоциироваться не только с типичным ГУС, но и выступать триггером аГУС. В нашем клиническом наблюдении дебют заболевания на фоне гемоколита не позволил сразу установить диагноз аГУС, хотя и имелась настороженность, учитывая системный характер ТМА, – поражение почек и ЦНС, возраст ребенка (10 лет). Развитие терминальной почечной недостаточности и необходимость планирования трансплантации почки потребовали проведения молекулярно-генетического исследования для исключения аГУС. Выявление мутаций генов фактора I и MCP позволили диагностировать аГУС, в клинической картине которого преобладали тяжелые почечные повреждения над гематологиче-

скими, что и привело к неблагоприятному почечному исходу. Высокий риск возврата аГУС в почечный трансплантат, учитывая мутации двух генов, кодирующих регуляторные белки системы комплемента, требовал назначения специфической профилактики рецидива заболевания. Использование лекарственного средства «Элизария» (производство «ГЕНЕРИУМ», Россия), блокирующего образование мембраноатакующего комплекса комплемента, позволило предотвратить возврат аГУС в почечный трансплантат. Минимальная длительность профилактики рецидива в нашем клиническом наблюдении составит 1 год.

**Финансирование:** статья подготовлена при участии компании ГЕНЕРИУМ.

**Конфликт интересов:** автор заявил об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Funding:** the article was prepared with the participation of GENERIUM company.

**Competing interests:** the author declare that they have no competing interests.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Baiko S.V.  0000-0001-5860-856X

### Список литературы

1. Козловская Н.Л., Эмирова Х.М. Патология комплемента в практике нефролога: атипичный гемолитико-уремический синдром. Сборник актуальных клинических наблюдений. М.: Медиа Сфера, 2020: 152.
2. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018: 524.
3. Noris M, Remuzzi G. Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013; 22 (6): 704–712.
4. Raina R, Grewal MK, Radhakrishnan Y, Tatineni V, DeCooy M, Burke LL, Bagga A. Optimal management of atypical hemolytic uremic disease: challenges and solutions. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2019; 12: 183–204.
5. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014; 1: 21–36.
6. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л., Генералова Г.А., Панкратенко Т.Е., Абасеева Т.Ю. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (5): 225–229.
7. Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urology & Nephrology Open Access Journal.* 2020; 8 (2): 37–40.
8. Lavrishcheva Y, Jakovenko A, Kudlay D. First Russian bosimilar of eculizumab in the treatment of an adult patient with atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020; 35 (Suppl. 3): gfaa142.P0137.
9. Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналогов оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 5–9. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000649.
10. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, Gapchenko E, Markova O, Zuev E, Kudlay D. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood.* 2019; 134 (Suppl. 1): 3748.
11. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., Давыдкин И.Л., Константинова Т.С., Шамрай В.С. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналогов экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (7): 77–84.
12. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31 (1): 15–39.
13. de Jong S, Volokhina EB, de Breuk A, Nilsson SC, de Jong EK, van der Kar NCAJ, et al. Effect of rare coding variants in the CFI gene on Factor I expression levels. *Hum. Mol. Genet.* 2020; 29 (14): 2313–2324.
14. Каабак М.М., Молчанова Е.А., Нестеренко И.В., Пинчук А.В., Прокопенко Е.И., Столяревич Е.С. и др. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов. Трансплантация почки у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом: клинические и организационно-методические аспекты ведения пациентов. *Клиническая нефрология.* 2018; 3: 8–14.
15. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 91 (3): 539–551.