

Атипичный гемолитико-уремический синдром: клинический случай

Мария Константиновна Иванова, Татьяна Александровна Журавлева, Татьяна Станиславовна Морозова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Введение. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) представляет собой хроническое жизнеугрожающее состояние, характеризующееся рецидивирующими эпизодами микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении и ишемического повреждения органов-мишеней, прежде всего почек и головного мозга. Заболеваемость аГУС оценивается в 1–2 случая на миллион населения в год, при этом более половины случаев манифестирует в детском возрасте [1]. Высокий риск терминальной почечной недостаточности (до 50–60 % случаев в период до экзулиумаба) и летального исхода обуславливает актуальность ранней диагностики и своевременного начала патогенетической терапии. В основе патогенеза аГУС лежит неконтролируемая активация альтернативного пути системы комплемента на поверхности эндотелия сосудов. Следствием неконтролируемой активации комплемента является образование мембраноатакующего комплекса (C5b-9), который напрямую повреждает эндотелий, индуцирует прокоагулянтный статус, активацию тромбоцитов и их адгезию к субэндотелию, что в конечном итоге приводит к формированию микротромбов и ишемии тканей [2].

Клиническая картина аГУС характеризуется классической триадой [3]: микроангиопатической гемолитической анемией (шизоциты в мазке крови, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижение гаптоглобина); тромбоцитопенией; острым почечным повреждением (олигурия, протеинурия, гематурия, повышение креатинина). В отличие от типичного ГУС для аГУС характерны рецидивирующее течение, более тяжелая артериальная гипертензия и высокая частота экстраренальных проявлений (поражение центральной нервной системы, сердца, желудочно-кишечного тракта). Дифференциальная диагностика должна проводиться с широким спектром тромботических микроангиопатий (ТМА): ГУС, ассоциированным с шига-токсином; тромботической тромбоцитопенической пурпурой — определяется тяжелый дефицит ADAMTS13^{*}; вторичными ТМА (при злокачественной гипертензии, склеродермии, HELLP-синдроме^{**}, трансплантации почки). Исторически основными методами лечения были плазмотерапия (плазмаферез и инфузия

^{*} ADAMTS13 — дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина типа 1, член 13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13).

^{**} HELLP — гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов и низкий уровень тромбоцитов (англ. Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets).

свежезамороженной плазмы), направленная на удаление мутантных белков или антител и восполнение дефицита физиологических регуляторов. Однако эффективность этого подхода была вариабельной и часто недостаточной. Переломным моментом стало внедрение в клиническую практику экулизумаба — гуманизированного моноклонального антитела, селективно связывающего белок комплемента C5 и блокирующего образование мембраноатакующего комплекса C5b-9 [4].

Цель — демонстрация редкого клинического случая орфанного заболевания атипичного ГУС с положительным ответом на лечение экулизумабом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ истории болезни стационарного больного и выписок из амбулаторной карты пациента 30 лет, постоянно наблюдающегося в Свердловской областной клинической больнице № 1. При написании работы проведен аналитический обзор научной литературы, индексируемой в международных базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library) за период 2000–2024 гг.

Результаты. Пациент Ш., 1994 г. р. Из анамнеза жизни и семейного анамнеза известно, что отец пациента умер в молодом возрасте внезапно по неизвестной причине. Сам пациент помимо аГУС указывает только на перенесенные острые респираторные заболевания. Пациент Ш. заболел остро в детстве, в 8 лет, когда появились следующие симптомы: лихорадка, слабость, носовое и желудочное кровотечения, макрогематурия, в связи с чем был госпитализирован в детское нефрологическое отделение, где обнаружены явления острого почечного повреждения (ОПП) с повышением креатинина сыворотки крови до 180 мкмол/л, анемия (гемоглобин 66 г/л), тромбоцитопения (29×10^9 /л) и гемолиз (повышение свободного гемоглобина). Это состояние названо гемолитическим кризом с ОПП. Проводилось лечение преднизолоном, гемотрансфузиями. Состояние полностью нормализовалось. Обсуждался диагноз врожденной гемолитической анемии, но в дальнейшем он был отвергнут и пациент наблюдался детскими нефрологами с рабочим диагнозом «хронический гломерулонефрит, гематурический вариант».

В 13 лет вновь наблюдались явления гемолитического криза с ОПП и полным регрессом симптоматики. Эти состояния участились и возникали фактически после каждого острого респираторного заболевания и все тяжелее переносились пациентом (1–2 раза в год). Диагноз аГУС установлен уже во взрослом возрасте — в 20 лет. Во время очередного гемолитического криза с ОПП в 2014 г. констатируется ТМА: тромбоцитопения (45×10^9 /л), анемия (гемоглобин — 91 г/л), шизоцитоз, повышение ЛДГ до 2059 ЕД/л, креатинин — 286 мкмоль/л. Указанное обострение ТМА купировано с помощью свежезамороженной плазмы. Обследование пациента позволило исключить иные причины тромботической микроангиопатии и гемолиза: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (уровень металлопротеиназы ADAMTS-13, 63 %, нет дефицита), катастрофический антифосфолипидный синдром (ан-

титела к кардиолипинам и ДНК* отрицательны), STEC-ГУС (отсутствие диареи), аутоиммунная гемолитическая анемия (отрицательная проба Кумбса). Отсутствие ПНГ-клона** позволило исключить диагноз ПНГ. Таким образом, установлен диагноз аГУС, который на сегодня не вызывает сомнений.

Приведем результаты лабораторной и инструментальной диагностики на момент диагностики аГУС (во время острой ТМА, 2014). Общий анализ крови: эритроциты — $2,87 \times 10^{12}/л$; шизоциты — 2,1 %; гемоглобин — 91 г/л; лейкоциты — $10,2 \times 10^9/л$; эозинофилы — 2 %; палочкоядерные нейтрофилы — 3 %; сегментоядерные нейтрофилы — 66 %; лимфоциты — 19 %; моноциты — 10 %; тромбоциты $45 \times 10^9/л$. Биохимический анализ крови: общий белок — 62 г/л; общий билирубин — 36 мкмоль/л; аспартатаминотрансфераза — 23 ЕД/л; аланинаминотрансфераза — 34 ЕД/л; глюкоза — 4,1 ммоль/л; креатинин — 286 мкмоль/л; мочевины — 10,0 ммоль/л; ЛДГ — 2059 ЕД/л; амилаза — 94 ЕД/л. ADAMTS13-фактор — 63 %. ПНГ — отсутствие клона ПНГ. Иммунологические исследования: С-реактивный белок ($N = \text{до } 4,0$) — 3,1 мг/л; циркулирующие иммунные комплексы ($N = 0,0-100,0$) 24 ЕД; титр комплемента C_3 ($N = 0,9-1,8$) — 0,87 мг/мл; титр комплемента C_4 ($N = 0,1-0,4$) — 0,25 мг/мл; иммуноглобулины А (*англ.* immunoglobulins, IgA) ($N = 0,7-4,0$) — 3,0 г/л; IgM ($N = 0,4-2,6$) — 0,97 г/л; IgG ($N = 7,0-17,0$) — 13,7 г/л; антитела к нативной ДНК ($N = 0-20$) — 1,2 МЕ/мл; антитела к экстрагируемым ядерным антигенам ($N = 0-1,1$) — 0,3 ЕД; антинейтрофильные антитела ($N = 0-1,1$) — 0,14 ЕД; антитела к кардиолипину ($N = 0-1,1$) — 0,17 ЕД; антитела к бета-2-гликопротеину 1 типа ($N = 0-1,1$) — 0,01 ЕД. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время — 32,1 сек.; протромбиновый индекс — 91 %; международное нормализованное отношение — 1,1 у. е.; тромбоциты — $54 \times 10^9/л$; фибриноген — 2,7 г/л; фактор Виллебранда — 310 % ($N = 51-139$ %). Поверхностный антиген вируса гепатита В, вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека — отрицательно. Проба Кумбса — отрицательно. Общий анализ мочи: удельный вес — 1011 г/л; глюкоза — отрицательно; белок — 2,0 г/л; лейкоциты ед., эритроциты 1200, цилиндры, эпителий, соли, бактерии — отрицательно. Электрокардиография: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 92 ударов в минуту, без патологии. Эхокардиография: в пределах нормы, фракция выброса левого желудочка — 65 %. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников: патологии органов брюшной полости, почек и надпочечников не выявлено. Рентгенография органов грудной клетки: очаговых, инфильтративных изменений в легких не выявлено.

Пациент Ш. включен в Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению жизни граждан или их ин-

* ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

** ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

валидности (его региональный сегмент), в соответствии с постановлением Правительства России от 26 апреля 2012 г. № 403. С учетом своеобразного течения заболевания (рецидивирующие гемолитические кризы, сопровождающиеся ОПП с последующим регрессом симптоматики) решено назначить патогенетическую терапию заболевания экулизумабом (единственный зарегистрированный блокатор C5-терминального фрагмента комплемента, применяемый для таргетной терапии аГУС) по схеме индукции в момент развития эпизода ТМА. Такой эпизод наблюдался в 2015 г. и был полностью купирован при проведении терапии экулизумабом по схеме индукции (900 мг (3 флакона по 300 мг) в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю в течение месяца), при этом наблюдались как купирование гемолиза, так и восстановление функции почек. Экулизумаб был отменен. С 2015 по 2019 г. рецидивов гемолиза не отмечалось. В феврале 2019 г. после гриппа развился рецидив аГУС. Явления тромботической микроангиопатии: макрогематурия, повышение креатинина, гемолиз (повышение ЛДГ до 3000, снижение уровня тромбоцитов до 90). Возобновлена терапия экулизумабом по схеме индукции с переходом на поддерживающий режим (1 200 мг каждые 2 недели). Терапия продолжена. В течение 2023 г. — 1-й половины 2024 г. состояние пациента удовлетворительное (таблица).

**Динамика основных лабораторных показателей пациента Ш.
с декабря 2023 г. по май 2024 г.**

Показатель	Декабрь 2023 г.	Февраль 2024 г.	Май 2024 г.
Креатинин сыворотки, мкмол/л	112	115	112
Гемоглобин, г/л	155	160	157
Тромбоциты, 10^9 /л	210	178	180
Шизоциты, %	Не определялись	Не определялись	Не определялись
Суточная протеинурия, г/л	0,05	Не определялась	0,03
ЛДГ, ЕД/л ($N = 0-250$)	200	220	195

Обсуждение. Описанный клинический случай заслуживает внимание в связи с орфанностью заболевания. Согласно данным международных регистров и обзоров, заболеваемость аГУС оценивается в 0,5–2 случая на миллион населения в год [1, 5]. Распространенность с учетом накопления случаев при улучшении диагностики и лечения составляет примерно 3–7 случаев на миллион взрослого населения [6]. Без целевой патогенетической терапии прогноз аГУС был крайне неблагоприятным. Исторические данные свидетельствуют, что до 65 % пациентов погибали или достигали терминальной стадии почечной недостаточности в течение 1-го года после установления диагноза [7]. После каждого эпизода ТМА происходит необратимое повреждение органов-мишеней, прежде всего почек. К концу 1-го года диализзависимыми становились до 50–60 % выживших пациентов [2].

С внедрением в клиническую практику ингибитора терминального комплекса комплемента экулизумаба естественное течение и, следовательно, эпидемиологические показатели аГУС изменились. Терапия экулизумабом позволила значительно улучшить почечную выживаемость, снизив потребность в диализе и трансплантации почки, что в долгосрочной перспективе может повлиять на увеличение распространенности заболевания за счет роста продолжительности и улучшения качества жизни пациентов [8].

Обращает на себя внимание особенность лекарственной терапии экулизумабом у пациента Ш. Ключевой особенностью этого наблюдения является успешное применение терапии экулизумабом в режиме индукции с последующей полной отменой препарата после купирования острого эпизода ТМА. Длительная (4-летняя) ремиссия без поддерживающей терапии указывает на возможность прерывистого использования ингибитора комплемента у отдельных пациентов с аГУС. Это имеет важное значение с фармакоэкономической точки зрения с учетом высокой стоимости препарата. Развитие рецидива аГУС после перенесенного гриппа в 2019 г. подтверждает известный патогенетический механизм, при котором инфекция выступает в роли пускового фактора, провоцирующего дерегуляцию системы комплемента у предрасположенных лиц.

Несмотря на длительную ремиссию, у пациента развился повторный эпизод ТМА, что подчеркивает хронический и рецидивирующий характер аГУС. Быстрое возобновление терапии экулизумабом с переходом на поддерживающий режим позволило эффективно контролировать заболевание, что диктует необходимость пожизненного динамического наблюдения за такими пациентами.

Заключение. Представлен редкий клинический случай орфанного заболевания аГУС с демонстрацией положительного ответа на лечение экулизумабом. аГУС является ярким примером того, как углубленное понимание молекулярных основ заболевания позволяет разработать высокоэффективную таргетную терапию. Представленный клинический случай аГУС иллюстрирует возможность индивидуального подхода к терапии аГУС с рассмотрением прерывистого режима введения экулизумаба. Однако риск повторных эпизодов ТМА сохраняется, что требует постоянной настороженности и готовности к незамедлительному возобновлению патогенетического лечения. Описанный случай согласуется с данными литературы о том, что для аГУС характерно острое начало, преимущественно в детском возрасте, рецидивирующее течение с развитием гемолиза и ОПП.

Список источников

1. Noris M., Remuzzi G. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome // The New England Journal of Medicine. 2009. Vol. 361, No. 17. P. 1676–1687. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0902814>.

2. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome / C. M. Legendre, C. Licht, P. Muus [et al.] // The New England Journal of Medicine. 2013. Vol. 368, No. 23. P. 2169–2181. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>.
3. Kavanagh D., Goodship T. Genetics and Complement in Atypical HUS // Pediatric Nephrology. 2010. Vol. 25, Iss. 12. P. 2431–2442. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1555-5>.
4. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial / F. Fakhouri, M. Hourmant, J. M. Campistol [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. 2016. Vol. 68, Iss. 1. P. 84–93. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.034>.
5. Haemolytic Uraemic Syndrome / F. Fakhouri, J. Zuber, V. Frémeaux-Bacchi, C. Loirat // The Lancet. 2017. Vol. 390, Iss. 10095. P. 681–696. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4). [Erratum in: The Lancet. 2017. Vol. 390, Iss. 10095. P. 648. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31055-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31055-3)].
6. Differential Impact of Complement Mutations on Clinical Characteristics in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome / A. L. Sellier-Leclerc, V. Fremeaux-Bacchi, M. A. Dragon-Durey [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. 2007. Vol. 18, Iss. 8. P. 2392–2400. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080811>.
7. Genetics of HUS: The Impact of MCP, CFH, and IF Mutations on Clinical Presentation, Response to Treatment, and Outcome / J. Caprioli, M. Noris, S. Brioschi [et al.] // Blood. 2006. Vol. 108, Iss. 4. P. 1267–1279. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-007252>.
8. Efficacy and Safety of Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome from 2-Year Extensions of Phase 2 Studies / C. Licht, L. A. Greenbaum, P. Muus [et al.] // Kidney International. 2015. Vol. 87, Iss. 5. P. 1061–1073. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.423>.

Информация об авторах

Мария Константиновна Иванова — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: qwerty.ivanova@yandex.ru.

Татьяна Александровна Журавлева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: ta4046@inbox.ru.

Татьяна Станиславовна Морозова — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: t_moroz2012@mail.ru.