

© М.М.Батюшин, Л.И.Руденко, А.А.Кожин, В.В.Голуб, О.Н.Данькин, И.А.Грекова, 2014
УДК 616.63-008.6+616.155.194+616.155.291

*М.М. Батюшин¹, Л.И. Руденко¹, А.А. Кожин², В.В. Голуб³, О.Н. Данькин⁴,
И.А. Грекова¹*

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*M.M. Batyushin, L.I. Rudenko, A.A. Kogin, V.V. Golub, O.N. Dankin,
I.A. Grekova*

ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME. CASE REPORTS

¹Кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии №2 Ростовского государственного медицинского университета, ²нефрологическое отделение областной детской больницы, ³нефрологическое отделение детской краевой клинической больницы, г. Ростов-на-Дону, ⁴отделение перитонеального диализа Краснодарского нефрологического центра «Нефрос», Россия

РЕФЕРАТ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) является редкой патологией, характеризующейся развитием гемолитической анемии, тромбоцитопении и острого почечного повреждения вследствие тромботической микроангиопатии. Под нашим наблюдением находились шесть пациентов аГУС, трое из которых проходили стационарное лечение и обследование в клинике, еще трое – были проконсультированы заочно. Трое пациентов – лица мужского пола, трое – женского; возраст пациентов колебался от 10 до 73 лет (двое детей и четверо взрослых). У всех пациентов, независимо от возраста, заболевание возникло остро с быстрым ухудшением состояния, обусловленном олигурией, азотемией, отеком, анемическим и гипертоническим синдромами. У всех пациентов на фоне проводимой терапии обострение было купировано, однако у трех пациентов (длительность заболевания более 1 года) в последующем болезнь рецидивировала 5 (пациент 1), 3 (пациент 3), 6 раз (пациент 4), 3 раза (пациент 6). Больным с аГУС показано проведение терапии экулизумабом и инфузиями свежзамороженной плазмы, плазмообменов. В нашем наблюдении после неэффективной плазматерапии и старта заместительной почечной терапии (перитонеального диализа) экулизумаб назначался одной пациентке (ID 10). С помощью заместительной почечной терапии, проводимой в течение 1 года, удалось снизить выраженность азотемии, однако сохранялись гипертонический синдром и анемия. Терапия экулизумабом способствовала регрессу практически всех симптомов и необходимости в проведении заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, экулизумаб.

ABSTRACT

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare disorder, characterized by the development of hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal injury due to a thrombotic microangiopathy. Under our supervision is six patients with aHUS, three of which have passed in-patient treatment, medical examination, three others – were consulted in absentia. Three patients – are male, three – female; age of the patients varied from 10 to 73 years (two children and four adults). All patients, regardless of age first sign of aHUS disease arose sharply with rapid deterioration caused by oliguria, azotemia, edema, anemic and hypertension syndromes. All patients on the background of the therapy aggravation was cut short, however, three patients (disease duration of which more than 1 year), in subsequent disease had anticipated 5 (patient 1), 3 (patient 3), 6 times (patient 4), 3 times (patient 6). Patients with aHUS are suggested the therapy with infusions of fresh frozen plasma, plasmaexchange. In our observation after ineffective plasma exchange and starting renal replacement therapy (peritoneal dialysis) eculizumab appointed to one patient (ID 10). With renal replacement therapy during the year, managed to reduce the azotemia phenomenon, however, remained hypertensive syndrome, anemia. Eculizumab therapy caused regression of symptoms and necessity of renal replacement therapy.

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, eculizumab.

ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) является редкой патологией, характеризующейся развитием гемолитической анемии, тромбоцитопении и острого повреждения почек вследствие тромботической микроангиопатии

[1]. По данным A.R. Constantinescu и соавт., частота встречаемости аГУС в детской популяции составляет примерно 2 на 1 млн. населения [2]. Однако в настоящее время уже более 1000 пациентов с аГУС и установленными аномалиями системы комплемента описаны в пяти европейских и одном американском регистрах, что демонстрирует явно большую распространенность данной

Батюшин М.М. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. РостГМУ. Тел.: 8(863)2014423, e-mail: rostgmu-nauka@rambler.ru

патологии [3–8]. Необходимо отметить, что аГУС развивается также во взрослой популяции, при этом около 60% пациентов составляют дети, около 40% – взрослые [5]. Удельный вес аГУС составляет около 10% от всех случаев ГУС в детской практике, причем в 80% – это спорадические случаи [4]. При типичном ГУС (STEC-ГУС) кишечная инфекция, продуцирующая шига-токсин, является этиологической основой, запускающей заболевание. В отличие от этого, при аГУС кишечная инфекция встречается крайне редко и может служить лишь одним из триггерных факторов [9]. Развитие аГУС происходит в результате дисрегуляции альтернативного пути активации комплемента. Примерно в 60% случаев аГУС описаны мутации генов, кодирующих комплемент-регулирующие протеины [4, 10]. В первую очередь это касается гена, кодирующего синтез фактора H, реже – мембранного кофакторного протеина (membrane cofactor protein – MCP) и фактора I, B, C3-компонента комплемента [5, 8, 11–14]. Необходимо помнить о том, что в череде причин, запускающих развитие тромботической микроангиопатии, могут фигурировать ВИЧ, лекарственные препараты (противоопухолевые, антитромбоцитарные, иммунодепрессанты), системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, антифосфолипидный синдром), беременность и послеродовой период, однако в данном случае говорят о вторичных формах тромботической микроангиопатии. Они так же, как и случаи типичного ГУС, требуют дифференциальной диагностики с аГУС [1, 15]. Поскольку при аГУС развивается тромботическая микроангиопатия, гистологическими находками являются утолщение стенок капилляров и артериол с отеком и десквамацией эндотелия, субэндотелиальное отложение белка и клеточного детрита, тромботическая обтурация просвета капилляров. Эти изменения обнаруживают преимущественно при биопсии почки, однако, они могут наблюдаться в сосудах мозга, сердца, лёгких, желудочно-кишечного тракта [1].

Учитывая редкость данной патологии, представляется целесообразным описание даже немногочисленных клинических наблюдений аГУС с целью анализа особенностей клинической картины, течения болезни и эффективности проводимой терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились шесть пациентов аГУС, трое из которых проходили

стационарное лечение и обследование в клинике, еще трое – были проконсультированы заочно. Трое пациентов – лица мужского пола, трое – женского; возраст пациентов колебался от 10 до 73 лет (двое детей и четверо взрослых). Тромботическая микроангиопатия была диагностирована в связи с имеющимися у пациентов диагностическими критериями: тромбоцитопенией, гемолитической анемией, острым повреждением почек. Диагноз аГУС устанавливали при исключении вторичных форм тромботической микроангиопатии, типичного ГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпуры.

Трое из шести пациентов ранее у нефрологов не наблюдались, впервые обратились за медицинской помощью. У оставшихся четырех пациентов ранее аГУС при обследовании не предполагался, и диагноз был поставлен нами. Всем наблюдаемым проводился широкий комплекс обследования с включением в протокол определения шига-токсина, антител к фактору H, ADAMS 13, уровней C3 и C4 компонентов комплемента, параметров гемолиза (проба Кумбса, концентрация лактатдегидрогеназы и гемоглобина крови, количество шизоцитов). Также проводилось определение антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), к нативной и денатурированной ДНК, гломерулярной базальной мембране, антинуклеарного фактора с целью исключения системных заболеваний соединительной ткани. Проводился также комплекс обследований, направленных на исключение иных вторичных форм тромботической микроангиопатии. В ходе опроса были уточнены следующие данные: описание острой фазы заболевания с нарушениями функции почек, выявление триггерных факторов, особенности изменения «картины» крови; колебаний артериального давления; эффективность проводимого лечения.

Активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови определяли по гидролизу флуоресцентного субстрата металлопротеиназы FRET-S-VWF73, рассчитывали в процентах от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров. Определение уровня антител к фактору H проводилось с помощью иммуноферментного анализа, определением количества иммуноглобулинов класса G, связывающихся из сыворотки крови больного на сорбированном нативном факторе H человека (Calbiochem) на микропанели, аналогично методам [3, 11, 15] с модификацией расчетных приемов. Определение шига-токсина проводилось с помощью проточной цитометрии

для выявления специфического связывания антител к шига-токсину 1-го и 2-го типа на нейтрофилах, использовались антитела RayBiotech, Inc.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов, независимо от возраста, появления первых признаков аГУС заболевание возникло остро с быстрым ухудшением состояния, обусловленным олигурией, азотемией, отеками, анемическим и гипертоническим синдромами. У всех пациентов на фоне проводимой терапии обострение было купировано, однако у трех пациентов (длительность заболевания которых более 1 года), в последующем болезнь рецидивировала 5 (пациент 1), 3 (пациент 3), 6 раз (пациент 4), 3 раза (пациент 6). Одному из пациентов в 2007 году была выполнена транскутанная пункционная нефробиопсия, где описывались признаки тромботической микроангиопатии в виде фибриноидного пропитывания капиллярных петель в гломерулах, массивных перигломерулярных и периваскулярных инфильтратов, признаков продуктивного артериолита. В 2009 году ему была выполнена аллотрансплантация трупной почки, на момент осмотра уровень креатинина был в норме. В связи с прогрессирующим почечной дисфункцией 3 пациента получают

почечно-заместительную терапию гемодиализом (анамнестические данные предоставлены в табл. 1).

При изучении предоставленных данных анализов пациентов при эпизодах обострения у всех пациентов была выявлена классическая триада тромботической микроангиопатии. В ходе обследования у всех пациентов были исключены вторичные формы тромботической микроангиопатии, типичный ГУС, а также тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (лабораторные данные указаны в табл. 2). Однако в одном случае уровень ADAMTS 13 составил 8%, что находится в районе от диагностической 5% границы [17]. Вместе с тем, анализ клинической картины течения болезни позволил исключить тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Более того, именно у этой пациентки (ID10) проводилась терапия экулизумабом, позволившая восстановить функцию почек и завершить, в связи с этим, терапию перитонеальным диализом.

Отсутствие антител к фактору Н в диагностическом титре позволило исключить аутоиммунный компонент в развитии данного заболевания. Уровень лактатдегидрогеназы был повышен у четырех пациентов, что свидетельствует в пользу микроангиопатического гемолиза. У остальных

Таблица 1

Амнестические данные больных с аГУС

ID пациента	Возраст пациента	Пол	Клинический исход	Длительность заболевания	Трансплантация	Нефробиопсия
1.	15 лет	Ж	ХБП 3 стадии	12 лет	Нет	Нет
2.	50 лет	М	ЗПТ	< 1 года	Нет	Нет
3.	21 год	М	Восстановление функции почек	15 лет	Да	ТМА
4.	73 года	Ж	Летальный исход	30 лет	Нет	Нет
5.	73 года	М	ЗПТ	< 1 года	Нет	Нет
6.	10 лет	Ж	ЗПТ, прекращение ПД в связи с восстановлением функции почек	3 года	Нет	Нет

Примечание. ID – идентификатор, Ж – женщина, М – мужчина, ТМА – тромботическая микроангиопатия, ПД – перитонеальный диализ.

Таблица 2

Лабораторные показатели больных с аГУС

Параметры	ID пациента					
	1	2	3	4	5	6
Hb мин.-макс., г/л	60–81	82–89	40–110	39–102	77–85	41–89
Тг мин.-макс. × 10 ⁹ /л	20–228	32–125	104–119	32,5–199	77–140	68–180
Сг мин.-макс., мкмоль/л	130–650	243–767	180–954	241–464	314–452	141–681
С3, г/л	1,0	1,12	1,3	1,0	0,7	1,0
С4, г/л	0,24	0,28	0,19	0,42	0,29	0,4
ЛДГ, ЕД/л	210	438	298	1263	460	487
ADAMTS13, %	100	95	171	50	59	8
Ат к Н-фактору, %	37	51	33	43	33	Не определен

Примечание. Hb – гемоглобин, Тг – тромбоциты, Сг – креатинин, С3 – компонент комплемента, С4 – компонент комплемента, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, Ат – антитела.

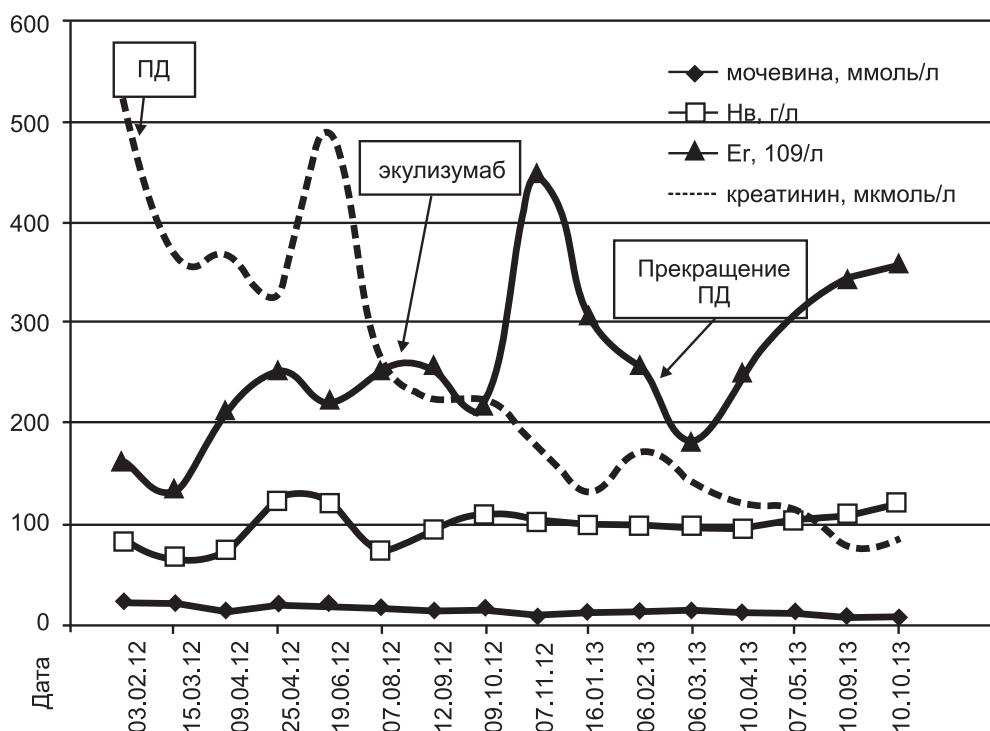


Рисунок. Динамика лабораторных показателей ID 10: Тг – тромбоциты, Нв – гемоглобин, ПД – перитонеальный диализ.

пациентов данный показатель анализировался до нас не в период острого гемолиза, а значительно позже. Результаты непрямой пробы Кумбса были отрицательными у всех пациентов, что исключает наличие аутоиммунной гемолитической анемии. У одного пациента была снижена концентрация С3-компонента комплемента и у одного – С4-компонента комплемента, что свидетельствует в пользу повышенного потребления компонентов в микроциркуляторном русле. У других больных данные показатели оставались в пределах референсных значений, что соотносится с данными литературы, вынося данные параметры в разряд дополнительных при диагностике аГУС. Известно, что распространенность сниженного уровня С3-компонента комплемента у пациентов с аГУС колеблется от 20 до 100% и зависит от характера мутации [15]. В частности, при мутации фактора В риск снижения С3-компонента комплемента достигает 100%, в то время как при наиболее распространенной мутации фактора Н – лишь 30–50%.

Больным с аГУС показано проведение терапии инфузиями свежезамороженной плазмы, плазмообменами и экулизумабом – ингибитором комплемента. Экулизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным иммуноглобулином G, связывающим С5-компонент комплемента, предотвращая образование пептидов С5a и С5b и мембранную атаку пептидом С5b-9 [14]. В нашем наблюдении после неэффективной плазматерапии и старта заместительной почечной терапии (пери-

тонеального диализа) экулизумаб назначался одной пациентке (ID 10) (рисунок).

Добавление к терапии экулизумаба способствовало стойкому снижению уровня креатинина и мочевины сыворотки крови, что позволило отказаться от процедур перитонеального диализа. В последующем наблюдалось дальнейшее снижение концентрации азотистых показателей, однако, сохранялись гипертензионный синдром и анемия. Тромбоцитопения наблюдалась эпизодически. В течение периода наблюдения за пациенткой рецидивов заболевания не наблюдалось.

В настоящее время терапия экулизумабом рекомендована также и другим пациентам и проходит этап процедурного оформления этой терапии. У одного пациента ID 5 был впервые выявлен вирусный гепатит С, проявляющийся гипербилирубинемией, гиперферментемией, положительной реакцией на компоненты вируса гепатита С. Ранее признаков заболевания не наблюдалось. Это, в свою очередь, утяжеляет течение заболевания. Вместе с тем, плазматерапия аГУС и процедуры гемодиализа продолжаются, планируется назначение экулизумаба. Больная ID 4 умерла по причине прогрессирующей полиорганной недостаточности. Применить терапию экулизумабом не успели. Плазматерапия оказалась неэффективной.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время сформированы диагностические подходы к выявлению аГУС, позволяю-

щие с высокой вероятностью идентифицировать заболевание [17]. Однако в целом ряде случаев существуют сложности как организационно-методического, так и клинического свойства. В частности, далеко не везде есть подготовленные клинические эксперты по данной проблеме, а поскольку заболевание относится к категории редко встречающихся, специалисты с широким клиническим опытом по диагностике и лечению аГУС являются редкостью. Также не везде возможна иммунологическая диагностика в полном объеме. Перечисленные причины серьезно затрудняют диагностику заболевания, своевременное начало лечения которого дает хорошие результаты. В нашем наблюдении показано, что от дебюта заболевания до постановки диагноза аГУС прошло менее 1 года только в двух случаях из шести. Не меньшие сложности представляет организация эффективной терапии пациентов. Курс плазмаобмена в достаточном объеме является относительно доступным методом лечения, но эффективным только в комплексном лечении, а терапия экулизумабом является не всегда доступной. Нам удалось провести ее пока только в одном случае из шести. С высокой вероятностью будет проведена еще в трех случаях. Следует отметить, что применение данного препарата может не только стабилизировать течение почечной недостаточности, но и привести к частичному или полному восстановлению функции почек [18, 19], как это мы наблюдали у пациентки ID 10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами представлены шесть пациентов, находившихся под наблюдением с диагнозом аГУС. Рассмотрены особенности течения заболевания и положительный эффект от применения ингибитора C5-компонента комплемента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лора Ш, Фрему-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Нефрология* 2012; 16(2): 16-48
2. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004; (43): 976-982
3. Bienaimé F, Dragon-Durey M-A, Regnier CH et al. Mutations in components of complement influences the outcome of Factor I associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2009; (77): 339-349

4. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;(361): 1676–1687
5. Noris M, Caprioli J, Bresin E et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; (5): 1844–1859
6. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet* 2010; (74): 17-26
7. Trascasa M, Sánchez-Corral P, Rodríguez de Córdoba S. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet* 2005; (14): 703-712
8. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant* 2010; (25): 2195–2202
9. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JAE et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol* 2012; (27): 1283–1291
10. Sellier-Leclerc AL, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; (18): 2392–2400
11. Caprioli J, Noris M, Brioschi S et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; (108): 1267–1279
12. Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004;(41): 84
13. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; (16): 2150–2055
14. Kavanagh D, Goodship THJ. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Genetic Basis, and Clinical Manifestations. *Hematology* 2011; (15): 15-20
15. Попа АВ, Лифшиц ВИ, Эмирова ХМ и др. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия* 2011; 90 (4): 134-140
16. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Loirat and Frémeaux-Bacchi Orphanet J of Rare Dis* 2011; (6): 60
17. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British J of Haematology* 2012; 158(3): 323–335
18. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013; 33(1): 27-45
19. Schmidtke J, Peine S, El-Housseini Y. Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Microangiopathies: A Focus on Eculizumab. *Am J Kidney Dis* 2013;61(2):289-299
20. Макарова ТП, Давлетбаева ГР, Поладова ЛВ и др. Опыт применения экулизумаба у ребенка с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2014; 18(3): 84-88

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 08.04.2014 г.
Принята в печать: 26.06.2014 г.