

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

INTERNAL DISEASES

УДК 616.61-008.64

doi:10.21685/2072-3032-2021-2-1

Особенность манифестации атипичного гемолитико-уремического синдрома с успешным применением экулизумаба (клинический случай)

Н. Н. Гуранова¹, А. А. Усанова²,
И. Х. Фазлова³, О. Г. Радайкина⁴, Л. С. Балясникова⁵

^{1,2,3,4,5}Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

¹nguranova@mail.ru, ²anna61-u@mail.ru, ³fazlova@inbox.ru,
⁴olgarus5@yandex.ru, ⁵larabalyasnikova@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Рассмотрен уникальный случай атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), начавшегося с симптомов тяжелого поражения желудочно-кишечного тракта с длительной многократной диареей и болевым абдоминальным синдромом, которые выходили на первый план, имитировали псевдомембранозный колит, исключить который стало возможно с учетом отрицательных результатов исследования на *Clostridium Difficile* и в связи с отсутствием эффекта от лечения ванкомицином. Уникальность данного случая заключается не только в необычной манифестации, но и в чрезвычайно редкой встречаемости данной патологии среди взрослого населения. Своевременная диагностика аГУС с использованием в лечении патогенетических препаратов позволила добиться благоприятного исхода у данного пациента. *Материалы и методы.* Проведен анализ истории болезни и наблюдения за пациентом, госпитализированным в нефрологическое отделение Мордовской республиканской центральной клинической больницы г. Саранска. *Результаты.* Фульминантное развитие заболевания с тяжелым поражением желудочно-кишечного тракта, почек, легких, микроангиопатическим гемолизом, тромбоцитопенией, повышением лактатдегидрогеназы крови и снижением активности металлопротеиназы ADAMTS 13 позволили диагностировать аГУС. За счет использования патогенетической комплемент-блокирующей терапии экулизумабом достигнуты регресс клинических признаков заболевания и нормализация лабораторных показателей. *Выводы.* Течение аГУС отличается неблагоприятным прогнозом, риском внезапных осложнений, поэтому своевременная диагностика данного заболевания у пациента, основанная на клинико-лабораторных признаках тромботической микроангиопатии: микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, полиорганное поражение: острое повреждение почек, легких (пневмонит, ателектазы), кишечника (эрозивно-язвенный колит), поджелудочной железы (подострый панкреатит, транзиторная гипергликемия), – позволила добиться положительной динамики на фоне лечения препаратом экулизумабом, восстанавливающим регуляцию активности системы комплемента в крови. Больные с таким диагнозом требуют особого внимания с пожизненным наблюдением и лечением из-за высокого риска внезапных осложнений.

© Гуранова Н. Н., Усанова А. А., Фазлова И. Х., Радайкина О. Г., Балясникова Л. С., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, комплемент-блокирующая терапия

Благодарности: авторы выражают признательность за оказанную помощь при написании настоящей статьи Козловской Л. Н. – д.м.н., профессору, руководителю центра помощи беременным с патологией почек Городской клинической больницы № 20 имени А. К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы; профессору кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института Российского университета дружбы народов; Шлыковой М. А. – заведующему нефрологическим отделением Мордовской республиканской центральной клинической больницы.

Для цитирования: Гуранова Н. Н., Усанова А. А., Фазлова И. Х., Радайкина О. Г., Балясникова Л. С. Особенность манифестации атипичного гемолитико-уремического синдрома с успешным применением экулизумаба (клинический случай) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 2. С. 5–17. doi:10.21685/2072-3032-2021-2-1

The manifestation's feature of atypical hemolytic uremic syndrome using eculizumab (clinical case)

N.N. Guranova¹, A.A. Usanova²,
I.Kh. Fazlova³, O.G. Radaykina⁴, L.S. Balyasnikova⁵

^{1,2,3,4,5}Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

¹nguranova@mail.ru, ²anna61-u@mail.ru, ³fazlova@inbox.ru,

⁴olgarus5@yandex.ru, ⁵larabalyasnikova@mail.ru

Abstract. Background. There is a clinical case of an atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS), beginning with symptoms of heavy damage of the gastrointestinal tract with prolonged repeated diarrhea and abdominal pain. They were imitating a pseudomembranous colitis, which was made possible to exclude due to the negative *Clostridium Difficile* test results and the lack of effect from treatment with vancomycin. The uniqueness of this case is in the rare occurrence of this pathology among the adult population. Timely diagnosis of aHUS, pathogenetic treatment help to reduce mortality. **Materials and methods.** Analysis of the medical history and observation of the patient, who hospitalized in the nephrology department of the Republican Hospital of Saransk. **Results.** Fulminant development of the disease with damage of the gastrointestinal tract, kidneys, lungs, microangiopathic hemolysis, thrombocytopenia, increased blood lactate dehydrogenase and decreased activity of ADAMTS 13 metalloproteinase have enabled to diagnose aHUS. Using pathogenetic complement-blocking therapy with Eculizumab achieved regression of clinical signs of the disease, normalization of laboratory parameters. **Conclusions.** The course of aHUS is characterized by an unfavorable prognosis, the risk of sudden complications. The diagnosis of this disease based on clinical and laboratory signs of thrombotic microangiopathy, such as microangiopathic Coombs-negative hemolytic anemia, thrombocytopenia, multiple organ damage: acute damage to the kidneys, lungs (pneumonitis, atelectasis), intestines (erosive and ulcerative colitis), pancreas (subacute pancreatitis, transient hyperglycemia). Timely diagnosis allowed to achieve positive dynamics against the background of treatment with Eculizumab, which restores the regulation of the activity of the complement system in the blood. Therefore, patients with this diagnosis require special attention with lifelong monitoring and treatment, due to the high risk of sudden complications.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia, complement-blocking therapy

Acknowledgments: The author extends gratitude to *L. N. Kozlovskaya* – doctor of medical sciences, professor, head of the Center for assistance to pregnant women with kidney pathology, City Clinical Hospital No. 20 named after A. K. Eramishantsev of the Moscow Department of Health; professor of the sub-department of internal diseases e with a course of cardiology and functional diagnostics named after academician V.S. Moiseev of the Medical Institute of RUDN; *M.A. Shlykova* – head of the nephrological department of Mordovia Republican Central Clinical Hospital.

For citation: Guranova N.N., Usanova A.A., Fazlova I.Kh., Radaykina O.G., Balyasnikova L.S. The manifestation's feature of atypical hemolytic uremic syndrome using eculizumab (clinical case). *Izvestiya vysshih uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;2:5–17. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-2-1

Введение

Накопленные данные по изучению этиологии, патогенеза различных вариантов тромботических микроангиопатий (ТМА) позволили создать новую классификацию, в которой выделяют первичные варианты ТМА, развивающиеся в отсутствие других заболеваний, и вторичные, возникающие на фоне других болезней.

Первичные ТМА:

- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – тяжелый дефицит фермента ADAMTS13 (активность менее 10 %) [1];
- STEC-ГУС – типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС), опосредованный инфекцией *Escherichia coli*, продуцирующей шигатоксин;
- атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), представляющий собой комплемент-опосредованную ТМА, развивающуюся вследствие избыточной активации системы комплемента; у большей половины пациентов он обусловлен генетическими нарушениями регуляторных белков системы комплемента.

По имеющимся сведениям, изложенным в консенсусе по стандартизации терминологии ТТП и родственных ТМА, представленными международной рабочей группой по ТТП, повреждение сосудов при ТМА – это особый тип повреждения, характеризующийся отеком эндотелиальных клеток, отслойкой их от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала и образованием тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин, приводящих к окклюзии просвета сосуда, что вызывает развитие ишемии органов и тканей и, как следствие, развитие полиорганной недостаточности и гибель больных [3].

Клиническими проявлениями ТМА являются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая Кумбс-негативная анемия (механический гемолиз), лихорадка и поражение различных органов, главным образом почек и центральной нервной системы. Поэтому для аГУС характерен значительный полиморфизм симптомов. Однако основными проявлениями болезни остаются: тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) и острое почечное повреждение (ОПП), образующие классическую триаду ТМА [3–5].

По имеющимся данным, изложенным в клинических рекомендациях по диагностике и лечению аГУС, «при условии сочетания генетических аномалий в системе комплемента и воздействия факторов внешней среды, которые играют роль триггеров, провоцирующих дополнительную активацию ком-

плементы у предрасположенных лиц, возможно развитие аГУС. Наиболее частым триггером служат инфекции, в первую очередь, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Диарея предшествует началу заболевания примерно в 23–30 % случаев, причем в части из них выявляется STEC-инфекция. Среди пациентов со STEC-инфекцией, обследованных в связи с подозрением на аГУС из-за fulminантного течения болезни, наличия семейного анамнеза или рецидивов ТМА, генетические дефекты идентифицированы в 22 % случаев. Инфекции верхних дыхательных путей как триггер аГУС зарегистрированы у 18 % больных. Нередко заболеваниями, предшествующими развитию аГУС, являются грипп H1N1 и ветряная оспа» [6, 7].

Данная патология встречается редко, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Поэтому диагноз аГУС подтверждается только после исключения заболеваний, имеющих похожие характерные клинические и лабораторные проявления, свойственные и для аГУС, но исключающие другие ТМА, прежде всего ТТП и септические ТМА, а также антифосфолипидный синдром (АФС), системную красную волчанку, ТМА при злокачественных новообразованиях [7, 8]. Вопрос дифференциальной диагностики является принципиально важным, поскольку клинические и лабораторные проявления этих заболеваний во многом сходны, а подходы к лечению различаются. Предельно ранняя диагностика способствует наиболее благоприятному исходу заболевания [9].

В течение длительного периода плазмотерапия (ПТ) являлась одним из базовых методов лечения этого заболевания. В настоящее время единственным препаратом при лечении аГУС является представитель группы комплемент-ингибирующих антител – экулизумаб. Данный препарат представляет собой человеческое моноклональное антитело к C5-фактору комплемента. Неконтролируемая активация комплемента, создающая условия для внезапных осложнений, требует постоянного проведения терапии экулизумабом [9].

Результаты исследования и обсуждение

Далее представлен уникальный и чрезвычайно редко встречающийся клинический случай с необычной манифестацией [10].

Больной М. (55 лет) обратился за медицинской помощью с жалобами на общую слабость, повышение температуры тела до 39,4 °С, частый жидкий стул до 5–6 раз в сутки, боязнь приема пищи. *Анамнез заболевания:* заболел 15.11.2019, появился сухой непродуктивный кашель, лихорадка гектического типа, выраженная общая слабость. Диагностирована ОРВИ, принимал ингавирин, ципролет без улучшения самочувствия. 19.11.2019 консультирован инфекционистом, исключена геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), на рентгенограмме легких диагностирована правосторонняя полисегментарная пневмония. С 19.11.2019 по 27.11.2019 находился на стационарном лечении в Республиканской клинической больнице № 3 г. Саранска с диагнозом «Внегоспитальная правосторонняя очаговая пневмония». В лабораторных анализах (табл. 1) наблюдается тромбоцитопения и ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Отмечалось повышение мочевины крови до 14,8 ммоль/л, в анализах мочи обнаружена следовая протеинурия (табл. 1).

Проведен курс антибактериальной терапии цефтриаксоном, азитромицином, эритромицином. На контрольной рентгенограмме легких: пневмония в стадии разрешения. Был выписан домой под амбулаторное наблюдение те-

рапевта. Самочувствие больного не улучшилось, сохранялась лихорадка гектического типа 39–40 °С, выраженная общая слабость, дискомфорт в животе, частый жидкий стул, появились боли и припухлость коленных суставов. 05.12.2019 повторно госпитализирован в терапевтическое отделение Республиканской клинической больницы № 3 г. Саранска с *жалобами* на частый до 20 раз в сутки жидкий стул, появились отеки лица, голеней, лодыжек, стоп. При поступлении: температура тела 38,5 °С. Отеки голеней, лодыжек, стоп. Живот вздут, при пальпации безболезненный. Диарея. С учетом степени тяжести 05.12.2019 был переведен в отделение реанимации. Результаты исследований в отделении реанимации и интенсивной терапии: при обследовании выявлено поражение легких, по данным компьютерной томографии (КТ) легких и внутренних органов от 06.12.2019: в легких «нежные» инфильтраты – двусторонний базальный гидроторакс, минимальный гидроперикард, жидкость в брюшной полости. В динамике по КТ органов грудной клетки от 10.12.2019 и от 19.12.2019: КТ-картина небольшой нежной зоны инфильтрации в S1 слева, участки пневмоплеврофиброза в верхней доле слева и в нижних долях с обеих сторон. Диффузный пневмосклероз. Пневмоплевральные и пневмодиафрагмальные спайки с обеих сторон. Двусторонний базальный гидроторакс. Минимальный гидроперикард. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости от 09.12.2019 выявлены признаки диффузных изменений паренхимы печени, диффузных изменений поджелудочной железы по типу хронического панкреатита, конкрементов почек. Проведено эхокардиографическое исследование (11.12.2019), получены следующие данные: невыраженное расширение основания и восходящего отдела аорты, невыраженное уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана. Умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Невыраженная дилатация полостей левого предсердия и левого желудочка, полость ПП у верхней границы условной нормы. Систолическая функция левого желудочка не снижена. Давление в легочной артерии в пределах нормы (13,8 мм рт.ст.). Незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда. Фракция выброса – 68 %. Данные изменения обусловлены сопутствующей сердечно-сосудистой патологией пациента.

Таблица 1

Показатели общего анализа крови в динамике

	19.11.2019	27.11.2019
Гемоглобин (г/л)	153	147
Гематокрит (%)	46	44
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	7,4	8,1
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	111	181
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,8	4,71
Лимфоциты (%)	22	20
Сегментоядерные (%)	74	71
Эозинофилы (%)	0	3
Моноциты (%)	4	5
СОЭ (мм/ч)	30	27

Проводилось исключение онкологического заболевания. С этой целью проведены исследования внутренних органов: УЗИ мочевого пузыря и пред-

стательной железы, УЗИ щитовидной железы, бронхоскопия с исследованием цитологии мокроты, обзорная рентгенография органов брюшной полости, лабораторные маркёры. Результаты эзофагогастродуоденоскопии от 14.12.2019 позволили диагностировать дистальный катарально-фиброзный рефлюкс-эзофагит. признаки аксиальной и диафрагмальной грыжи, эрозивный гастрит, косвенные признаки патологии панкреато-билиарной системы. По данным колоноскопии от 18.12.2019: картина псевдомембранозного колита. Биопсия слизистой толстой кишки от 24.12.2019: в биоптате картина подострого эрозивно-язвенного колита, не исключается псевдомембранозный колит. Цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей не выявило наличия тромбоза глубоких вен.

Исключался антифосфолипидный синдром как проявление системной красной волчанки с учетом клинико-лабораторных данных (определялись IgG, к нуклеосомам антитела – 1,000 Ед/мл; волчаночные антитела в сыворотке крови (денатурированные ДНК) – 6,00 Ед/мл). Ревматологом было высказано предположение о следующем диагнозе: Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых, моноциклический вариант с артритом, полисерозитом, пневмонитом.

Сохраняющаяся диарея и абдоминальный синдром позволили предположить гастроэнтерологом Мордовской республиканской центральной клинической больницы 19.12.2019 диагноз: Хронический колит, обострение. Антибиотик-ассоциированная диарея. Не исключается псевдомембранозный колит. Эрозивный гастрит. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Дистальный катарально-фиброзный рефлюкс-эзофагит. Признаки аксиальной диафрагмальной грыжи +2,0см. Хронический холецистит в стадии нестойкой ремиссии. Хронический панкреатит в стадии нестойкой ремиссии.

По данным динамического наблюдения за лабораторными показателями крови отмечалось нарастание анемии, признаков воспаления (увеличение числа лейкоцитов и ускорение СОЭ) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели общего анализа крови в динамике

	05.12.2019	13.12.2019	23.12.2019	24.12.2019
Гемоглобин (%)	150	124	120	117
Гематокрит (%)	43	32	32	31
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	8,8	11,9	17,5	15,6
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	192	184	278	267
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,6	3,8	4,8	3,6
Лимфоциты (%)	36	16		11
Сегментоядерные (%)	57	77		64
Эозинофилы (%)	1	2		1
Моноциты (%)	6	5		4
СОЭ (мм/ч)	31	37	18	20

Биохимические показатели крови (табл. 3) свидетельствовали о начинающемся ухудшении функции почек (повышение креатинина и мочевины), в общем анализе мочи от 24.12.2019 появился белок – 0,165 г/л, эритроциты – 20–25 в поле зрения (маркер поражения почек), а также гипопроteinемии и снижение до нижней границы нормы активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Таблица 3

Биохимические показатели крови в динамике

	06.12.2019	23.12.2019	24.12.2019
Общий билирубин (ммоль/л)	17,7	15,5	
АлТ (ЕД/л)	16	27	
АсТ (ммоль/л)	21	20	
Мочевина (ммоль/л)	10,2	8,5	11,9
Креатинин (мкмоль/л)	152	146	192
Сахар (ммоль/л)	6,5	8,2	8,2
Общий белок (г/л)	71	62	
Холестерин (ммоль/л)	3,5		
АЧТВ		21	
МНО		1,0	
ПТИ		96	
Фибриноген (г/л)		3,5	
Лактатдегидрогеназа крови		260	
КФК		23	
Натрий (ммоль/л)	143,7	133,9	
Калий (ммоль/л)	3,15	3,34	
Кальций (ммоль/л)	1,27	2,0	
СРБ		++	
РФ		8 Ед/мл	

Примечание. АлТ – аланинаминотрансфераза; АсТ – аспаратаминотрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение; ПТИ – протромбиновый индекс; КФК – креатинфосфокиназа; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор.

Данные результатов ультразвуковых, рентгенологических исследований внутренних органов и отрицательные результаты посева крови на стерильность и определение прокальцитонина (ИФА-метод) – 2,50 нг/мл) позволили исключить сепсис и сделать предположение об основном диагнозе: «Псевдомембранозный колит». Сопутствующий диагноз: «Эрозивный гастрит. ГЭРБ. Дистальный катарально-фиброзный рефлюкс-эзофагит. Признаки аксиальной диафрагмальной грыжи +2 см. Хронический холецистит в стадии нестойкой ремиссии. Хронический панкреатит в нестойкой ремиссии. Ишемическая болезнь сердца. Нарушение ритма: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (анамнестически). Радиочастотная катетерная абляция (2018). Гипертоническая болезнь III степени, риск развития IV степени. Хроническая сердечная недостаточность I степени, функциональный класс 2».

На фоне лечения частный жидкий стул и боли в животе сохранялись. Для дальнейшего лечения по согласованию больной был переведен в гастроэнтерологическое отделение Мордовской республиканской центральной клинической больницы. Проводилось лечение лефлораксом, ампициллином сульбактамом, мерексидом, ванкомицином, диклофенаком, дексаметазоном, анальгином, поляризующей смесью, стерофундином, раствором Рингера, сульфасалазином, энтеролом, панкреатином, омепразолом, сотогексалом, лозартаном, амброксолом, альмагелем, де-нолом, метронидазолом. На фоне лечения частый жидкий стул до 6 раз в сутки, боли в животе сохранялись, со-

стояние больного ухудшилось, в связи с чем для дальнейшего лечения переведен в анестезиолого-реанимационное отделение 25.12.2019.

В лабораторных анализах наблюдались: прогрессирование анемии, тромбоцитопении, признаки воспаления по данным анализов крови. Биохимические показатели крови продолжали свидетельствовать об ухудшении функции почек (увеличение таких показателей, как креатинин и мочевины), повышение лактатдегидрогеназы крови (ЛДГ), однократная гипергликемия (табл. 4).

Таблица 4

Биохимические анализы крови

	25.12.2019	26.12.2019	01.01.2020	05.01.2020
Глюкоза (ммоль/л)	6,41	33,4	4,6	4,6
Общий белок (г/л)	43	77	50	
Билирубин общий (мкмоль/л)	2,7			
Билирубин прямой (мкмоль/л)	2,2			
Мочевина (ммоль/л)	19,6	25,5	20,7	12,1
Креатинин (мкмоль/л)	505	405	301	235
Триглицериды (ммоль/л)	2,0			
ЛПНП (ммоль/л)	1,6			
ЛПВП (ммоль/л)	0,7			
Холестерин (ммоль/л)	2,5			
АсТ (Е/л)	14		15	
АлТ (Е/л)	20		22	
Калий (ммоль/л)	4,6	4,4	4,1	
Натрий (ммоль/л)	143	149	140	
СКФ (мл/мин)			19,6	
Лактатдегидрогеназа (Е/л)		448	850	

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В общих анализах мочи сохранялась гематурия, умеренная протеинурия (белок – 0,024 г/л).

Учитывая полиорганную патологию, провели дифференциальную диагностику с заболеваниями, вызванными вирусными агентами, с этой целью провели исследования крови на маркёры вирусного гепатита, краснухи, антитела к хламидиям, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барра: были получены отрицательные результаты.

Исключался антифосфолипидный синдром как проявление системной красной волчанки (методом ИФА определено: IgG, к нуклеосомам антитела – 1,000 Ед/мл; волчаночных антител в сыворотке крови (денатурированные ДНК) – 6,00 Ед/мл).

Продолжено дальнейшее динамическое наблюдение за лабораторными показателями пациента. В общем анализе крови сохранялась анемия (гемоглобин – 80–62 г/л), тромбоцитопения ($70\text{--}80 \times 10^9/\text{л}$), появление шизоцитов.

Биохимические показатели крови отражали ухудшение функции почек (креатинин – 238,0 мкмоль/л, снижение СКФ – 31,7 мл/мин, гипопротеинемия – 43,0 г/л, сывороточный альбумин – 22 мг/мл), нарушение функции поджелудочной железы (увеличение альфа-амилазы – 170 Е/л), снижение протромбинового времени (16,7 с). Суточная потеря белка в моче – 0,11 г/сут, ЛДГ – 860–963 Е/л. Определение антиэритроцитарных антител от 13.01.2020: Анти-эритроцитарные антитела системы резус – не обнаружены; прямая реакция Кумбса – прямая проба Кумбса слабо положительная (+).

Полученные данные, мультисистемность поражения: боли в животе, диарея, метеоризм, асцит, лихорадка гектического типа, поражение легких (инфильтраты и пневмония), почек (отечный синдром на фоне гипопротеинемии, синдрома *malnutrishen malabsorbshen* ХБП с прогрессированием до ХБП II стадии), анемия; мелкоточечная геморрагическая сыпь, тромбоцитопения, повышение уровня ЛДГ, отрицательные исследования кала и крови на клостридиум дефиците – сделали возможным предположить аГУС.

Анализ показателей крови, гемостаза позволил принять решение о проведении плазмотрансфузии. Начатая терапия привела к некоторому улучшению самочувствия пациента, но нормализации лабораторных показателей добиться не получилось (табл. 5). В биохимических анализах крови наблюдалось снижение уровня креатинина (203–131 мкмоль/л), ЛДГ (240–219 Е/л), в крови определялся Д-димер, в моче сохранялась протеинурия (табл. 5).

Таблица 5

Показатели общего анализа крови на фоне плазмотрансфузии

	14.01.2020	15.01.2020	17.01.2020	20.01.2020	21.01.2020
Гемоглобин (г/л)	77	62	76	87	84
Гематокрит (%)	23,9	20,2	24,3	28,1	27,1
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	2,74	2,31	2,85	3,29	3,19
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	100	123	130	116	81
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	6,2	5,6	7,7	6,2	6,2
Лимфоциты (%)	11	9	15	10	19
Гранулоциты (%)	67	69,2	68	73	63
Ретикулоциты (%)	28	21	25	56	52
Шизоциты (%)	0,3	0,4	0,2	3,0	3,0
СОЭ (мм/ч)	48	41	58	57	13

Определение антител класса G против фактора H от 17.01.2020 показало умеренное его повышение – 2748 (норма менее 1000).

Больной неоднократно обсуждался с доктором медицинских наук, профессором Козловской Н. Л., заключение от 17.01.2020: активность металлопротеиназы ADAMTS 13 в плазме крови больного М. составила 40 % от уровня ADAMTS 13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров. Активность определяли по гидролизу флуоресцентного субстрата металлопротеиназы ADAMTS 13 FRET-S-VWF73, подтвердился диагноз аГУС. Практически ежедневно обсуждались результаты лабораторных исследований, корригировалась терапия. Выписка из истории болезни была отправлена федеральному эксперту по орфанным заболеваниям Минздрава России Н. Л. Козловской 23.01.2020, на основании экс-

пертого заключения, подтверждающего диагноз аГУС, выполнена первая инфузия комплемент-блокирующего препарата экулизумаб (элизария) в дозе 900 мг; 30.01.2020 проведена повторная инфузия экулизумаба (элизария) в дозе 900 мг. Курсовая доза 3600 мг.

Перед терапией введена противоменингококковая вакцина Менактра (вакцина менингококковая полисахаридная (серогруппа А, С, Y и W-135) конъюгированная с дифтерийным анатоксином) 0,5 мл – 1 доза – 1 флакон.

Несмотря на успешное лечение первой манифестации аГУС, сохраняется высокий риск рецидива заболевания с генерализацией ТМА, что может вести к развитию многочисленных экстраренальных осложнений. Больному необходимо продолжить в течение года введение препарата элизария: 1200 мг (4 флакона по 300 мг) на 5-й неделе (всего на индукционный курс 16 флаконов по 300 мг). Далее лечение должно осуществляться в режиме поддерживающей терапии: 1200 мг (4 флакона по 300 мг) в виде внутривенной инфузии каждые две недели.

Данную терапию пациент продолжает получать в настоящее время.

Заключение

Современные методы диагностики помогают глубже вникать в патогенез заболеваний, что значительно улучшает не только распознавание болезней, но и прогноз для человека, которому своевременно будет оказана помощь. На сегодняшний момент известно, что мутации в белках комплемента связаны с дефектной регуляцией комплемента [11]. Нарушение функции альтернативного пути регуляции фактора Н причинно связано с аГУС, а также снижением активности металлопротеиназы ADAMTS 13, что в совокупности обнаружилось у пациента [12]. Совокупность клинических проявлений, данных лабораторных показателей, таких как тромбоцитопения, повышение уровня мочевины, креатинина и протеинурии (почечная дисфункция), внутрисосудистый гемолиз: повышение ЛДГ, появление клеток – шизоцитов, успех плазмотерапии, патогенетической комплемент-блокирующей терапии экулизумабом стали неопровержимым доказательством своевременной диагностики аГУС у данного пациента, что позволило компенсировать его состояние и улучшить исход заболевания.

Течение аГУС отличается неблагоприятным прогнозом, риском внезапных осложнений, поэтому своевременная диагностика данного заболевания у пациента, основанная на клинико-лабораторных признаках тромботической микроангиопатии: микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, полиорганное поражение: острое повреждение почек, легких (пневмонит, ателектазы), кишечника (эрозивно-язвенный колит), поджелудочной железы (подострый панкреатит, транзиторная гипергликемия), – позволила добиться положительной динамики на фоне лечения препаратом группы комплемент-ингибирующих антител – экулизумабом. Но больные с таким диагнозом требуют особого внимания с пожизненным наблюдением и лечением из-за высокого риска внезапных осложнений [9].

Список литературы

1. Колосков А. В., Мангушло А. А. Металлопротеаза ADAMTS // Гематология и трансфузиология. 2019. Т. 64, № 4. С. 471–482.

2. Scully M., Cataland S., Coppo P., de la Rubia J., Friedman K. D., Kremer Hovinga J., Lammle B., Matsumoto M., Pavenski K., Sadler E., Sarode R., Wu H. International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies // *J Thromb Haemost.* 2017. Vol. 15, № 2. P. 312–320.
3. Clark W. F., Patriquin C., Licht C., Huang S. H., Rock G. A. Simple diagnosis and treatment algorithm for adult thrombotic microangiopathy // *Transfus Apher Sci.* 2016 Dec 31. pii: S1473-0502(16)30204-X.
4. Appel G. B. Thrombotic microangiopathies: Similar presentations, different therapies // *Cleve Clin J Med.* 2017. Vol. 101, № 2. P. 395–415.
5. Shatzel J. J., Taylor J. A. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy // *Med Clin North Am.* 2017. Vol. 101, № 2. P. 395–415.
6. Kobbe R., Schild R., Christner M., Oh J., Loos S., Kemper M. J. Case report – atypical hemolytic uremic syndrome triggered by influenza B // *BMC Nephrol.* 2017. Vol. 18, № 1. P. 1–4.
7. Козловская Н. Л., Прокопенко Е. И., Эмирова Х. М., Серикова С. Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома // *Нефрология и диализ.* 2015. Т. 17, № 3. С. 242–264.
8. Демьянова К. А., Боброва Л. А., Козлов Л. В., Андина С. С., Юрова В. А., Кучиева А. М., Рошупкина С. В., Шилов Е. М. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2017. Т. 72, № 1. С. 42–52.
9. Фомина Н. В., Чеснокова Л. Д., Кондрова О. А., Смакотина С. А., Уткина Е. В., Исаев В. Ю. Трудности диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019. Т. 39, № 6. С. 92–97.
10. Rafiq A., Tariq H., Abbas N., Shenoy R. Atypical hemolytic-uremic syndrome: a case report and literature review // *Am J Case Rep.* 2015. Vol. 16. P. 109–114.
11. Шахиджанов С. С., Филиппова А. Е., Бутылин А. А., Атауллаханов Ф. И. Современное представление о системе комплемента // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019. Т. 18, № 3. С. 130–144.
12. Чернова Е. В. Фактор Виллебранда // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* 2018. Т. 10, № 4. С. 73–80.

References

1. Koloskov A.V., Mangushlo A.A. Metalloprotease ADAMTS. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology.* 2019;64(4):471–482.
2. Scully M., Cataland S., Coppo P., de la Rubia J., Friedman K. D., Kremer Hovinga J., Lammle B., Matsumoto M., Pavenski K., Sadler E., Sarode R., Wu H. International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312–320.
3. Clark W.F., Patriquin S., Licht S., Huang S.H., Rock G.A. Simple diagnosis and treatment algorithm for adult thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci.* 2016, Dec 31. pii: S1473-0502(16)30204-X.
4. Appel G.B. Thrombotic microangiopathies: Similar presentations, different therapies. *Cleve Clin J Med.* 2017;101(2):395–415.
5. Shatzel J.J., Taylor J.A. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):395–415.
6. Kobbe R., Schild R., Christner M., Oh J., Loos S., Kemper M.J. Case report – atypical hemolytic uremic syndrome triggered by influenza B. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):1–4.
7. Kozlovskaya N.L., Prokopenko E.I., Emirova Kh.M., Serikova S.Yu. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Neфроlogiya i dializ = Nephrology and dialysis.* 2015;17(3):242–264. (In Russ.)

8. Dem'yanova K.A., Bobrova L.A., Kozlov L.V., Andina S.S., Yurova V.A., Kuchieva A.M., Roshchupkina S.V., Shilov E.M. Comparative analysis of changes in the complement system in catastrophic antiphospholipid syndrome and atypical hemolytic uremic syndrome. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):42–52. (In Russ.)
9. Fomina N.V., Chesnokova L.D., Konderova O.A., Smakotina S.A., Utkina E.V., Isaev V.Yu. Difficulties in diagnosing atypical hemolytic uremic syndrome. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian scientific medical journal*. 2019;39(6):92–97. (In Russ.)
10. Rafiq A., Tariq H., Abbas N., Shenoy R. Atypical hemolytic-uremic syndrome: a case report and literature review. *Am J Case Rep*. 2015;16:109–114.
11. Shakhidzhanov S.S., Filippova A.E., Butylin A.A., Ataullakhanov F.I. Modern understanding of the complement system. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2019;18(3):130–144. (In Russ.)
12. Chernova E.V. Von Willebrand factor. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova = Bulletin of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2018;10(4):73–80. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Наталья Николаевна Гуранова

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры факультетской терапии
с курсами физиотерапии, лечебной
физкультуры, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: nguranova@mail.ru

Natal'ya N. Guranova

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of faculty therapy
with courses of physiotherapy
and physical therapy, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Анна Александровна Усанова

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской
терапии с курсами физиотерапии,
лечебной физкультуры, Медицинский
институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: anna61-u@mail.ru

Anna A. Usanova

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of faculty
therapy with courses of physiotherapy
and physical therapy, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Ирина Хакимовна Фазлова

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры факультетской терапии
с курсами физиотерапии, лечебной
физкультуры, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: fazlova@inbox.ru

Irina Kh. Fazlova

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor
of the sub-department of faculty
therapy with courses of physiotherapy
and physical therapy, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Ольга Георгиевна Радайкина

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры факультетской терапии
с курсами физиотерапии, лечебной
физкультуры, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: olgarus5@yandex.ru

Ol'ga G. Radaykina

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor
of the sub-department of faculty
therapy with courses of physiotherapy
and physical therapy, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevikskaya street, Saransk, Russia)

Лариса Сергеевна Бялясникова

студентка, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: larabalyasnikova@mail.ru

Larisa S. Balyasnikova

Student, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevikskaya street, Saransk, Russia)

Поступила в редакцию / Received 09.02.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 24.02.2021

Принята к публикации / Accepted 18.03.2021