



УДК 616.9-06

Клинический случай атипичного гемолитико-уремического синдрома

Т.П. МАКАРОВА, Г.Р. ДАВЛЕТБАЕВА, Л.В. ПОЛАДОВА, Н.В. ОСИПОВА, Ю.С. МЕЛЬНИКОВА

Казанский государственный медицинский университет

Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Макарова Тамара Петровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. (843) 237-30-37, e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

В статье представлены результаты клинических наблюдений больного с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, получающего терапию препаратом «Экулизумаб». Дана клиническая характеристика заболевания и динамика лабораторных данных на фоне терапии.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, плазмотерапия, гемодиализ, экулизумаб, клинический случай.

Clinical case of atypical hemolytic uremic syndrome

T.P. MAKAROVA, G.R. DAVLETBAEVA, L.V. POLADOVA, N.V. OSIPOVA, Yu.S. MELNIKOVA

Kazan State Medical University

Children's Republican Clinical Hospital, Kazan

The article contains the results of a clinical supervision of a patient with atypical hemolytic uremic syndrome, receiving therapy with Eculizumab. The clinical characteristics of the disease and the dynamics of laboratory data in the course of treatment is given.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, plasmotherapy, hemodialysis, eculizumab, clinical case.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) является генетическим прогрессирующим заболеванием с крайне высоким риском внезапной смерти и необратимых инвалидизирующих повреждений жизненно важных органов, включая почки, печень, сердце и мозг. В основе аГУС лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), связанная с неконтролируемой активацией системы комплемента [1-3, 5]. Основным органом-мишенью микроангиопатического тромбообразования служат почки, однако в ряде случаев возможна генерализация ТМА, приводящая к развитию полиорганной ишемии с картиной полиорганной недостаточности [3-5]. Необходимо отметить, что аГУС — хроническое заболевание, требующее пожизненного наблюдения и лечения.

Критериями постановки диагноза аГУС являются: 1) отсутствие ассоциированного заболевания; 2) отсутствие критериев ГУС, связанного с Шига-токсином (посев кала и ПЦР на Шига-токсины; серология на антилипополисахаридные антитела); 3) отсутствие критериев тромботической тромбоцитопенической пурпуры (активность ADAMTS13 сыворотки больше 10%).

До настоящего времени терапией первой линии является плазмотерапия, при отсутствии бесспорных доказательств ее эффективности [3-5]. Новым стандартом лечения пациентов с аГУС является применение препарата, ингибирующего систему

комплемента. В настоящее время препаратом с таким механизмом действия, зарегистрированным в России, является Eculizumab (Солирис) — человеческие моноклональные антитела к C5 фракции комплемента.

Представляем клиническое наблюдение больной с аГУС, получающей терапию препаратом «Экулизумаб».

Девочка С.Э., 11 лет. Заболела в возрасте 4 лет. На фоне вялости, сонливости появилась субиктеричность кожи, которая постепенно нарастала, рвота до 4 раз в день, в последующем — рвота после каждого приема пищи. Амбулаторно в анализе мочи: протеинурия до 6,6 г/л, эритроцитурия — 20-25 в п/зр. В анализе крови: СОЭ — 30 мм/час, Hb — 117 г/л, Eг — $4,3 \times 10^{12}/л$, Tr — 75 тыс. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение мочевины до 24 ммоль/л, креатинина — до 160 мкмоль/л. По тяжести состояния переведена в ДРКБ.

При поступлении в ДРКБ: в крови лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, анемия — Eг до $2,8 \times 10^{12}$, Hb — 73 г/л, тромбоцитопения — 52 тыс., выраженный ретикулоцитоз, повышение билирубина за счет непрямой фракции, гиперазотемия, метаболический ацидоз, ЛДГ — в норме. В анализе мочи — микрогематурия и протеинурия до 11 г/л. Тяжесть состояния обусловлена уремической интоксикацией, желтушным, геморрагическим синдромами и анемией. Артериальное давление 130/80



Таблица.

Клинико-лабораторные показатели на фоне терапии экулизумабом

Показатели	До начала терапии	На фоне терапии				
	27.06.12	09.07.12	08.10.12	26.10.12	10.11.12	12.11.12
Эритроциты $\times 10^{12/l}$	3,86	3,52	4,17	4,63	3,68	3,72
Гемоглобин, г/л	114	106	115	117	98	105
Тромбоциты $\times 10^9/l$	120	294	204	288	163	178
Мочевина, ммоль/л	33,97	25,6	17,0	13,84	18,01	12,42
Креатинин, мкмоль/л	407	418	155	173	175	151
ЛДГ, Е/л	160,1	399,6	199,6	168,8	245,4	215,8
СКФ, мл/мин	11,3	11,5	18,2	18,3	23,81	26,6
Диурез, мл	100-200	450-500	500-630	500-630	750	800
Объективно		Улучшился эмоциональный фон				
АД, мм рт. ст.	120-140/70	115-125/70	115-125/75	115-125/75	125/90	120/85
Неврологические нарушения	Судороги (15.02.12)	нет	нет	нет	нет	нет
Гемодиализ	3 раза в неделю	3 раза в неделю	2 раза в неделю (с 01.10.12)	2 раза в неделю	2 раза в неделю	отменен
Плазмаферез	-	-	-	-	-	-

мм рт. ст. Печень +5см, селезенка пальпируется краем. Олигоурия в течение суток.

В процессе диагностического поиска исключены: вирусные гепатиты, ГЛПС, СКВ, системные заболевания крови, аутоиммунная гемолитическая анемия, анемия Минковского – Шоффа, отравления тяжелыми металлами, описторхоз, лептоспироз. После проведенного обследования установлен клинический диагноз: ГУС аутоиммунного генеза?

В период госпитализации получала лечение: плазмотерапию, переливание Ег-массы, антиагреганты, преднизолон, гепатопротекторы, инфузионную и антибиотикотерапию. Выписана с клинико-лабораторным улучшением. После выписки наблюдалась амбулаторно. В анализах мочи сохранялась эритроцитурия, СКФ — 168 мл/мин.

Первый рецидив 2 декабря 2009 года — явления интоксикации, абдоминальный, тромбгеморрагический синдромы: петехии, обширные экхимозы на передней поверхности голени, в паховых областях, на плече. В общем анализе крови: гемолитическая анемия — $Eg\ 2,48 \times 10^{12/l}$, снижение Hb до 79 г/л, снижение Tg до 50 тыс., повышение ретикулоцитов до 74%, шизоциты — 2%, признаки почечной недостаточности — олигурия до 150 мл/сут, повышение креатинина — до 220 мкмоль/л, мочевины — до 17,3 ммоль/л, маркеры нефротического синдрома. В биохимическом анализе крови: билирубин общий — 53,8 мкмоль/л, прямой билирубин — 6,2

мкмоль/л, повышение ЛДГ — 1365,4 Е/л, снижение С3 фракции комплемента до 56 mg/dl, железо/ОЖСС — 10/36,0 мкмоль/л, L-амилаза — 96 Е/л. При исследовании почечных функций выявлено снижение СКФ до 53,4 мл/мин, канальцевая реабсорбция — 98,7%, тенденция к никтурии, гипоизостенурии.

Установлен диагноз: Системная тромботическая микроангиопатия (ТМА), аГУС рецидивирующее течение (I рецидив)? ТТП (Болезнь Мошковица)?

Проводилось лечение: плазмотерапия в виде переливания СЗП и плазмафереза, дезагреганты, пульс-терапия метипредом № 4, антибактериальная, гипотензивная и симптоматическая терапия. Выписана со стабилизацией клинико-лабораторных показателей.

С февраля 2010 по декабрь 2011 г. ребенок трижды госпитализирован в отделение нефрологии РДКБ г. Москвы, где проведена нефробиопсия. Заключение: гистологическая картина соответствует хроническому фибропластическому нефриту неясной этиологии. Учитывая анамнез заболевания, характер поражения клубочков, можно предположить, что данное состояние почечной ткани обусловлено либо перенесенным гемолитико-уремическим синдромом, либо болезнью Мошковица. Электронномикроскопическое исследование: найденные изменения укладываются в морфологию нефросклероза, вероятно, возникшего в исходе тубулоинтерстициального нефрита. Клинический диагноз: ГУС, реци-

дивирующий. Нефросклероз. Хроническая почечная недостаточность, консервативно — курабельная стадия (ХБПЗ). Симптоматическая артериальная гипертензия, медикаментозно компенсированная.

Второй рецидив заболевания 15.12.2011: рвота, однократный жидкий стул, вялость, бледность кожных покровов, желтушность склер, отечность лица. В общем анализе крови: E_r — $2,50 \times 10^{12}/л$; T_r — 142 тыс., Hb — 65 г/л. Биохимический анализ крови: билирубин общий — 36,3 мкмоль/л, повышение креатинина крови до 632 мкмоль/л, мочевины — до 23,7 ммоль/л, ЛДГ — 316 Е/л, снижение СКФ до 11,3 мл/мин, суточный диурез — 100-350 мл. По экстренным показаниям ребенку в день поступления проведен гемодиализ. С 21.12.2011 ребенок переведен на программный гемодиализ. Для дальнейшего обследования был взят анализ крови на исследование активности металлопротеиназы ADAMTS-13. Активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови составила 79%, что исключило ТТП.

Получала лечение: заместительную терапию: СЗП, E_r -масса № 3, эпрекс, дезагрегантную, противорвотную, противосудорожную, гипотензивную терапию, сеансы программного гемодиализа.

С 12.2011 по 03.2012 девочка находилась на программном гемодиализе в режиме 3 раза в неделю.

Учитывая высокий риск рецидивов заболевания с развитием жизнеугрожающих состояний, исхода в терминальную стадию ХПН и системность поражения на фоне хронической неконтролируемой активации комплемента, а также необходимость в дальнейшем решения вопроса о проведении трансплантации почки, ребенку по жизненным показаниям назначен экулизумаб по стандартной схеме.

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения экулизумабом представлена в таблице.

В настоящее время ребенок продолжает получать экулизумаб в дозе 600 мг 1 раз в 2 недели. На фоне терапии состояние стабильное, девочка активная, эмоциональный тонус хороший. Лабораторные показатели: E_r — $3,90 \times 10^{12}/л$, Hb — 106 г/л, T_r — 218 тыс., нормальный уровень СЗ, С4 фракций комплемента. Функция почек: креатинин крови — 84 мкмоль/л, СКФ — 50,1 мл/мин, канальцевая реабсорбция — 97,9%, суточный диурез — 1500 мл. Показатели, характеризующие внутрисосудистый гемолиз, в пределах нормальных значений. В анализах мочи без патологических изменений.

Учитывая, что у больных аГУС наблюдается постоянная неконтролируемая активация комплемента, риск развития внезапных осложнений сохраняется на протяжении всей жизни, в связи с этим таким пациентам рекомендуется постоянное проведение терапии экулизумабом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попа А.В., Лифшиц В.И., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю. и др. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме (NON-Stx-HUS) // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 4. — С. 134-140.
2. Макарова Т.П., Эмирова Х.М., Зверев Д.В., Осипова Н.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей // Практическая медицина. — 2012. — № 7 (62). — С. 57-61.
3. Loirat C., Noris M., Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome // *Pediatr Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 1957-1972.
4. Ariceta G., Besbas N., Johnson S., Karpman D. et al. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea negative haemolytic uraemic syndrome // *Pediatr Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — P. 687-696.
5. Taylor C.M., Machin S., Wigmore S.J., Goodship T.H. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom // *Br J Haematol.* — 2010. — 148. — P. 37-7.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ПОД ВИДОМ СИНДРОМА ГИПЕРАКТИВНОСТИ МОЖЕТ СКРЫВАТЬСЯ НЕХВАТКА СНА

В последнее все большему числу детей ставят диагноз «синдром гиперактивности и дефицита внимания». Но на самом деле во многих случаях речь идет не о расстройстве поведения, а просто о недосыпе, говорит Ватсал Тхаккар из Медшколы Нью-Йоркского Университета. Если ребенок не высыпается, у него развиваются неспособность концентрироваться, агрессия, забывчивость, периоды апатии. Как правило, синдром диагностируют в 3-7 лет (чаще у мальчиков). Несколько исследований доказали: у детей с синдромом были проблемы с дыханием во время сна. Это в целом негативно отражалось на качестве сна. Для детей же сон важен с точки зрения роста и развития. Более того, синдром может трансформироваться в другие отклонения во взрослом возрасте.

В частности, у детей с синдромом отмечается нехватка дельта-сна (самой глубокой медленной фазы). А исследование более 11 000 британских детей выявило прямую связь проблем с дыханием во сне в детском возрасте с проблемами поведения в дальнейшем. Так, риск наличия проблем в 4 года повышался на 20-60%, а в 7 лет — на 40-100%. Есть основания полагать, что отклонения в поведении пропадают, если отрегулировать дыхание и сон. Современные дети спят минимум на час меньше по сравнению с детьми, жившими 100 лет назад. Причина в распространении мобильных телефонов и планшетов. Свет от экранов нарушает механизм регуляции сна. Поэтому врачи советуют оградить детей от технических новинок. В норме школьники должны спать по 10-11 часов, а взрослые — по 7-8.

Источник: Meddaily.ru