

Т.П. Макарова¹, Ю.С. Мельникова¹, Л.В. Поладова², О.А. Карпова²

СЕМЕЙНАЯ ФОРМА АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА



¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
²ГАУЗ «Детская Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань, РФ

T.P. Makarova¹, Yu.S. Melnikova¹, L.V. Poladova², O.A. Karpova²

THE FAMILY FORM OF ATYPICAL HEMOLITIC UREMIC SYNDROME

¹FSBEI HE «Kazan Medical University» MOH Russia; ²Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. Основным органом-мишенью микроангиопатического тромбообразования служат почки, однако в ряде случаев возможна генерализация тромботической микроангиопатии (ТМА), приводящая к развитию полиорганной ишемии с картиной полиорганной недостаточности. Приблизительно у 10–20% больных аГУС носит семейный характер и диагностируется, по крайней мере, у двух членов семьи. В то же время неотяженный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Существуют аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы наследования аГУС. При аутосомно-доминантной форме аГУС в большинстве случаев заболевание начинается во взрослом возрасте и имеет неблагоприятный прогноз. При аутосомно-рецессивной форме аГУС дебютирует в раннем детском возрасте, имеет рецидивирующее течение и высокую летальность.

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

Новой терапевтической опцией в лечении аГУС во всем мире сегодня стало применение моноклональных антител – ингибиторов системы комплемента, которые позволяют остановить неконтролируемую активацию комплемента, тем самым предотвратить развитие необратимых осложнений аГУС и сохранить жизни

больных. Единственным представителем из этой группы является препарат экулизумаб (Солирис).

В настоящей публикации приведено описание семьи, в которой диагностированы три случая заболевания аГУС (отец и 2 сибса).

Мальчик Т. 2 лет 11 мес заболел остро в возрасте 6 месяцев. На фоне вялости, интоксикационного синдрома, кашля и насморка появилась субиктеричность кожи, которая постепенно нарастала, в дальнейшем присоединилась многократная рвота. По тяжести состояния ребенок госпитализирован в нефрологическое отделение детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) г. Казани. При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет уремической интоксикации, желтушного и геморрагического синдромов. В лабораторных показателях: анемия – эритроциты (Er) до $2,5 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин (Hb) 50 г/л, тромбоцитопения до 36 тыс, выраженный ретикулоцитоз, повышение билирубина за счет непрямой фракции, гиперазотемия за счет повышения уровня мочевины до 17 ммоль/л и креатинина крови до 97 мкмоль/л, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 839,8 Е/л. В анализах мочи – микрогемагурия и протеинурия. Уровень ADAMTS13 в крови составил 88%, что позволило исключить тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Анализ крови на Шига-токсин отрицательный, определение Шига-токсина в кале тест-полоской – отрицательно.

Ребенку выставлен диагноз: гемолитико-уремический синдром. Проведено лечение: антибактериальная, инфузионная и посиндромная терапия. С клинико-лабораторным улучшением ребенок выписан домой. После выписки наблюдался амбулаторно у педиатра-нефролога.

Первый рецидив через месяц от дебюта заболевания – появились многократная рвота, жидкий стул. Ребенок вновь госпитализирован в нефрологическое

отделение ДРКБ. В лабораторных показателях явления микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) тяжелой степени, тромбоцитопения до 67 тыс. Положительные маркеры внутрисосудистого гемолиза: повышение ЛДГ – 840,5 Е/л, снижение гаптоглобина до 0,05 г/л, снижение С3 фракции комплемента до 33 мг/дл. В биохимическом анализе крови: метаболический ацидоз, повышение мочевины до 11,82 ммоль/л, креатинина до 83 мкмоль/л, билирубин 45,9 мкмоль/л, повышение АЛТ/АСТ до 40,4/123,7 Е/л. Антитела к фактору Н составили 61%, что позволило исключить антительный вариант аГУС.

Наследственный анамнез отягощен: у отца в 14 лет был выставлен диагноз: ГУС, рецидивирующее течение. В последующем был передан во взрослую сеть и наблюдался терапевтами с диагнозом: пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ). При обследовании в 2015 г. клон ПНГ не выделен. В настоящее время состоит на диспансерном учете у нефролога с диагнозом аГУС.

Учитывая рецидивирующее течение и семейный анамнез, ребенку выставлен клинический диагноз: Атипичный ГУС, семейная форма.

На фоне проводимого лечения самочувствие ребенка улучшилось, нормализовались показатели азотистых шлаков, явления ТМА купированы. Выписан домой под наблюдение педиатра-нефролога по месту жительства. В течение 6 месяцев ребенок дважды планово госпитализировался в нефрологическое отделение ДРКБ. Проводился контроль ренальных функций, полученные данные в пределах нормальных значений.

Второй рецидив заболевания возник через 7 месяцев после первого рецидива. У ребенка вновь появились многократная рвота, вялость, желтушность кожных покровов и склер. Вновь отмечались проявления МАГА, тромбоцитопения до 41 тыс, повышение ЛДГ – 2047 Е/л, снижение фракции С3 комплемента до 80 мг/дл, повышение креатинина крови до 384 мкмоль/л и мочевины до 37,3 ммоль/л, билирубина до 42,5 мкмоль/л. По тяжести состояния ребенок сразу госпитализирован в реанимационное отделение ДРКБ. В данную госпитализацию возникла необходимость в проведении диализа: проводились сеансы программного гемодиализа № 9, плазматерапии – переливание свежезамороженной плазмы (СЗП) № 6, эритроцитной массы, получал также нефропротективную и антибактериальную терапию. Выписан домой в состоянии ремиссии под наблюдение педиатра-нефролога.

Ребенок заочно консультирован сотрудниками детской городской клинической больницы св. Владимира г. Москва: учитывая высокий риск развития рецидивов заболевания аГУС, возможность развития жизнеугрожающих состояний на фоне хронической неконтролируемой активации комплемента, а также прогрессирующее снижение функций почек вплоть до развития терминальной стадии почечной недостаточности, ребенку при последующем рецидиве рекомендовано назначение экулизумаба.

Третий рецидив аГУС у ребенка возник через

8 месяцев от второго рецидива. Появились жалобы на рвоту, повышение температуры тела до фебрильных цифр, снижение диуреза, изменение цвета мочи. В анализах крови: $E_r 2,21 \cdot 10^{12}/л$, $Hb 61 г/л$, тромбоциты (Thr) 33 тыс, мочевина 35 ммоль/л, креатинин 259 мкмоль/л, АЛТ/АСТ 21,1/86,7 Е/л, повышение уровня ЛДГ до 2642 Ед/л, гаптоглобин 0,33 г/л. В анализах мочи протеинурия до 1,66 г/л, макрогематурия. Проведено 8 сеансов плазматерапии, 4 сеанса гемодиализа. В связи с сохраняющимися признаками ТМА и явлениями почечной недостаточности было принято решение о введении экулизумаба в дозе 300 мг в режиме 1 раз в неделю № 3 (индукционная фаза). На фоне терапии экулизумабом состояние ребенка стабилизировалось. В дальнейшем и по настоящее время препарат вводится в режиме 1 раз в 2 недели. На фоне приема экулизумаба рецидивов не отмечено.

У младшей сестры дебют заболевания в возрасте 7 месяцев. На фоне вялости, сонливости, беспокойства, повышения температуры тела до 38,2 °С появились потемнение мочи, иктеричность кожных покровов, рвота, олигурия. Ребенок госпитализирован в нефрологическое отделение ДРКБ. Состояние ребенка тяжелое за счет признаков почечной недостаточности, гемолитической анемии, тромбоцитопении. Объективно: девочка малоактивная, кожа иктеричная. Отеки на лице и на нижних конечностях. Печень и селезенка не увеличены. Диурез – олигурия в течение суток. В анализах крови: анемия – E_r до $3,7 \cdot 10^{12}/л$, $Hb 93 г/л$, тромбоцитопения 53 тыс, повышение билирубина до 74 мкмоль/л, повышение азотистых шлаков (креатинин 68 мкмоль/л, мочевина 6,2 ммоль/л), ЛДГ 2239 Ед/л, гаптоглобин 0,05 г/л. В анализах мочи – протеинурия, микрогематурия.

В период госпитализации получала лечение: переливание эритроцитной массы, плазматерапия (переливание СЗП № 8), антибактериальная и инфузионная терапия. На фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось, купировался кишечный синдром, анемия в динамике не нарастала, стабилизировался уровень тромбоцитов до 481 тыс, однако сохранялся повышенный уровень ЛДГ до 848 Ед/л. Ребенок выписан домой под наблюдение педиатра-нефролога по месту жительства.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие аГУСа у трех членов семьи. Дебют заболевания у отца был в подростковом возрасте, а у детей – в 6–7 месяцев, что позволяет предположить у них аутосомно-рецессивный тип наследования. Так как в основе аГУС имеют место генетические мутации факторов, контролирующих активацию комплемента по альтернативному каскаду, и их полиморфизм, для прогноза заболевания необходимо генетическое исследование. В нашем случае всем членам семьи взят анализ крови на генетическое исследование (результаты находятся в работе). 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 долгосрочная терапия экулизумабом.