

Недельская С.Н.^{1,2}, Золтан Прохаска³, Ярцева Д.А.¹, Кляцкая Л.И.¹, Литвиненко И.В.², Капуста В.Н.², Ковалева И.А.², Агнес Силаги³

¹ Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

² Запорожская городская детская многопрофильная больница № 5, Запорожье, Украина

³ Университет Земмельвейса, Будапешт, Венгрия

Nedelskaya S.^{1,2}, Zoltán Prohászka³, Yartseva D.¹, Klyatskaya L.¹, Litvinenko I.², Kapusta V.², Kovaliova I.², Ágnes Szilágyi³

¹ Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

² Zaporizhzhia City Children's Multispecialty Hospital No. 5, Zaporizhzhia, Ukraine

³ Semmelweis University, Budapest, Hungary

Гемолитико-уремический синдром в педиатрии: клиническое наблюдение

Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatrics: Clinical Observation

Резюме

В статье освещены проблемы дифференциального диагноза, классификации, патогенеза типичного и атипичного течения гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у детей, показан клинический случай, зарегистрированный в нашей клинике. Описаны анамнез, объективный статус, показатели общеклинических анализов, биохимического исследования крови, инструментальные методы, которые были проведены пациенту, исследование пунктата костного мозга. Недостаток анамнестических данных, скудная клиническая картина в начале заболевания явились причиной проведения оперативного вмешательства мальчику (аппендэктомия). Отсутствие типичных возбудителей в кале, прогрессивное ухудшение состояния пациента с развитием признаков острой почечной недостаточности стали причинами углубленного исследования и подозрения на атипичное течение гемолитико-уремического синдрома у пациента. Особенностью данного клинического наблюдения является полное исследование комплементарного профиля и определение генетической карты пациента для дифференциации данного заболевания, что в нашей стране не является доступным методом исследования. Мы благодарны нашим коллегам из университета Semmelweis (Будапешт) за помощь в диагностике и советы по перспективам лечения, поскольку единственный эффективный препарат для лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома (экулизумаб) не зарегистрирован в Украине. Сегодня мы располагаем уже шестилетним катамнезом, за этот период пациент находится в клинико-лабораторной ремиссии, что позволяет с высокой вероятностью говорить о типичном течении ГУС у конкретного пациента. В связи с этим наше клиническое наблюдение в какой-то степени дополняет имеющиеся литературные данные о наличии изменений в системе комплемента не только при атипичном течении гемолитико-уремического синдрома, но и при типичном его варианте.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, дети, система комплемента.

Abstract

This article gives a short description of the main aspects of clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis, and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome

(HUS) in children. We demonstrated a clinical case of HUS, which was registered in our clinic. There were described the case history of the child, objective data, biochemical and basic blood studies, instrumental methods, and bone marrow punctate results. We described the difficulties and results of diagnostic search and differential diagnosis. The lack of typical anamnestic data, poor clinical picture at the start of disease were the cause of appendectomy in this boy. The absence of typical bacteria in the stool test, progressive aggravation of patient with acute renal failure symptoms became the cause of deep examinations and suspicion of atypical HUS in the child. The peculiarities of this case report are the presence of full complement testing results and DNA analysis data for differential diagnosis, which is not an available method of investigation in our country. We are very grateful to our colleagues from the Semmelweis University for advice in diagnostics and treatment perspectives, because Eculizumab (the most effective medication for atypical HUS) is not registered in Ukraine. Today we have a 6-year catamnesis. For this period, the patient has been stable. Clinical and laboratory remission is present, and these data let to say with a high probability about typical HUS in the patient. That is why our clinical case complements literature data about changes in the complement system not only in typical HUS, but also in atypical variant of the disease.

Keywords: hemolytic uremic syndrome, children, complement system.

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (болезнь Гассера, ГУС) – синдром, характеризующийся обязательным наличием триады симптомов: гемолитическая анемия с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), острая почечная недостаточность и тромбоцитопения. В настоящее время ГУС считают одной из наиболее частых причин острой почечной недостаточности у детей [1]. Общая заболеваемость ГУС составляет примерно 2,1:100 000 человек в год с пиком заболеваемости у детей моложе 5 лет (6,1:100 000) и снижением ее у взрослых старше 50 лет (0,5:100 000). Выделяют многочисленные разновидности ГУС, которые имеют и общие патогенетические механизмы развития, и гистологические проявления, именуемые тромботической микроангиопатией. У большинства детей (90–95%) отмечается так называемый типичный или постдиарейный ГУС (Д+ГУС). Другая форма ГУС, называемая атипичной (аГУС, Non-Stx HUS), встречается намного реже (5–10% всех случаев). Типичное течение ГУС – инфекционно-индуцированное состояние и изучено достаточно хорошо. Основным триггером при этом выступает шигаподобный токсин, который продуцируется в основном энтеропатогенными штаммами кишечной палочки (O157:H7) и шигеллы дизентерии [2]. Несмотря на то что развитие ГУС индуцируется большим количеством различных факторов, прогноз пациента (выздоровление, исход в хроническую почечную недостаточность, exitus letalis) зависит от успешности патогенетической терапии. Тем не менее установление истинной причины этого состояния не менее важно.

В современной литературе единой классификации ГУС не существует. На наш взгляд, наиболее логичной представляется следующая классификация причин [3, 4]:

1. ГУС, ассоциированный с шигаподобным токсином (типичный, ассоциированный с диареей, Д+):
 - 1.1. *Escherichia coli*.
 - 1.2. *Shigella dysenteriae* type 1.

2. ГУС, не связанный с шига-токсином (атипичный/бездиарейный, Д–):
 - 2.1. ГУС на фоне инфекции:
 - 2.1.1. Бактерии – *Streptococcus pneumoniae*.
 - 2.1.2. Вирус – ВИЧ.
 - 2.2. Лекарственный ГУС (противоопухолевые препараты, антикоагулянты, иммуносупрессоры).
 - 2.3. ГУС, связанный с беременностью.
 - 2.4. Послеродовой ГУС.
 - 2.5. ГУС на фоне аутоиммунных заболеваний.
 - 2.6. Идиопатический ГУС.
 - 2.7. Болезни регуляции комплемента:
 - 2.7.1. Генетические болезни регуляции комплемента (мутации генов фактора H, мембранного кофакторного протеина (CD46), фактора I).
 - 2.7.2. Приобретенные болезни регуляции комплемента (антитела к фактору H).

Атипичное течение ГУС (спорадическое, Д–, не связанное с диареей) вызывает особый интерес и клиницистов, и ученых, поскольку характеризуется рецидивирующим течением и в большинстве случаев исходом в хроническую почечную недостаточность [5]. Необходимо отметить, что аГУС – хроническое заболевание, требующее пожизненного наблюдения. Заболеваемость и распространенность аГУС изучены недостаточно. По данным различных источников, в странах с развитой системой диагностики распространенность аГУС составляет от 1 до 3 пациентов на 1 млн населения. Болезнь чаще манифестирует у детей до 18 лет, но приблизительно в 40% случаев диагностируется во взрослом возрасте. Не вызывает сомнения, что рост числа пациентов с этой не новой, но практически неизвестной формой ургентной патологии уже в ближайшем будущем может превратиться в серьезную задачу, которую сама жизнь поставит перед врачами разных специальностей.

Причинами атипичного течения ГУС могут быть различные факторы. К ним относят аутосомно-рецессивную и аутосомно-доминантную формы. Их четкого описания на сегодня нет, но предполагают, что они обусловлены врожденным дефектом системы комплемента, врожденной коллагеновой гломерулопатией (тип III), дефектом антитромбина III, нарушением обмена простаглицина и врожденной аномалией метаболизма витамина B₁₂ с метилмалоновой ацидурией и гомоцистинурией. У некоторых пациентов с наследственным ГУС был идентифицирован ген 1-й хромосомы, обозначенный как фактор H [2].

Как типичный ГУС, так и атипичный относятся к группе тромботических (неиммунных) микроангиопатий, при которых в результате массивного повреждения эндотелия сосудов страдает прежде всего гломерулярный аппарат почек. Суть тромботической микроангиопатии заключается в повреждении эндотелия сосудов с последующим высвобождением субстанций, активирующих тромбоциты, что ведет к тромботическим повреждениям в терминальных артериолах и капиллярах [6]. Последовательность событий патогенеза различна в зависимости от индуцирующей причины, но исследования последних лет доказали роль нарушений в системе комплемента, приводящих к

микроангиопатиям. Установлено, что в основе аГУС лежит нарушение регуляции C3-компонента комплемента. Патогенез аГУС связан с активацией и регуляцией альтернативного пути активации системы комплемента (рис. 1) [1, 7, 8, 21].

В отличие от классического и лектинового путей, которые требуют специфических триггеров, альтернативный путь постоянно активен. C3-компонент комплемента содержит тиоэфирную связь, которая легко подвергается гидролизу с помощью воды (постоянно присутствующей в организме человека). Гидролиз индуцирует конформационные изменения в протеине, которые позволяют C3H₂O взаимодействовать с фактором В (CFB) и фактором D (CFD), формируя C3-конвертазу (C3H₂OBb), которая эффективно производит молекулы C3b, которые могут выступать ядром для остальных компонентов комплемента.

Этот процесс ведет к постоянному образованию молекул C3b, но в отличие от C3H₂O, внутренняя тиоэфирная связь остается интактной. Тиоэфирная связь является субъектом для атак различными сахарами и полисахаридами, находящимися на клеточных поверхностях.

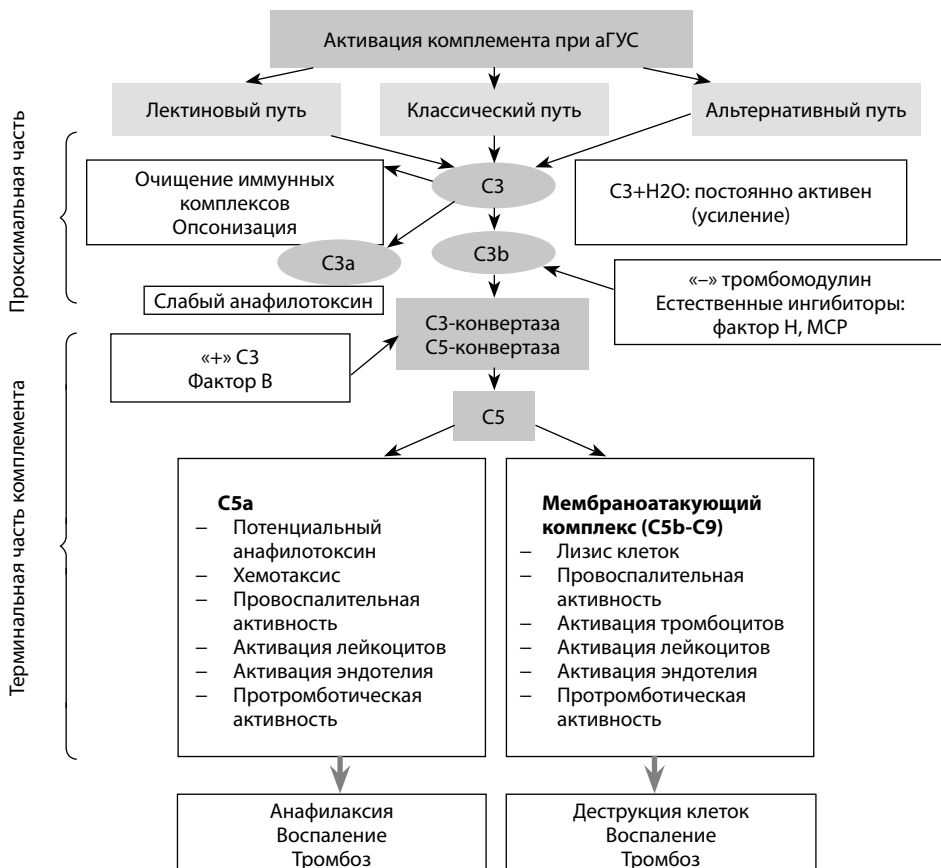


Рис. 1. Активация системы комплемента в патогенезе аГУС

Это привлекает C3b на поверхности, обеспечивая микроокружение для образования C3-конвертазы по альтернативному пути (C3Bb). Отложение C3b на поверхности клетки (опсонизация) является маркером клетки как мишени для иммунных атак.

При отсутствии ингибиторов комплекса C3b процесс активации конвертазы не прекращается, комплементарный каскад продолжает активироваться образующимися компонентами, обычно заканчивается формированием мембраноатакующего комплекса (MAC, C5b-9), лизисом клетки, воспалением и активацией каскада коагуляции. Кроме того, нарушение регуляции альтернативного пути (специфичности или дифференцировки между собственными и чужеродными клетками) достигается посредством взаимодействия многослойной системы плазмы и клеточных (поверхностных) регуляторов комплемента, предотвращая комплемент-опосредованное повреждение собственных тканей. Потеря регуляции альтернативного пути приводит к повреждению тканей, особенно гломерулярного эндотелия [7, 8].

В настоящее время обнаружено более 50 мутаций в гене фактора H, кодирующих систему активации комплемента. Так как в 50% случаев исходом аГУС является формирование хронической почечной недостаточности и/или необратимое повреждение головного мозга, то генетическое тестирование при атипичном течении ГУС очень важно для рассмотрения вопроса о трансплантации почек [9].

Среди метаболических причин, ведущих к аГУС, выделяют подгруппу нарушений, связанных с метаболизмом кобаламина (мегалобластная анемия, гомоцистеинемия, метилмалоновая ацидемия, лечение гидроксикобаламином) и диацилглицеролкиназы ϵ [10, 11].

Клиническое течение атипичного ГУС имеет хотя и неспецифические, но все же отличия от типичной формы: наличие семейной истории по ГУС (в 25% случаев), внезапное начало, атипичный продром без диареи или его отсутствие, прогрессивно рецидивирующее течение. У ряда пациентов (около 20% детей) отмечается постепенное начало с субклинической анемией, и колебаниями уровня тромбоцитов (от нормы до тромбоцитопении) в течение недель или месяцев, и сохраненной функцией почек на момент постановки диагноза. Клинические проявления при аГУС могут быть различными: симптомы повреждения почек (чаще почечная недостаточность), сердечно-сосудистые события (кардиомиопатия, инфаркт миокарда, преходящая ишемия головного мозга, эмболия легочных артерий, остановка сердца), гастроинтестинальные проявления (диарея, рвота, запоры), неврологическая симптоматика (головная боль, судороги, эпилепсия, паралич лицевого нерва), проявления со стороны легких (пневмония, дыхательная недостаточность). При аГУС проявления и осложнения со стороны более чем одной системы организма наблюдаются в 100% случаев [12].

Повреждение почек при аГУС заключается в сужении или облитерации просвета капилляров клубочков тромбоцитарными агрегатами, снижении скорости клубочковой фильтрации и уменьшении перфузии почечных канальцев с их вторичной дисфункцией или некрозом. В норме эндотелий обеспечивает состояние зукоагуляции за счет действия антитромбина III, простациклина, оксида азота, эндотелий-зависимого релаксирующего фактора и т. д. Повреждение эндотелия

способствует локальной активации свертывающей системы крови с внутрисосудистой коагуляцией, отложению фибрина и тромбоцитов в стенках и просвете капилляров [5].

Генез тромбоцитопении при ГУС связан с усилением внутрипочечной агрегации тромбоцитов, при этом повышается уровень β -тромбоглобулина и тромбофактора-4 – специфических тромбоцитарных белков, количество которых в плазме нарастает при активации тромбоцитов и снижении гломерулярной фильтрации [1]. Тромбоцитопении также способствует повышенное их потребление в тромбы. Тромбоцитарные изменения рассматриваются как вторичные по отношению к эндотелиальному повреждению, так и изменения эритроцитов.

Развитие микроангиопатической гемолитической анемии при ГУС объясняется механическим повреждением эритроцитов нитями фибрина при прохождении клеток крови через частично закупоренные микрососуды. Сопутствующее оксидантное повреждение мембран эритроцитов вследствие активации перекисного окисления липидов ухудшает их деформируемость и понижает устойчивость к механическому повреждению, способствуя тем самым усилению гемолиза [13]. Идентификация наличия гемолиза проводится на основании наличия шизоцитов или других форм обломков эритроцитов в мазках крови или костного мозга.

Клиника многих тромботических микроангиопатий схожа, поэтому при атипичном течении ГУС приходится проводить дифференциальную диагностику с большим количеством заболеваний. В перечень необходимых обследований входят: полный анализ крови (тромбоциты, исследование мазка крови, подсчет ретикулоцитов); коагулограмма; печеночные пробы; анализ мочи; электролиты; креатинин; проба Кумбса; определение уровня ЛДГ; уровень гаптоглобина; антифосфолипидные антитела; антинуклеарные антитела; сердечные тропонины; бактериологические исследования кала и посевы со слизистой оболочки рото- и носоглотки; специфическое исследование системы комплемента (определение C3, C4, антигенов факторов H, B, I, аутоантитела к фактору H), определение уровня фактора ADAMTS 13. Следует обращать особое внимание на мазки крови с повышенным количеством шизоцитов. При обнаружении фрагментированных эритроцитов при просмотре мазка необходим их подсчет. В случае обнаружения комплементарного дефицита – ДНК-анализ мутаций вышеперечисленных факторов [14].

Лечение атипичного ГУС зависит от выявленной причины. Используются следующие мероприятия: в качестве поддерживающей терапии применяют трансфузии тромбоцитарной массы, отмытых эритроцитов, гемодиализ, плазмаферез, пересадка почек, в некоторых случаях может быть эффективной пересадка печени. Последние данные свидетельствуют об эффективности терапии экулизумабом – рекомбинантным ингибитором терминального участка системы комплемента (C5-компонента) [15, 16, 18–20, 22]. Диагностика атипичного ГУС достаточно сложна, т. к. атипичное течение встречается редко (около 10% случаев ГУС), а спектр диагнозов, подлежащих исключению, достаточно широк. В целом прогноз аГУС неблагоприятен. Смертность в острой стадии составляет 5–10%. Приблизительно у 50% пациентов развивается терминальная ХПН, чаще в течение 1-го года от начала манифестации.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Р., 2009 г. р., мальчик, поступил в КУ «Запорожская городская многопрофильная детская больница № 5» 12 апреля 2013 г. При поступлении предъявлял жалобы на боли в области живота и его вздутие.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей с анемией, угрозой прерывания беременности, многоводием. Роды первые, срочные. Масса тела ребенка при рождении 4300 г. Выписан на 5-е сутки. Привит по возрасту, физическое и нервно-психическое развитие соответствовали возрасту. Частые простудные заболевания родители отрицают.

Из анамнеза заболевания известно, что за неделю до госпитализации перенес ОРВИ (ринит, повышение температуры тела до 37,5 °С). С 11.04.2013 г. появилась многократная рвота, боли в животе, жидкий стул 1 раз с примесью крови, к врачу не обращались. 12.04.2013 г. боли усилились, отмечалась рвота, стула не было. СМП доставлен в стационар, госпитализирован в приемно-диагностическое отделение, учитываемая диспепсические симптомы. Состояние при поступлении расценено как тяжелое за счет болевого и интоксикационного синдромов. Диагноз при поступлении: острая кишечная инфекция неясной этиологии, средней тяжести. Острый аппендицит?

Обследован: ОАК от 12.04.2013 г.: гемоглобин – 144 г/л, эритроциты – 4,4 млн, цветовой показатель – 0,97, лейкоциты – 19,0 тыс., эозинофилы – 1%, палочки – 32%, сегменты – 50%, лимфоциты – 13%, моноциты – 4%, тромбоциты – 220 тыс., СОЭ – 9 мм/ч.

ОАМ от 12.04.2013 г.: желтая, мутная, удельный вес – 1010, белок – 0,013, в осадке – эпителий 1–3 в п/зр., лейкоциты – 9–10 в п/зр., эритроциты – 1–2 в п/зр.

С учетом клинико-анамнестических и лабораторных данных решено провести оперативное вмешательство. 12.04.2013 г. была проведена аппендэктомия, интраоперационно выявлен обильный серозный выпот в брюшной полости (объемом около 200 мл).

За период 13.04–14.04.2013 г. появились периферические отеки, в массе прибавил 2,5 кг за 2,5 суток, в связи с чем был переведен в отделение реанимации, интенсивной терапии и хрондиализа.

Для подтверждения влияния энтеропатогенных штаммов *E. coli* (в том числе и серотипа 0157:H7), *Shigella dysenteriae*, сальмонеллы на течение тромботической микроангиопатии у конкретного пациента, согласно современным рекомендациям, возможны 3 варианта в диагностике: 1) посев кала и ректального мазка в питательную среду MacConkey с сорбитолом, 2) выявление гена шига-токсина в стуле методом ПЦР и 3) определение IgM-антител к липополисахариду, наиболее часто встречающихся серогрупп микроорганизма в сыворотке крови.

Поскольку было проведено бактериологическое исследование кала на наличие энтеропатогенных штаммов *E. coli* (в том числе и серотипа 0157:H7), *Shigella dysenteriae*, сальмонеллы и они не были обнаружены, было принято решение не проводить дальнейший диагностический поиск в этом направлении.

На момент поступления в ОАИТ и ХД (14.04.2013 г.): общее состояние ребенка было тяжелым, обусловлено отечным синдромом,

ацетонемическим состоянием. Неврологический статус: в сознании, вялый, по шкале ком Глазго 15 баллов, контактен, на осмотр реагирует соответственно возрасту. Видимой грубой, очаговой неврологической симптоматики нет. Зрачки ОД=ОС. Фотореакция вялая. Менингеальные знаки отрицательные. Кожные покровы бледные, теплые, отеки нижних конечностей, мошонки, надлобковой области, век, нижней части лица. Сыпи нет. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые, влажные. Миотонус не снижен. Дыхание спонтанное, через естественные дыхательные пути, эффективное. Одышки нет. Редкий непродуктивный кашель. Аускультативно: дыхание жесткое, проводится равномерно с обеих сторон, хрипов нет, незначительно ослаблено в задне-нижних отделах. Перкуторно ясный легочной звук. Гемодинамика компенсирована, тоны сердца приглушены, ритм не нарушен. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, вздут, умеренно болезненный в области послеоперационной раны. Перистальтика активна. Печень у правого края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Мочеиспускание свободное, стула при осмотре не было. 14.04.2013 г. в моче осадке – протеинурия (1,92 г/л).

В лабораторных показателях с 15.04.2013 г. динамика отрицательная за счет нарастания гипопроteinемии (до 43 г/л), протеинурии (до 5,38 г/л), умеренной гиперхолестеринемии (до 8,9 ммоль/л), лейкоцитоза со сдвигом лейкоформулы до юных форм, прогрессирующей гипохромной анемии и тромбоцитопении. 17.04.2013 г. снижение гемоглобина до 50 г/л, тромбоцитов до 40 тыс/л, отмечался незначительный гемолиз (уровень свободного гемоглобина – до 8 ед.); в моче появилась глюкозурия (до 4,8 г/л) при нормальном удельном весе (в том числе подтвержденном в анализе мочи по Зимницкому). В анализе мочи по Нечипоренко – эритроцитурия (до 37 500). Показатели коагулограммы находились в пределах допустимых значений. Неоднократно обследован на наличие LE-клеток – не обнаружены. АСЛО до 170 МЕ/мл, СРБ неоднократно отрицательный, серомукоиды в пределах нормы. Антиядерные антитела, антитела к двуспиральной ДНК не обнаружены. ДНК вирусов гепатита С и В не обнаружена. Реакция Кумбса (прямая и обратная) отрицательна. Бактериологические исследования кала – обнаружен золотистый стафилококк 10⁶, в моче, в материале со слизистой трахеи – рост микроорганизмов не обнаружен.

В клиническом статусе во время изменения положения тела возникли тонико-клонические судороги с генерализованным цианозом, в связи с чем ребенок был переведен на ИВЛ в режиме гипервентиляции. Однократно отмечалось снижение АД до 50 мм рт. ст.

С учетом клинических и лабораторных данных был заподозрен диагноз гемолитико-уремического синдрома (наличие симптомов поражения почек, затем неврологические симптомы, тромбоцитопения, неимунная анемия). Но с учетом отсутствия следов специфических инфекционных факторов, вызывающих типичное течение ГУС (энтеропатогенных штаммов кишечной палочки, шигеллы дизентерии, а также стрептококка пневмонии), течение данной тромботической микроангиопатии расценено как атипичное. Для проведения дифференциального диагноза проведена стерильная пункция.

В миелограмме обнаружено: костный мозг богат клеточными элементами, эритропоэз нормобластного типа. Отмечается значительная

гиперплазия эритроцитарного ростка ($L:E=1:1.5$), обнаружены обломки эритроцитов (в том числе шизоциты). Имеются нормоциты всех степеней зрелости с увеличением полихроматофильных форм. МКЦ росток представлен нормальным количеством клеток, однако не наблюдается зрелых распадающихся МКЦ, окруженных тромбоцитами.

18.04.2013 г. после стабилизации состояния ребенок экзубирован, дыхание самостоятельное, эффективное. Отмечалось стабильно нормальное АД. Отмечались эпизоды снижения темпа диуреза (анурии не было), которые купировались введением диуретиков. Изначально не было азотемии, однако впоследствии однократно зафиксировано увеличение концентрации креатинина до 160 мкмоль/л, мочевины до 15 ммоль/л, с третьей недели заболевания отмечена тенденция к постоянному росту данных показателей. На четвертой неделе состояние тяжелое, обусловлено системными нарушениями, тромбоцитопенией, нефропатией, гепатолиенальным синдромом (который ранее не отмечался, печень +5 см, увеличение селезенки).

На ЭКГ отмечались неспецифические изменения: нарушения реполяризации, обменных процессов в миокарде. На УЗИ внутренних органов от 16.04.2013 г. – в почках диффузные изменения, характерные для двустороннего нефрита, гепатомегалия, сладж-синдром, двусторонний гидроторакс, сердце – дополнительная хорда левого желудочка, ненатянутая гипертрофия левого желудочка, легочная, трикуспидальная регургитация 1-й ст. С 29.04.2013 г., несмотря на проводимую терапию, УЗИ-данные с отрицательной динамикой – по задней стенке левого желудочка в области верхушки сердца обнаружен слой жидкости до 6 мм, со стороны других органов УЗИ-данные без существенных изменений.

Консультации узких специалистов: окулист – начальная стадия отека диска зрительного нерва, ретинопатия; гематолог – рекомендовано проведение дифференциальной диагностики тромботических микроангиопатий – ГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпуры; невролог – гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, нарушение ликвородинамики; генетик – синдром Гассера (ГУС); ЛОР – без патологии; кардиолог – гидроперикард; инфекционист исключил острую кишечную инфекцию.

Проводимая терапия включала: введение эритроцитарной массы, тромбоконцентрата, отмытых эритроцитов, антибактериальную терапию (цефтриаксон, меронем, уназин, фортум), противогрибковые препараты (флуконазол), глюкокортикостероиды с 16.04.2013 г. (преднизолон, дексазон, солумедрол парентерально до 7 мг/кг по преднизолону, затем до 30 мг/кг), диуретики (фуросемид, верошпирон, гипотиазид), аспаркам.

На этапе дифференциально-диагностического поиска исключали нефротический синдром острого гломерулонефрита, быстро прогрессирующий нефрит, иммунную природу гемолитической анемии, аутоиммунные заболевания. Тяжесть состояния в дебюте заболевания была связана с клиническими проявлениями тяжелой гемолитической анемии, протекавшей с гемолитическими кризами, что явилось основанием для назначения глюкокортикостероидной терапии. При верификации ГУС ГК-терапия была отменена.

Отсутствие положительной динамики на фоне указанной терапии, в том числе от глюкокортикоидов в терапевтической дозе и при пульс-терапии, заставило задуматься о необходимости проведения плазмафереза и дальнейших специфических тестов для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) и комплемент-опосредованного ГУС.

Исследование комплементарного профиля было организовано нами в исследовательской лаборатории университета Саммелвейс (Венгрия, г. Будапешт, кафедра внутренней медицины № 3, зав. лабораторией – д. м. н., профессор Zoltán Prohászka). Данная лаборатория занимается вопросами болезней комплемента более 20 лет, имеет также свою лабораторию для ДНК-анализа нарушений в системе комплемента. Приводим оригинальные данные, полученные нами из лаборатории (рис. 2).

Полученные результаты (снижение альтернативного пути активации системы комплемента, низкий уровень фактора В) свидетельствуют о комплемент-опосредованном, атипичном течении ГУС и требуют дальнейшей диагностики (а именно ДНК-анализа на наличие мутаций в генах, кодирующих систему комплемента) для рассмотрения вопроса о специфической терапии экулизумабом и, возможно, трансплантации почек при повторных эпизодах ГУС.

Кроме того, пациенту проведена оценка концентрации фактора Виллебранда (для дифференциальной диагностики с ТТП проводится оценка активности ADAMTS 13 – специфической протеазы, регулирующей активность фактора Виллебранда, которая при ТТП отмечается на уровне $\leq 5\%$ и не отщепляет мономеры фактора Виллебранда, остающиеся заякоренными на эндотелии, а, следовательно, обнаруживается дефицит этого фактора в сыворотке крови [17, 19]). Мы получили следующий ответ: 452,0 Ед (референтные значения 61,3–157,8). Таким образом, на основании повышенных в 3 раза показателей фактора Виллебранда сделан вывод о достаточной активности фактора ADAMTS 13 и исключена ТТП.

Мальчик получил 11 дискретных плазмаферезов (с 10.05.2013 г. по 03.06.2013 г.). В дальнейшем по стабилизации показателей роста тромбоцитов плазмаферезы были прекращены. 14.06.2013 г. удален сосудистый доступ, ребенок переведен на энтеральный прием медикаментов. Общее состояние ребенка стабилизировалось, купирован отечный

| | |
|-------------------------------------|---|
| classical pathway (hemolytic test): | 31 CH50/ml (ref range 48-103 CH50/ml) |
| Total complement activity, | |
| alternative pathway (WIELISA-Alt): | 8 % (reference range 70-105%) |
| Complement C3: | 1,12 g/L (reference range 0,9-1,8 g/L) |
| Complement C4: | 0,13 g/L (reference range: 0,15-0,55 g/L) |
| Factor H antigen: | 220 (reference range 127-447 mg/L) |
| Complement factor I antigen: | 130 % (reference range 70-130%) |
| Complement factor B antigen: | 51 % (reference range 70-130%) |
| Anti- factor H IgG autoantibody: | negative (34 AU/mL, ref <110) |
| MBL-lectin pathway | deficient (4%) |

Рис. 2. Результаты исследования системы комплемента пациента Р.

синдром, сохранялись анемия, гипопроотеинемия. 19.06.2013 г. ребенок переведен в нефрологическое отделение для дальнейшего лечения.

Терапия на момент перевода в нефрологическое отделение и в отделении: фозикард 1,25 мг/сут, СаДЗ – 1 т, преднизолон 1 т. 2 раза/сут, ирбесартан – 50 мг/сут, дипиридамол – 12,5 мг 3 раза/сут, рекормон 2000 Ед 1 раз в неделю. В отделении постепенно в течение 2 недель произведена отмена преднизолона.

03.07.2013 г. ребенок выписан в состоянии клинического улучшения, из лабораторных симптомов сохранялась анемия (гемоглобин до 86 г/л, эритроциты – 2,81 млн). Ребенку рекомендовано диспансерное наблюдение с периодическим контролем показателей вовлеченных органов, медикаментозное лечение: рекормон 2000 Ед п/к 2 раза/нед, мальтофер 10 мл 1 раз в день, фозикард 1,25 2 раза/день, ирбесартан 50 мг 1 раз/день, СаДЗ-никомед 1 т 1 раз/день, до 1 месяца – кардонат 1 капс 1 раза/сут, до 3 недель – АТФ лонг 5 мг 2 раза/сут, плановая госпитализация через 3 месяца для контроля лабораторных показателей. Кроме того, в процессе лечения в клинике и после выписки матери рекомендовано ДНК-тестирование на наличие мутаций факторов системы комплемента.

После выписки ребенка его кровь была отправлена в исследовательскую лабораторию университета Саммелвейс для проведения данного анализа.

За период, прошедший с момента выписки, состояние ребенка оставалось стабильным. В августе 2013 г. при амбулаторном контроле лабораторных показателей в биохимических показателях – без отклонений от нормы, в клиническом анализе крови – гемоглобин 130 г/л, тромбоциты – 250 тыс.; в мочевом осадке протеинурия не обнаружена. В плане терапии с августа ребенок получал только фозикард, который в сентябре был отменен самостоятельно родителями.

С 14.10.2013 г. по 25.10.2013 г. ребенок находился на плановой госпитализации в нефрологическом отделении, во время которой было проведено полное контрольное обследование, не выявившее отклонений от нормы по всем ранее измененным показателям (в том числе гемоглобин находился на уровне 120 г/л, тромбоциты – 222 тыс/л).

В середине декабря 2013 г. получены результаты ДНК-тестирования. Приводим оригинальные данные (рис. 3), которые свидетельствуют об отсутствии специфических мутаций в генах, кодирующих систему комплемента.

[Final results of genetic analysis (16-12-2013)]

DNA sequence of the whole coding regions of the

- complement factor H gene (*CFH*, exons 1-22)
- complement factor I gene (*CFI*, exons 1-13)
- membrane cofactor protein gene (*CD46*)
- complement factor B gene (*CFB*, exons 1-18)
- complement C3 (C3, exon 1-41)
- thrombomodulin gene (*THBD*, exon 1)

was determined by direct DNA sequencing from total genomic DNA.

No mutations were detected in coding exons and flanking regions.

Рис. 3. Результаты генетического тестирования пациента Р.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся клинические и лабораторные данные, также как особенности течения болезни у данного ребенка, свидетельствуют о наличии гемолитико-уремического синдрома, опосредованного комплементарными проблемами, которые носили приобретенный характер. Мальчик мог иметь как типичное, так и атипичное течение ГУС (учитывая все за и против), и на тот момент мы не могли сказать точно, какой тип ГУС имел место в описанном клиническом наблюдении.

Впоследствии ребенок ежегодно и до настоящего времени проходит плановые обследования в условиях нефрологического отделения. Его состояние стабильное, биохимические данные и показатели мочевого осадка в пределах физиологической нормы. Скорость клубочковой фильтрации на протяжении динамичного наблюдения за пациентом находится в пределах физиологических норм и составляет не ниже 80 мл/мин. В настоящее время мальчик не получает никакую терапию.

С учетом отсутствия семейной истории по заболеванию, отсутствия генных мутаций, имеющих значение для системы комплемента, на основании 5-летнего катамнеза, во время которого состояние ребенка свидетельствовало о клинико-лабораторной ремиссии, можно надеяться, что тот эпизод в жизни ребенка был единственным и в будущем не повторится. Мальчик остается под диспансерным наблюдением с периодическим контролем лабораторных показателей до достижения им 18-летнего возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Mironov L.L., Kanus I.I. (2003) Gemolitiko-uremicheskii sindrom: etiologiya, epidemiologiya, patogenez [Hemolytic uremic syndrome: etiology, epidemiology, pathogenesis]. *Meditsinskie novosti*, no 10, pp. 4–10.
2. Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Gasilina E.S., Borisova O.V., Barinov V.N. (2011) Monitoring zdorov'ya detei, perenessih gemolitiko-uremicheskii sindrom, kak faktor profilaktiki razvitiya i progressii hronicheskoi bolezni pochek [Monitoring of the health of children, who had hemolytic uremic syndrome as a factor of prevention of development and progression of chronic kidney disease]. *Pediatrics*, vol. 90, no 3, pp. 6–12.
3. Noris M., Remuzzi G. (2005) Hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 16(4), pp. 1035–1050.
4. Besbas N., Karpman D., Landau D. (2006) A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.*, vol. 70(3), pp. 423–431.
5. Filatov L.B. (2008) Tromboticheskie mikroangiopatii [Thrombotic microangiopathies]. *Klinicheskaya onkogematologiya*, no 4, pp. 366–376.
6. Copelovitch L., Kaplan B.S. (2008) The thrombotic microangiopathies. *Pediatr. Nephrol.*, vol. 23, pp. 1761–1767.
7. Noris M., Caprioli J., Bresin E. (2010) Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familiar aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J. Am Soc Nephrol.*, vol. 5, pp. 1844–1859.

8. Stahl A.L., Vaziri-Sani F., Heinen S. (2008) Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood.*, vol. 111, pp. 5307–5315.
9. Kenneth V. Lieberman. *Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Improving Patient Care From Diagnosis to Treatment*. Available at: <http://www.medscape.org/viewarticle/810833>.
10. Sharma A.P., Greenberg C.R., Prasad A.N., Prasad C. (2007) Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol.*, vol. 22, pp. 2097–2103.
11. Guignon V., Fremieux-Bacchi V., Giraudier S. (2005) Late-onset thrombotic microangiopathy caused by cblC disease: association with a factor H mutation. *Am J. Kidney Dis.*, vol. 45, pp. 588–595.
12. Muus P., Loirat C., Licht C. (2013) Historical evidence of systemic multiorgan complications in atypical hemolytic uremic syndrome [Abstract B1774]. *Haematologica*, vol. 98.
13. Legendre C.M., Licht C., Muus P. (2013) Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *N. Engl J. Med.*, vol. 368, pp. 2169–2181.
14. Popa A.V., Lifshits V.I., Emirova H.M. *Sovremennye predstavleniya ob atipichnom gemolitiko-uremicheskom syndrome* [Modern ideas about atypical hemolytic uremic syndrome]. Available at: <http://www.evrika.ru/article/775>.
15. Ariceta G., Besbas N., Johnson S. (2009) Guideline for investigational and initial therapy for diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.*, vol. 24, pp. 687–696.
16. Taylor C.M., Machin S., Wigmore S.J. (2009) Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J. Haematol.*, vol. 148, pp. 37–47.
17. Noris M., Bucchioni S., Galbusera M. (2005) Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. *J. Am Soc Nephrol.*, vol. 16, pp. 1177–1183.
18. Tsigin A.N., Vashurina T.V., Margieva T.V. (2015) Federal'nie klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu pomoschi detyam s gemolitiko-uremicheskim sindromom [Federal clinical recommendations on assistance to children with hemolytic uremic syndrome]. *Pediatricheskaya farmakologiya*, vol. 12, no 4, pp. 447–455.
19. Kozlovskaya N.A., Prokopenko E.I., Emirova H.N., Serikova S.Yu. (2015) Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma [Clinical recommendations on diagnostics and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome]. *Nefrologiya i dializ*, vol. 17, no 3, pp. 242–264.
20. Altinova V.H., Emirova H.M., Nigmatullina N.B. (2016) Atipichnii gemolitiko-uremicheskii sindrom v pediatricheskoi praktike [Atypical hemolytic uremic syndrome in pediatric practice]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, no 25, pp. 83–89.
21. Razdol'kina T.I., Moskovskaya E.F., Veshkina T.I. (2019) Analiz klinicheskikh proyavlenii gemolitiko-uremicheskogo sindroma u detei Respubliki Mordoviya [Analysis of clinical manifestations of hemolytic uremic syndrome in children of the Republic of Mordovia]. *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya*, no 2. Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28746>
22. Baiko S.V., Sukalo A.V. (2018) Sostoyanie i perspektivi zamestitel'noi pochechnoi terapii u detei v Respublike Belarus' [State and prospects of renal replacement therapy in children in the Republic of Belarus]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, no 63 (2), pp. 34–41.

Поступила/Received: 15.02.2019

Контакты/Contacts: doc_yartseva@i.ua