

УДК 616.63-008.6-053.6

## АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА 12 ЛЕТ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

© Татьяна Геннадьевна Пухова<sup>1</sup>, Елена Павловна Ситникова<sup>1</sup>, Иван Андреевич Леонтьев<sup>1</sup>, Кирилл Валерьянович Дашичев<sup>1</sup>, Ольга Николаевна Чиркова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ярославский государственный медицинский университет. 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница. 150042, Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 27

### Контактная информация:

Татьяна Геннадьевна Пухова — к.м.н., доцент кафедры педиатрии № 2. E-mail: pukhovat@mail.ru

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

**Резюме:** *Введение.* Атипичный гемолитико-уремический синдром — орфанное заболевание, характеризующееся тяжелым течением, развитием острой почечной недостаточности и экстраренальными проявлениями. *Цель* — представить клиническое наблюдение случая атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка 12 лет и опыт успешного ведения пациента на фоне комплемент-ингибирующей терапии с использованием препарата экулизумаб. *Материал и методы.* Дано описание случая атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка 12 лет. Заболевание началось остро с проявлений интоксикационного и абдоминального синдромов, на следующие сутки появилась пятнисто-папулезная и петехиальная сыпь, олигурия, артериальная гипертензия. По данным лабораторного обследования регистрировались негемолитическая анемия, тромбоцитопения, азотемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, были выявлены антитела к фактору H комплемента со снижением его C3 фракции. В анализе кала энтероинвазивные, энтеропатогенные, энтероагрессивные и энтеротоксичные штаммы *E. coli* не обнаружены. По совокупности клинико-лабораторных данных был выставлен диагноз атипичного гемолитико-уремического синдрома с острой почечной недостаточностью и вторичной артериальной гипертензией. Патогенетическая терапия препаратом экулизумаб дала стойкий положительный эффект. *Заключение.* Особенности представленного случая атипичного гемолитико-уремического синдрома является подростковый возраст пациента на момент дебюта заболевания, его старт с абдоминального синдрома, постепенное нарастание азотемии без выраженной олигурии на фоне тяжелой микроангиопатической анемии, волнообразный характер течения. Начало патогенетической терапии позволило избежать прогрессирования и рецидивов заболевания и развития хронической почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром; дети.

## ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN A CHILD OF 12 YEARS OLD (CASE FROM PRACTICE)

© Tatyana G. Pukhova<sup>1</sup>, Elena P. Sitnikova<sup>1</sup>, Ivan A. Leontiev<sup>1</sup>, Kirill V. Dashichev<sup>1</sup>, Olga N. Chirkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University. Russia, 150000, Yaroslavl, st. Revolutionary, 5

<sup>2</sup> Regional Children's Clinical Hospital. Russia, 150042, Yaroslavl, Tutaevskoe highway, 27

### Contact information:

Tatyana G. Pukhova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 2. E-mail: pukhovat@mail.ru

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

**Summary:** *Introduction.* Atypical hemolytic-uremic syndrome is an orphan disease characterized by severe course, development of acute renal failure and extrarenal manifestations. *The aim* is to present a clinical case of atypical hemolytic-uremic syndrome in a 12-year-old child and the experience of successful management of the patient against the background of complement-inhibitory therapy using the drug eculizumab. *Material and methods.* A case of atypical hemolytic-uremic syndrome in a 12-year-old child is described. The disease began acutely with manifestations of intoxication and abdominal syndromes, the next day there was a spotty papular and petechial rash, oliguria, arterial hypertension. According to the laboratory examination, non-hemolytic anemia, thrombocytopenia, azotemia, increased lactate dehydrogenase activity were recorded, antibodies to complement factor H were detected with a decrease in its C3 fraction. Enteroinvasive, enteropathogenic, enteroaggressive and enterotoxigenic strains of *E. coli* were not detected in the stool analysis. According to the totality of clinical and laboratory data, an atypical hemolytic-uremic syndrome with acute renal failure and secondary arterial hypertension was diagnosed. Pathogenetic therapy

with the drug eculizumab gave a persistent positive effect. *Conclusion.* The features of the presented case of atypical hemolytic-uremic syndrome are the adolescent age of the patient at the time of the onset of the disease, its start with abdominal syndrome, the gradual increase of azotemia without pronounced oliguria against the background of severe microangiopathic anemia, the wave-like nature of the course of the disease. The initiation of pathogenetic therapy made it possible to avoid the progression and relapses of the disease and the development of chronic renal failure.

**Key words:** atypical hemolytic-uremic syndrome; children.

## ВВЕДЕНИЕ

Результаты эпидемиологических исследований указывают значительное увеличение распространенности патологии органов мочевой системы (ОМС) у детей преимущественно за счет дисметаболических нефропатий и врожденных пороков развития почек и мочевыделительных путей [1, 2]. Однако все чаще регистрируются редкие нозологические формы, одной из которых является атипичный гемолитико-уремический синдром (АГУС). В Ярославском регионе с 2014 года зафиксировано 4 случая АГУС. Данный синдром входит в группу орфанных заболеваний: его частота составляет 3,3 случая на один миллион детей [3]. Эта патология отличается тяжелым течением, высоким риском развития острой почечной недостаточности и неблагоприятного исхода, а также экстраренальными проявлениями. В основе патогенеза АГУС лежит генетически детерминированная дисфункция системы комплемента с неконтролируемой активацией его альтернативного пути [3, 4].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить клиническое наблюдение случая атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка 12 лет и опыт успешного ведения пациента на фоне комплемент-ингибирующей терапии с использованием препарата экулизумаб.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мальчик М., 12 лет поступил в инфекционную клинику больницы города Ярославля с жалобами на общую слабость, головокружения, боли в животе с преимущественной локализацией в околопупочной области средней интенсивности колюще-режущего характера, многократную рвоту, стул 3 раза в сутки, разжиженный.

*Anamnesis vitae.* Ребенок родился от второй беременности при сроке гестации 38 недель, вторых срочных родов с массой тела 3700 грамм, длиной 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Наследственный и ранний неонатальный анамнез неотягощены, к груди приложен в родильном зале, грудное вскармливание до 6 месяцев. Рос и развивался по возрасту. Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 3 года, ОРВИ 3–4 раза в год.

Из *anamnesis morbi* известно, что заболевание началось остро за сутки до обращения к врачу. На фоне интоксикационного и абдоминального синдромов регистрировалось снижение числа тромбоцитов до

$120 \times 10^9/\text{л}$ , повышенные показатели креатинина, мочевины и активности лактатдегидрогеназы (до 7213 ед./литр). На вторые сутки пребывания в стационаре состояние ребенка резко ухудшилось, на спине, груди и руках появилась мелкая пятнисто-папулезная сыпь, на месте крепления манжеты тонометра — петехии, отмечалась иктеричность склер.

При наблюдении в динамике в анализах крови нарастала анемия со снижением гемоглобина до 60 г/литр, тромбоцитопения до  $36 \times 10^9/\text{литр}$ , активность лактатдегидрогеназы возросла до 7300 ед./литр, проба Кумбса была отрицательной. Проявлениями острой почечной недостаточности были олигурии, артериальная гипертензия, высокие цифры сывороточного креатинина (362 ммоль/литр). Зарегистрировано снижение С3 фракции комплемента. Таким образом, результаты клинико-лабораторного обследования свидетельствовали о наличии комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии.

Пациент был переведен в реанимационное отделение, где проводились инфузии свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, гепаринотерапия. Однако наблюдалось нарастание анемии и тромбоцитопении. Для уточнения характера ангиопатии выполнено исследование активности металлопротеиназы (ADAMANS-13), результат — 91%, выявлены антитела к фактору Н комплемента. В анализе кала энтероинвазивные, энтеропатогенные, энтероагрессивные и энтеротоксичные штаммы *E. coli* не обнаружены. В связи с подозрением на АГУС и прогрессированием острой почечной недостаточности мальчик был переведен в Центр гравитационной хирургии и гемодиализа имени Святого Владимира.

Состояние ребенка оставалось тяжелым, что послужило показанием к назначению заместительной почечной терапии. Проводился плазмоферез, трансфузии свежезамороженной плазмы. Отмечена положительная динамика: восстановился диурез, улучшились показатели периферической крови, нормализовался сывороточный уровень мочевины и креатинина, по данным доплерографического исследования увеличился кровоток в почечных сосудах. Однако сохранялась артериальная гипертензия (до 143/83 мм рт.ст.), медленно снижалась активность лактатдегидрогеназы. Попытка прекращения плазмообмена привела к снижению числа тромбоцитов. При генетическом исследовании значимых мутаций генов-регуляторов комплемента выявлено не было.

По совокупности клинико-анамнестических и лабораторных данных был выставлен следующий диагноз: Атипичный гемолитико-уремический синдром. Острая почечная недостаточность, стадия восстановления функции почек. Вторичная (ренальная) артериальная гипертензия.

Учитывая тяжелое течение АГУС с выраженными почечными и экстрапочечными проявлениями в дебюте заболевания, ребенку была назначена патогенетическая терапия препаратом экулизимаб. Перед началом лечения провели вакцинацию от менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций. Согласно протоколу лечения был выбран режим дозирования 600 мг 14 дней с переходом на 900 мг каждые 2 недели и последующей коррекцией дозы по массе ребенка до 1200 мг. На фоне применения экулизимаба была достигнута стойкая ремиссия с нормализацией клинико-лабораторных параметров.

В течение двух лет катамнестического наблюдения пациент продолжал регулярную терапию экулизимабом и ренопротективную терапию (минимальные дозы эналаприла). Гематологические показатели и параметры функции почек сохранялись в пределах референсных значений. Рос и развивался гармонично (нормальная масса тела при росте выше среднего). Артериальное давление сохранялось на нормальных цифрах, отеков не было. За время наблюдения неоднократно отмечались боли в животе, связанные с погрешностями в питании.

Учитывая длительность ремиссии, отсутствие клинически значимых мутаций генов-регуляторов комплемента, было принято решение о прекращении терапии препаратом экулизимаб на фоне регулярного контроля гематологических показателей и функции почек. Прием эналаприла в дозе 5 мг/сутки был продолжен. При дальнейшем наблюдении после прекращения биологической терапии рецидивов комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии и признаков нарушения функции почек не обнаружено. В настоящее время ребенок активно наблюдается нефрологом и педиатром.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенностями представленного случая течения атипичного гемолитико-уремического синдрома являются: подростковый возраст пациента на момент дебюта заболевания, старт с абдоминального синдрома, нарастание азотемии без выраженной олигурии на фоне выраженной микроангиопатической анемии, волнообразный характер течения. Начало патогенетической терапии позволило избежать прогрессирования заболевания и достичь быстрого восстановления функции почек. Представленный

клинический пример иллюстрирует высокую эффективность комплемент-ингибирующей терапии, своевременное назначение которой позволяет добиться стойкой клинико-гематологической ремиссии с сохранением почечных функций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пухова Т.Н., Спивак Е.М., Леонтьев И.А. Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 6 (61): 89–91.
2. Спивак Е.М., Пухова Т.Г., Кисельникова О.В. Распространенность, структура и особенности клинических проявлений заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в зоне экологического неблагополучия. Ярославль: Филигрань. 2021: 100.
3. Соколовская В.И. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей. American Scientific Journal. 2019; 25: 27–30.
4. Козловская Н.Л., Галстян Г.М., Степанюк В.Н. Сложные вопросы диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома в отделении реанимации и интенсивной терапии. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2019; 16 (4): 65–74.

## REFERENCES

1. Pukhova T.N., Spivak E.M., Leont'ev I.A. Epidemiology of diseases of the urinary system in children living in a large industrial city. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 6 (61): 89–91. (in Russian).
2. Spivak E.M., Puhova T.G., Kisel'nikova O.V. Rasprostranennost', struktura i osobennosti klinicheskikh proyavleniy zabolevaniy organov mochevoy sistemy u detey, prozhivayushchikh v zone ekologicheskogo neblagopoluchiya. [Prevalence, structure and features of clinical manifestations of diseases of the urinary system in children living in the zone of ecological distress]. Jaroslavl': Filigran' Publ. 2021: 100. (in Russian).
3. Sokolovskaja V.I. Atipichnyy gemolitiko-uremicheskiy sindrom u detey. [Atypical hemolytic-uremic syndrome in children]. American Scientific Journal. 2019; 25: 27–30. (in Russian).
4. Kozlovskaja N.L., Galstjan G.M., Stepanjuk V.N. Slozhnyye voprosy diagnostiki atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma v otdelenii reanimatsii i intensivnoy terapii. [Complex issues of diagnosis of atypical hemolytic-uremic syndrome in the intensive care unit]. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2019; 16(4): 65–74. (in Russian).