

## АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Т. Н. Васина, Ю. Ю. Терехова, А. Д. Клейменов,

Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева,  
адрес: Россия, Орёл, Комсомольская, 95

**Аннотация. Введение.** Атипичный гемолитико-уремический синдром- хроническое системное заболевание генетической природы. Генетический дефект регуляции системы комплемента приводит её к перманентной, неконтролируемой, чрезмерной активации, ведущей к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла, развитию системной, комплемент - опосредованной тромботической микроангиопатии. В статье приведены основные клинико-диагностические критерии крайне редкого орфанного заболевания - атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей..

**Описание клинического случая.** Представлен клинический случай успешного лечения ребенка с атипичным гемолитико-уремическим синдромом на фоне применения таргетной терапии экулизумабом, с детальным анализом результатов комплексного обследования пациента, динамики клинико-лабораторных показателей на фоне лечения. На клиническом примере показана эффективность таргетной терапии при ранней диагностике атипичного гемолитико-уремического синдрома.

**Заключение.** Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность дифференциально-диагностического поиска, однако следует отметить, что основной причиной несвоевременной диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома является низкая информированность врачей об этом редком заболевании, современных критериях его диагностики и терапии. Представленный клинический случай имеет большой практический интерес для врачей педиатров, инфекционистов и других специалистов практического здравоохранения, студентов медицинских вузов. Своевременная же диагностика атипичного гемолитико-уремического синдрома, адекватная терапии, будут способствовать уменьшению тяжести заболевания, сохранению жизни и снижению инвалидизации детей.

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром, орфанное заболевание, таргетная терапия.



Для цитаты: Васина Т. Н., Терехова Ю. Ю., Клейменов А. Д. Атипичный гемолитико-уремический синдром в практике педиатра// Инновации в медицине и фармации. 2024. Т. 1. №2. С. 32-37. EDN IUNBAK

## ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN THE PRACTICE OF A PEDIATRICIAN

T. N. Vasina,  J. Yu. Terekhova,  A. D. Kleimenov Orel State University named after I.S. Turgenev,  
address: 95, Komsomolskaya, Orel, Russia.Received  
16.08.2024Revised  
07.10.2024Accepted  
11.11.2024

**Annotation.** **Introduction** Atypical hemolytic-uremic syndrome is a chronic systemic disease of genetic origin. A genetic defect in the regulation of the complement system leads to its permanent, uncontrolled, and excessive activation, resulting in generalized thrombus formation in the microcirculatory vessels and the development of systemic, complement-mediated thrombotic microangiopathy. This article provides the main clinical and diagnostic criteria for the extremely rare orphan disease known as atypical hemolytic-uremic syndrome in children.

**Case description.** The article presents a clinical case of successful treatment of a child with atypical hemolytic-uremic syndrome using targeted therapy with eculizumab, with a detailed analysis of the results of the patient's comprehensive examination and the dynamics of clinical and laboratory parameters during treatment. A clinical example demonstrates the effectiveness of targeted therapy in the early diagnosis of atypical hemolytic-uremic syndrome.

**Conclusion.** The presented clinical observation demonstrates the complexity of differential diagnostic search, however, it should be noted that the main reason for the late diagnosis of atypical hemolytic-uremic syndrome is the low awareness of doctors about this rare disease, modern criteria for its diagnosis and therapy. The presented clinical case is of great practical interest for pediatricians, infectious disease specialists and other specialists of practical healthcare, medical students. Timely diagnosis of atypical hemolytic-uremic syndrome, adequate therapy, will contribute to reducing the severity of the disease, preserving life and reducing disability of children.

**Keywords:** atypical hemolytic-uremic syndrome, rare disease, targeted therapy.



**For citations:** Vasina T. N., Terekhova J. Yu., Kleimenov A. D. Atypical hemolytic-uremic syndrome in the practice of a pediatrician. Innovations in medicine and pharmacy. 2024; 1 (2):32-37. EDN IUNBAK

## Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) - ультратраредкое, (орфанное) заболевание. Частота встречаемости которого 5-7 случаев на 1 000 000 взрослого и детского населения.

Цель нашего сообщения - показать на клиническом примере существующие на сегодняшний день возможности диагностики и перспективность патогенетической терапии экулизумабом пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

«аГУС - хроническое системное заболевание генетической природы. Генетический дефект регуляции системы комплемента приводит её к перманентной, неконтролируемой, чрезмерной активации, ведущей к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла, развитию системной, комплемент - опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА). Тромботическую микроангиопатию в настоящее время рассматривают как клинико-морфологический синдром, характеризующий поражение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла» [6]. Гистологически ТМА характеризуется отёком эндотелиальных клеток деструкцией базальных мембран, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем мембраноподобного материала и образованием тромбов. Это приводит к окклюзии просвета сосудов, вызывая развитие ишемии практически во всех органах и тканях [7,8,1].

В основе а-ГУС лежит постоянная (хроническая) активация системы комплемента в силу нарушения контроля со стороны ряда регуляторных факторов, представленных как плазменными, так и мембранными белками, фиксированными на поверхности эндотелиальных клеток. Основными, часто встречающимися плазменными белками, регулирующими активацию системы комплемента, являются: CFH, CFI, MCP, THBD. Наиболее часто встречаются мутации CFH [1,6]. У пациентов с аГУС, имеющих мутации в генах, кодирующих регуляторные белки, нарушается защита эндотелиальных клеток от активации системы комплемента. «Хроническая неконтролируемая активация комплемента, вызывает распространение системной комплемент-опосредованной ТМА, развитие полиорганной недостаточности с высокой вероятностью летального исхода и реальным риском развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности» [4].

Для развития аГУС необходимо наличие триггеров, провоцирующих дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц. Самыми частыми триггерами являются инфекции, в первую очередь, дыхательных путей (грипп H1N1), ветряная оспа, инфекции желудочно-кишечного тракта [1,6].

Клиническая картина аГУС характеризуется значительным полиморфизмом симптомов, однако основными являются: тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, острое почечное повреждение. аГУС в большинстве случаев начинается внезапно, с появления неспецифических симптомов: слабости, утомляемости, гриппоподобного синдрома. Диарея предшествует началу заболевания в 20-30% случаев.

Поражение почек манифестирует острой почечной недостаточностью с наличием олиго/анурии или без неё. При наличии диуреза появляется протеинурия, возможно появление гематурии. Примерно у 17% больных с аГУС острого почечного повреждения (ОПП) в дебюте заболевания может не быть. Может отмечаться умеренный мочевой синдром без нарушения функции почек. Терминальная почечная недостаточность у больных развивается независимо от характера манифестации заболевания [1,2,3]. Преимущественное поражение почек при аГУС обусловлено особой чувствительностью гломерулярного эндотелия к повреждению в результате нарушенной регуляции системы комплемента. У большинства пациентов отмечается выраженный отечный синдром. «Артериальная гипертензия развивается независимо от возраста вследствие ишемии почечной паренхимы, обусловленной ТМА. Причиной отеков является высокая сосудистая проницаемость, индуцированная компонентами системы комплемента (C3, C5), в силу освобождения большого количества гистамина» [1]. Почти у половины больных развивается поражение ЦНС разной степени выраженности, вплоть до судорог, ступора, комы. Могут отмечаться изменения со стороны миокарда, в виде дилатационной кардиомиопатии. Со стороны лёгочной системы возможно развитие геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома взрослого типа. Может присутствовать абдоминальный болевой синдром с развитием острого панкреатита. Описаны случаи развития острого сахарного диабета. Примерно у 5% пациентов отмечается

полиорганная недостаточность, связанная с диффузной ТМА [1,2,3,4].

У пациентов с аГУС для постановки диагноза и принятия решения о тактике лечения идентификация мутаций факторов комплемента не требуется. Однако, генетическое исследование необходимо для определения прогноза, особенно у больных, которым планируется трансплантация почки. У детей не зафиксировано случаев смерти в момент острого эпизода болезни, но процент терминальной почечной недостаточности у них достигает 20 - 40% [1,3].

При классическом течении аГУС у детей заболевание имеет неблагоприятный прогноз независимо от того, в каких регуляторных белках и компонентах системы комплемента выявлены мутации, а также когда выявить их не удается.

Критериями постановки диагноза А-ГУС являются: тромбоцитопения менее 150000 или снижение показателя тромбоцитов более 25% от базального уровня в силу деструкции их в кровеносном русле, усиленного потребления и внутрипочечной агрегации; микроангиопатическая гемолитическая анемия с появлением в мазке периферической крови шизоцитов более 0,1% - основного проявление пойкилоцитоза и гемолиза не иммунного генеза; отсутствие критериев STEC-ГУС, (отрицательные результаты посева и ПЦР кала на Шигатоксин); активность ADAMTS13 выше 5%. В отсутствие результатов анализа на ADAMTS13 - уровень креатинина сыворотки крови более 150 - 200 мкмоль/л или количество тромбоцитов более 30000/мм<sup>3</sup> исключает диагноз тяжёлой недостаточности ADAMTS13; повышение уровня ЛДГ; снижение гаптоглобина.

Таргетная терапия аГУС проводится препаратом экулизумаб по схеме. Это гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает С5 компонент системы комплемента, отвечающий за активацию мембраноатакующего комплекса (МАК) и подавляет неконтролируемую активность комплемента. Экулизумаб является ингибитором активности комплемента, одобренным для лечения аГУС у детей и взрослых. Препарат зарегистрирован в России 23 сентября 2011 года. Длительность лечения экулизумабом не определена, считается, что терапия должна продолжаться пожизненно.

#### Описание клинического случая

Представляем клинический случай успешного применения препарата экулизумаб у ребёнка 1 года 4 месяцев с аГУС, девочка. Место постоянного жительства г. Курск. Ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, гестоза первой половины, 2 срочных родов. Масса при рождении 3700 г, длина - 54 см, оценка по шкале Аpgar 8/9 балов. Вскрмливание грудное до года. Привита против туберкулёза, гепатит В, АКДС (2), полиомиелит (3). Перенесенные заболевания: ОРЗ (2 раза). Наследственность отягощена: у матери хронический пиелонефрит, у бабушки (м) - хронический цистит, у дедушки (м) - рак мочевого пузыря.

Заболевание развивалось постепенно с появления слабости, вялости, отмечалась однократная рвота. От предложенной участковым педиатром госпитализации мама отказалась. На третий день заболевания вновь появилась многократная рвота и ребёнок был доставлен санитарным транспортом в Курскую городскую детскую больницу, откуда на 2 день госпитализации мама с ребёнком самовольно покинула отделение. На пятые сутки заболевания состояние ребёнка ухудшилось за счёт нарастания интоксикационного синдрома, выраженной общей слабости, сонливости, появления периферических отёков, олигурии, макрогематурии. Ребёнок был экстренно госпитализирован в реанимационное отделение теперь уже детской областной больницы города Курска и после врачебного консилиума, в условиях реанимобиля, в сопровождении реаниматолога девочка в тяжёлом состоянии была доставлена в реанимационное отделение НКМЦ имени З.И. Круглой города Орла.

При поступлении состояние оценивалось как тяжёлое. Кожные покровы бледные с иктеричным оттенком, на голенях единичные экхимозы, отечность век, кистей, голеней, стоп, гепато-lienальный синдром, артериальная гипертензия (120/90) мм.рт.ст. В общем анализе крови: Эр -  $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нb - 74 г/л, Тг - 60 000, шизоцитоз (+++). В биохимическом анализе крови: белок - 53 г/л, мочевина - 22,8 мкмоль/л, креатинин - 141 мкмоль/л, билирубин - 16,8 мкмоль/л, АСТ - 85 е/л, К - 3,7 мкмоль/л, На - 141 мкмоль/л, СРП - 12 мг/л, ЛДГ - 2245 е/л. В общем анализе мочи - макрогематурия, протеинурия средней степени. При ультразвуковом исследовании - увеличение почек в размерах, тотальная гипоксия паренхимы, сглаженность кортико-медуллярной дифференциации (КМД); диффузные изменения паренхимы печени,

поджелудочной железы; явления дисхолии. В плевральных полостях, в перикарде, в боковых каналах брюшной полости, между петлями кишечника наличие жидкости от 10 до 40 мл. С первых дней пребывания ребенка в НКМЦ в лечении использовалось введение свежезамороженной плазмы (С3П), плазмообмен. На 5 день пребывания в стационаре проведена первая инфузия экулизумаба в дозе 600 мг, затем еженедельно по 300мг в течение 2 недель. На фоне введения экулизумаба отмечалось улучшение общего состояния ребёнка, показатель эритроцитов возрос с 2,7 до  $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нb – с 69 до 119 г/л, тромбоцитов - с 60 до  $351 \times 10^9/\text{л}$ , ЛДГ - 2131 до 847 е/л, нормализовались показатели мочевины, креатинина крови и мочи. Степень шизоцитоза уменьшился до 8:100, в последующем - до 1:100. Степень гематурии снизилась до 2-3 эритроцитов в поле зрения, протеинурии - от 7 г/л до 1 г/л. Отёчный синдром купирован на 9 сутки пребывания в стационаре.

#### Обсуждение

Диагноз аГУС подтвержден: активностью металлопротеиназы ADAMTS13 до 122% от уровня активности ADAMTS13 в контрольной плазме здоровых доноров, отрицательным анализом на шига-токсин, активностью компонента С3 системы коагуламента - 0,46 мг/мл (38% нормы), активностью компонента С4 - 650 мкг/мл (163% нормы).

Суммарная доза экулизумаба за время пребывания в стационаре составила 1200 мг. Кроме таргетной терапии проводилась инфузционная терапия с введением С3П, эритроцитарной массы, антибактериальная, сеансы плазмафереза. Ребёнок вакцинирован первой дозой вакцины «Менактра»[9].

В больнице проведено 26 дней. Выписан с улучшением для наблюдения по месту жительства в город Курск. В 2,5 года проведено генетическое исследование, мутаций выявить не удалось, но учитывая возраст ребёнка, консилиумом специалистов принято решение о продолжении введения экулизумаба. Наблюдение продолжается.

#### Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность дифференциально-диагностического поиска, однако следует отметить, что основной причиной несвоевременной диагностики аГУС является низкая информированность врачей об этом редком заболевании, современных критериев его диагностики и терапии. Представленный клинический случай имеет большой практический интерес для врачей педиатров, инфекционистов и других специалистов практического здравоохранения, студентов медицинских вузов. Своевременная же диагностика аГУС, адекватная терапии, будут способствовать уменьшению тяжести заболевания, сохранению жизни и снижению инвалидизации детей.

#### Информированное согласие

От родителей получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования пациента и его лечения.

#### Список литературы

1. Гемолитико-уреомический синдром // Клинические рекомендации. 2022.
2. Лора Ш., Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико-уреомический синдром // Нефрология. 2012. Т.16. № 2. С. 16 –48.
3. Макарова Т.П., Эмирова Х.М., Зверев Д.В., Осипова Н.В. Атипичный гемолитико-уреомический синдром у детей // Практическая медицина. 2012. Т. 7. №62. С. 57 – 61.
4. Методические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей. М.; 2018. С. 28.
5. Попа А.В., Лифшиц В.И., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Зверев Д.В., Панкратенко Т.Е. Современные представления об атипичном гемолитико-уреомическом синдроме // Педиатрия. 2011. Т.90. № 4. С. 134 - 140.
6. Резолюция экспертного совета по оптимизации подходов к терапии гемолитико-уреомического синдрома по итогам заседания // Москва. 2014.
7. Шанталь Луара. Гемолитико-уреомический синдром. Детская нефрология / Под редакцией Лоймана Э., Цыгина А.Н., Саркисяна А.А. М.: «Литтерра». 2010. С. 184 – 193.
8. Bolton-Maggs P.H. Recent advances in diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome // F1000 Med Rep. 2010. Vol.2, no.73. P. 2–73.
9. Ruggenenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // Kidney Int. 2001. Vol. 60, no. 3. P. 831 - 846.

**References:**

1. Hemolytic-uremic syndrome // Clinical recommendations. 2022. (In Russ.).
2. Laura Sh., Fremy-Bachi V. Atypical hemolytic-uremic syndrome. Nephrology. 2012; 16 (2): 16 - 48. (In Russ.).
3. Makarova T.P., Emirova H.M., Zverev D.V., Osipova N.V. Atypical hemolytic-uremic syndrome in children. Practical medicine. 2012; 7 (62): 57-61 (In Russ.).
4. Methodological recommendations for the vaccination of pneumococcal infection in children. M.; 2018; 28. (In Russ.).
5. Popa A.V., Lifshits V.I., Emirova H.M., Abaseeva T.Yu., Zverev D.V., Pankratenko T.E. Modern ideas about atypical hemolytic-uremic syndrome. Pediatrics. 2011; 90 (4)134 - 140. (In Russ.).
6. Resolution of the Expert Council on optimization of approaches to the treatment of hemolytic-uremic syndrome following the meeting. Moscow. 2014. (In Russ.).
7. Chantal Loire. Hemolytic-uremic syndrome. Pediatric nephrology / Edited by E. Loiman, A.N. Tsygin, A.A. Sarkisyan: "Litterra". 2010; 184-193. (In Russ.).
8. Bolton-Maggs P.H. Recent achievements in the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. F. 1000 Med. Rep. 2010; 2 (73): 2-73.
9. Ruggenenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidneys. 2001; 60 (3): 831 – 846.

**Сведения об авторах**

**Васина Тамара Николаевна** – кандидат медицинских наук., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева e-mail: vasina.melnikova@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-4060-400X; SPIN ID: 3090-3508

**Терехова Юлия Юрьевна** – ассистент кафедры педиатрии, Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева, e-mail: doc.terexova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-3775-524X; SPIN ID: 8080-5580

**Клейменов Александр Дмитриевич** – клинический ординатор кафедры педиатрии, Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева, e-mail: dralkleymenov@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0001-0985-4403

**About the authors:**

**Vasina Tamara N.** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Orel State University named after I.S. Turgenev, e-mail: vasina.melnikova@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-4060-400X; SPIN ID: 3090-3508

**Terekhova Yulia Yu.** – Assistant of the Department of Pediatrics, Orel State University named after I.S. Turgenev, e-mail: doc.terexova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-3775-524X; SPIN ID: 8080-5580

**Kleimenov Alexander D.** – Clinical Resident of the Department of Pediatrics, Orel State University named after I.S. Turgenev, e-mail: dralkleymenov@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0001-0985-4403

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

**Вклад авторов:** все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, Все авторы – утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

**Authors' contribution:** all authors made an equal contribution to the research and writing of the article. All authors - approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

© Vasina T. N., Terekhova J. Yu., Kleimenov A. D., 2024



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>