

DOI: 10.28996/2618-9801-2021-3-425-433

# Частичное восстановление функции почек при отсроченном применении экулизумаба у больной с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

В.О. Попова<sup>1</sup>, Е.В. Галкина<sup>1</sup>, Т.А. Телегина<sup>2</sup>, А.В. Межин<sup>3</sup>, Я.Л. Манакова<sup>4</sup>,  
Н.Л. Тов<sup>1,5</sup>, Е.А. Мовчан<sup>1,5</sup>

- <sup>1</sup> Нефрологическое отделение ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая больница», 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130, Российская Федерация
- <sup>2</sup> Патологоанатомическое отделение ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая больница», 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130, Российская Федерация
- <sup>3</sup> Отделение экстракорпоральной детоксикации, гемодиализа и переливания крови ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая больница», 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130, Российская Федерация
- <sup>4</sup> Рентгеновское отделение ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая больница», 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130, Российская Федерация
- <sup>5</sup> Кафедра внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, Российская Федерация

Для цитирования: Попова В.О., Галкина Е.В., Телегина Т.А. и соавт. Частичное восстановление функции почек при отсроченном применении экулизумаба у больной с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Нефрология и диализ. 2021; 23(3):425-433. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-425-433

## Partial recovery of kidney function in a case of delayed use of eculizumab in a patient with atypical hemolytic-uremic syndrome

V.O. Popova<sup>1</sup>, E.V. Galkina<sup>1</sup>, T.A. Telegina<sup>2</sup>, A.V. Mezhin<sup>3</sup>, Y.L. Manakova<sup>4</sup>, N.L. Tov<sup>1,5</sup>, E.A. Movchan<sup>1,5</sup>

- <sup>1</sup> Nephrology department, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, 130 Nemirovicha-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russian Federation
- <sup>2</sup> Pathology department, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, 130 Nemirovicha-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russian Federation
- <sup>3</sup> Blood transfusion, hemodialysis and extracorporeal treatment department, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, 130 Nemirovicha-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russian Federation
- <sup>4</sup> Imaging department, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, 130 Nemirovicha-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russian Federation
- <sup>5</sup> Internal disease department, Novosibirsk state medical University, 52 Krasniy Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

For citation: Popova V.O., Galkina E.V., Telegina T.A. et al. Partial recovery of kidney function in a case of delayed use of eculizumab in a patient with atypical hemolytic-uremic syndrome. Nephrology and Dialysis. 2021; 23(3):425-433. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-425-433

Адрес для переписки: Виктория Одиссеевна Попова  
e-mail: speedofsound27@yandex.ru

Corresponding author: Victoria O. Popova  
e-mail: speedofsound27@yandex.ru

**Ключевые слова:** *тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, почечная недостаточность, гемодиализ, плазмообмен, плазмозависимость, экулизумаб*

### *Резюме*

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) относится к группе тромботических микроангиопатий (ТМА) и характеризуется тяжелым поражением практически всех органов и систем при отсутствии специфического лечения. Своевременная постановка диагноза и раннее начало комплемент-ингибирующей терапии во многом определяют прогноз заболевания. В представленном клиническом наблюдении диагноз аГУС у пациентки 29 лет был установлен спустя 3 недели с момента дебюта заболевания. Болезнь манифестировала на фоне диареи и привела к развитию прогрессирующей почечной недостаточности с потребностью в заместительной почечной терапии (ЗПТ). Лабораторные показатели, характерные для ТМА (гемолитическая Кумбс-негативная анемия с шизоцитозом, тромбоцитопения, повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови) в дебюте заболевания не достигали диагностических значений, что потребовало выполнения нефробиопсии. Морфология почечного биоптата соответствовала картине тромботической микроангиопатии. Проведено дообследование, позволившее отвергнуть вторичные формы ТМА и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Диагноз аГУС не вызывал сомнений. До начала лечения экулизумабом с целью достижения и поддержания ремиссии проводилась длительная плазматерапия в режиме плазмообменов с замещением свежзамороженной донорской плазмой, стойко сохранялась потребность в проведении диализа. Пациентка получала многокомпонентную гипотензивную терапию, лечение низкомолекулярными гепаринами. В ходе лечения плазматерапия осложнилась развитием жизнеугрожающих аллергических реакций, требовавших назначения высоких доз глюкокортикостероидов. Попытки прекращения плазмообменов сопровождались развитием рецидивов аГУС с присоединением экстраренальной симптоматики – поражением центральной нервной системы в виде развития судорожного синдрома с появлением ишемических очагов в структурах головного мозга. Возобновление плазматерапии в короткие сроки обеспечивало достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания, в том числе исчезновение очагов ишемии в головном мозге. Плазмозависимость пациентки потребовала восьмимесячного непрерывного пребывания в стационаре. Суммарно за весь период лечения проведено 55 сеансов плазмообмена. Возможность начать таргетное лечение появилась через 13 мес. от дебюта аГУС. С момента начала терапии экулизумабом рецидивов заболевания не зафиксировано. Существенным результатом терапии экулизумабом явилось улучшение функции почек, которое позволило прекратить диализную терапию, продолжавшуюся около 2,5 лет. ЗПТ была отменена спустя 15 мес. после инициации комплемент-блокирующей терапии. Описанный случай подтверждает возможность эффективного использования экулизумаба даже при отсроченном назначении препарата.

### *Abstract*

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) belongs to a group of thrombotic microangiopathies (TMA) characterized by profound injury to almost all organs and systems in the absence of specific treatment. Timely diagnosis and early initiation of complement-inhibiting therapy largely define the prognosis. In the presented case, aHUS was diagnosed in a 29-year-old female patient three weeks after the debut. The disease manifested in the context of diarrhea and resulted in progressive renal failure eventually requiring renal replacement therapy (RRT). Laboratory findings characteristic of TMA (hemolytic Coombs-negative anemia with schizocytosis, thrombocytopenia and high serum LDH) did not reach the diagnostic criteria thus the renal biopsy was required and performed. Biopsy morphology came consistent with TMA. Additional examination ruled out some secondary forms of TMA and thrombotic-thrombocytopenic purpura. At that point, aHUS diagnosis was beyond doubt. Therapeutic plasma exchange was initiated and sustained for the induction and maintenance of remission before eculizumab administration, while the patient still required dialysis. The patient also received combined antihypertensive therapy and low-molecular-weight heparin. The plasma exchange course was complicated by life-threatening allergic reactions to FFP, requiring administration of high-dose glucocorticoids. Attempts at plasma exchange cessation resulted in aHUS relapse with extrarenal symptoms – convulsions with consistent ischemic lesions in the brain structures. Plasma exchange resumption resulted in remission shortly after initiation, including resolution of ischemic brain lesions. PE dependence resulted in 8-month hospital stay, with 55 plasma exchange therapies performed. The opportunity to begin the targeted therapy presented only 13 months after the disease debut. From the time of eculizumab initiation, no relapses were registered.

**Renal function recovery was noted as a significant therapy achievement, allowing withdrawing the patient from dialysis, which was required for 2.5 years. RRT was terminated 15 months after eculizumab initiation. The presented case confirms the efficacy of eculizumab therapy even in the event of delayed administration.**

**Key words:** *thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic-uremic syndrome, plasma exchange, kidney failure, hemodialysis, eculizumab*

## Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – крайне редкое, хроническое жизнеугрожающее заболевание, относящееся к группе тромботических микроангиопатий (ТМА) [1].

ТМА – клинко-морфологический синдром поражения сосудов микроциркуляторного русла, для которого характерны острое почечное повреждение, микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Для постановки диагноза аГУС требуется исключение других вариантов ТМА – STEC-ГУС, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и вторичных форм ТМА. Около половины пациентов с аГУС имеют наследственную и/или приобретенную аномалию комплемента, которая приводит к нарушению регуляции активности его альтернативного пути на поверхности эндотелия [2]. Заболевание поражает все органы и системы, однако наиболее уязвимыми при аГУС являются почки. Поражение почек при аГУС, вероятно, обусловлено особенной чувствительностью фенестрированного гломерулярного эндотелия к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента [3].

Традиционно считалось, что пациенты с аГУС имеют неблагоприятный прогноз ввиду развития терминальной стадии почечной недостаточности более чем в 50% случаев и высокой летальности при отсутствии ранней диагностики и специфического лечения [4]. Современные представления об аГУС как системной комплемент-опосредованной ТМА послужили веским аргументом в пользу разработки и применения терапевтической блокады комплемента у этих пациентов [5]. В настоящее время терапией первой линии аГУС является препарат экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело класса IgG к C5-компоненту комплемента [6]. Использование экулизумаба изменило естественное течение и неблагоприятный прогноз опосредованного комплементом аГУС. При этом клинический опыт специализированных центров позволяет обсуждать возможности перехода от фиксированной схемы лечения к индивидуальной программе, по крайней мере, для отдельных пациентов [7].

Представляемое наблюдение подтверждает возможность и эффективность персонализированного подхода к лечению аГУС.

## Клиническое наблюдение

Пациентка Д., 29 лет, медицинская сестра, без отягощенного акушерского и семейного анамнеза, считала себя здоровой до декабря 2016 года, когда после посещения кафе быстрого питания развилась многократная диарея, продолжавшаяся в течение 4 дней и сопровождавшаяся субфебрилитетом, слабостью. Впервые в жизни зафиксировано повышение АД, максимально до 200 и 100 мм рт.ст.

На догоспитальном этапе назначена симптоматическая терапия: пероральная регидратация, ферментная терапия и энтеросорбенты. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, прекращения диареи, однако сохранялась стойкая артериальная гипертензия и прогрессирующая общая слабость. Спустя неделю отметила уменьшение количества выделяемой мочи до 400-500 мл в сутки. С подозрением на острое почечное повреждение пациентка была доставлена в центр по лечению больных с острой почечной недостаточностью г. Новосибирска.

При поступлении состояние пациентки расценено как тяжёлое. Тяжесть состояния обусловлена уремической интоксикацией и гипергидратацией на фоне олигурии. Пациентка в сознании, кожные покровы бледные, температура тела нормальная, дыхание жесткое, несколько ослаблено в нижних отделах лёгких, ЧДД 19 в минуту. Зафиксированы высокие цифры АД – 180 и 110 мм рт.ст., пульс 99 ударов в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Стул оформленный до 2х раз в день. Объём суточной мочи – около 300-400 мл в сутки.

По данным лабораторного и инструментального исследования: анемия (гемоглобин 73 г/л), повышенные показатели азотемии (креатинин 1338 мкмоль/л, мочевины 43 ммоль/л), значимая протеинурия и микрогематурия (белок 5 г/л, эритроциты 70-75 в поле зрения). Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в это время не исследовался. Размеры почек по УЗИ нормальные (правая почка 102×56 мм, паренхима 15 мм, левая – 104×52 мм, паренхима 16 мм).

Был заподозрен быстро прогрессирующий гломерулонефрит, по поводу которого проведена «пульс» терапия метилпреднизолоном (суммарно 3 г) с последующим переводом на пероральный приём препарата в дозе 48 мг в сутки. По жизненным показаниям инициирована заместительная почечная терапия методом гемодиализа. Назначена гипотензивная

Динамика лабораторных показателей в процессе лечения СЗП  
Clinical laboratory tests dynamics in the course of FFP treatment

Показатель	Дата исследования				
	10.01.2017 (до начала лечения)	20.01.2017 (ежедневные ПО)	03.02.2017 (прекращение ПО)	10.02.2017 (возобновление ПО)	05-31.05.2017 (ПО через 48-72 часа)
Гемоглобин, г/л	72	85	129	78	67
Ретикулоциты, %	61,9	35	15	39	15
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	109	223	123	170	128
Шизоциты, %	3	2,3	0,4	0,1	0
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	488	305	617	255	569
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	34	39	19	32	1182
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	17	21	29	40	815
Креатинин, мкмоль/л	563	371	566	375	603
Мочевина, ммоль/л	22	10	35	17	31
Реакция Кумбса, прямая	отрицательная			отрицательная	
Протеинурия, г/л	3,12	2,12	5,6	0,88	0,62
Лейкоциты/эритроциты, в $1 \text{ мм}^3$ мочи	750/0		6250/37500		3250/31250
Эритроциты/лейкоциты мочи, в поле зрения	5-8/0-3	10-12/4-5	15-17/8-10	10-16/7-8	7-10/0-3

терапия, терапия низкомолекулярными гепаринами, проводились трансфузии эритроцитарной массы.

Через неделю с момента госпитализации в ходе терапии уменьшились клинические проявления уремической интоксикации, наметилась тенденция к увеличению диуреза (700-800 мл мочи в сутки), однако диализная зависимость сохранялась и отмечено снижение тромбоцитов крови до  $142 \times 10^9/\text{л}$  (в день поступления количество тромбоцитов составляло  $344 \times 10^9/\text{л}$ ).

Для уточнения диагноза и дальнейшего лечения 10.01.2017 г. пациентка переведена в нефрологическое отделение ГБУЗ «Новосибирская областная клиническая больница».

При поступлении – состояние средней тяжести. Ведущим в клинической картине был анемический синдром с явлениями гемической гипоксии. Пациентку беспокоила общая слабость, одышка при умеренной нагрузке, учащенное сердцебиение. Температура тела нормальная. Выраженная бледность кожного покрова. Сохранялась артериальная гипертензия – 160 и 100 мм рт.ст., тахикардия 100 уд. в минуту. Дыхание в лёгких везикулярное, ЧДД 19-20 в минуту. Печень в размерах не увеличена. Кишечной дисфункции нет. Объём суточной мочи составлял около 800-1000 мл. По лабораторным данным подтверждена анемия тяжёлой степени, обнаружены шизоцитоз и ретикулоцитоз. Проведена прямая проба Кумбса – результат отрицательный. Впервые исследованный уровень лактатдегидрогеназы оказался повышенным (Таблица).

С учётом диареи в дебюте заболевания, наличия клинико-лабораторных данных, говорящих об остром почечном повреждении, Кумбс-негативной анемии с ретикулоцитозом

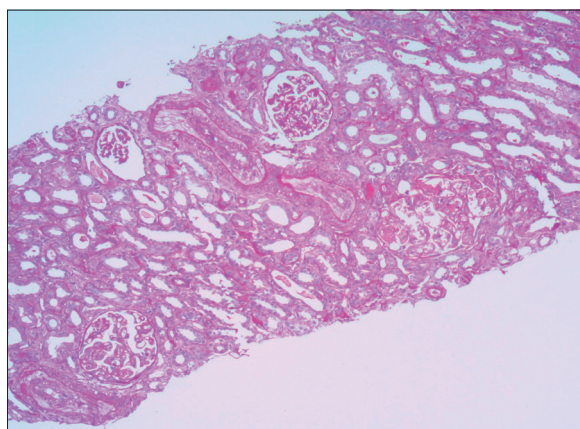
и шизоцитозом, повышенного уровня ЛДГ, прогрессирующей тромбоцитопении была заподозрена тромботическая микроангиопатия. Проводился дифференциальный диагноз между СТЕС-ГУС, атипичным ГУС, исключалась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Принимая во внимание женский пол и молодой возраст пациентки, в план дифференциального диагноза была включена системная красная волчанка с антифосфолипидным синдромом.

В связи с подозрением на ТМА 13.01.2017 г. пациентке начата плазмотерапия в режиме ежедневных плазмообменов (ПО) с замещением свежзамороженной плазмы (СЗП) из расчёта 40-50 мл/кг массы тела.

На пятый день ежедневной плазмотерапии наметилась положительная лабораторная динамика: уровень тромбоцитов нормализовался, показатели ЛДГ снизились, уменьшилась выраженность анемии (Таблица). Оставалась потребность в проведении гемодиализа с ультрафильтрацией.

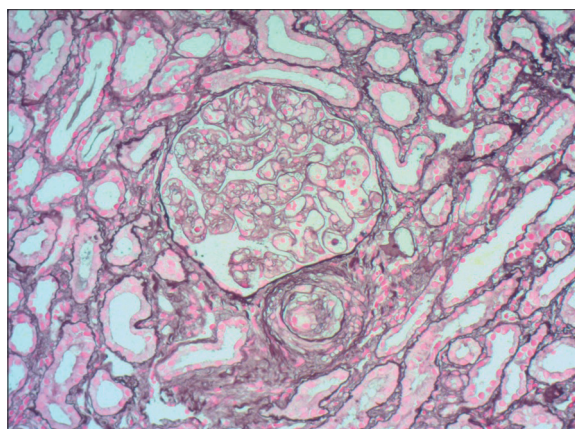
Проведенное дообследование дало отрицательный посев кала на СТЕС-культуру. ANA не обнаружены, антитела к двуспиральной ДНК 1,08 МЕ/мл (норма 0-20), волчаночный антикоагулянт и антитела к фосфолипидам не выявлены.

Для подтверждения диагноза ТМА и полного исключения быстро прогрессирующего гломерулонефрита 24.01.2017 г. выполнена нефробиопсия. В биоптате из 18 клубочков один полностью склерозирован, в 12 – признаки ишемии в виде уменьшения просвета капиллярных петель, сморщивания и двуконтурности (рис. 1, 3). В 5 клубочках, увеличенных в размерах – мезангиолизис, неравномерное, вплоть до аневризматического, расширение просвета гло-



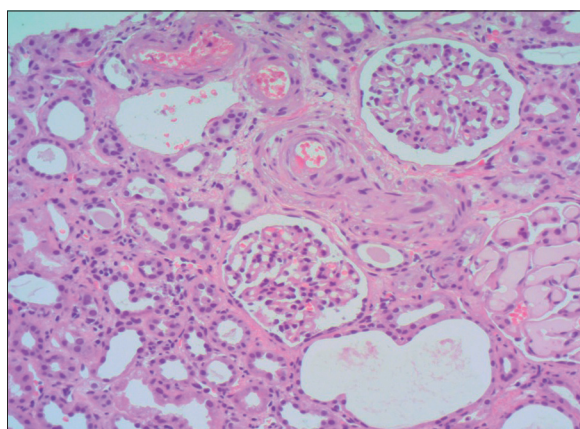
**Рис. 1.** Утолщение капиллярной стенки. В интерстиции отек, слабая рассеянная лимфоноуклеарная инфильтрация. Окраска PAS-реакция, x 50

**Fig. 1.** Capillary wall thickening. Interstitial edema, weak lymphonuclear infiltration. Coloring Periodic acid – Schiff (PAS) reaction, x 50



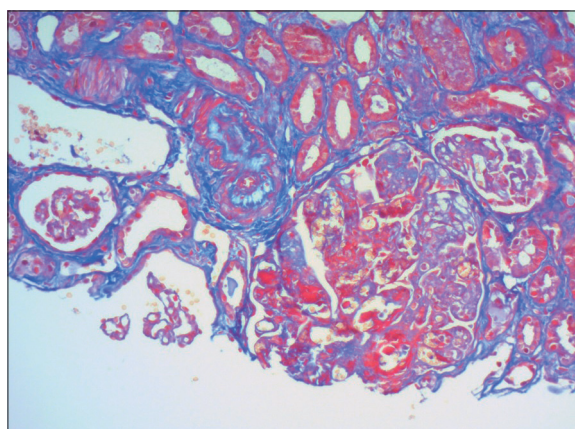
**Рис. 3.** Многоконтурность и двуконтурность капиллярной стенки и аневризматическое расширение отдельных гломерулярных капилляров. Окраска импрегнация серебром по Джонсу, x 200

**Fig. 3.** Multi contours and double contours of the capillary wall and aneurysmal widening of capillaries. Jones silver stain, x 200



**Рис. 2.** Фрагменты разрушенных эритроцитов в интима артерий малого калибра. Стенка артериол неравномерно утолщена с сегментарным фибриноидным некрозом. Окраска гематоксилином и эозином, x 100

**Fig. 2.** Fragments of destroyed erythrocytes and trombi in intimal layer of small arteries. Arterial wall with irregular thickening and segmental fibrinoid necrosis. Hematoxylin-eosin stain, x 100



**Рис. 4.** Ишемические и тромботические изменения клубочков. Неравномерное утолщение стенок капиллярных петель. Окраска трихромом по Массону, x 200

**Fig. 4.** Ischemic and thrombotic alterations in the glomeruli. Irregular thickening of the capillary loop walls. Masson's trichrome staining, x 200

мерулярных капилляров, содержащих эритроциты, в том числе разрушенные, тромбы различной плотности (рис. 2, 3), ядерный детрит, пенные клетки, местами увеличено число полинуклеарных и мононуклеарных лейкоцитов; капиллярная стенка с участками двуконтурности и многоконтурности; участки интерпозиции мезангия; подоциты с набухшей цитоплазмой, нередко содержащей эозинофильные фуксинофильные капли резорбированного белка. Эпителий извитых канальцев с неравномерной зернистой и очаговой вакуольной дистрофией; распространенными очагами острого повреждения с признаками регенерации и постнекротической симплификации. Артериолы и артерии малого калибра с резко суженным, в части из них до почти полной облитерации (рис. 4), с участками просвет-

ления, содержащими хлопьевидный материал, обломки ядер; эндотелий набухший. Иммунофлюоресцентное исследование второго фрагмента биоптата с использованием антисывороток к IgA, IgM, IgG, C3, C1q,  $\kappa$ - и  $\lambda$ -лёгким цепям, фибриногену/фибрину выявило в 5-6 из 16 клубочков, преимущественно юкстамедулярных, в гиперплазированных подоцитах гранулярную экспрессию IgA, IgG,  $\kappa$ -  $\lambda$ , сегментарно в капиллярных стенках и в тромбах в просветах гломерулярных капилляров свечение фибриногена/фибрин. **Заключение:** при светооптическом и иммунофлюоресцентном исследовании картина тромботической микроангиопатии (артериолопатия, гломерулопатия, выраженные тубулоинтерстициальные изменения с признаками острого канальцевого повреждения).

Через месяц от момента забора крови, в феврале 2017 г., из лаборатории г. Москвы, получено заключение об активности ADAMTS13 на уровне 35%, что позволило отвергнуть диагноз ТТП. На этом этапе диагноз аГУС не вызывал сомнения, в связи с чем немедленно подана заявка на экстренное обеспечение пациентки Экулизумабом.

Во время шестой процедуры ПО с введением свежзамороженной плазмы, несмотря на продолжающийся приём метилпреднизолона, у пациентки развился бронхоспазм и генерализованная крапивница. В связи с тяжелой аллергической реакцией и принимая во внимание клинико-лабораторную стабилизацию течения аГУС, 21.01.2017 г. плазмотерапия была временно прекращена.

Через 2 недели, 03.02.2017 г., состояние больной резко ухудшилось. Возникла серия эпилептических приступов, а по лабораторным данным наблюдался значительный прирост ЛДГ и снижение тромбоцитов (Таблица). При МСКТ головного мозга визуализированы умеренно гиподенсные (21HU) участки неправильной формы с нечеткими контурами в белом веществе правой лобной доли, а также парасагитальных отделах теменных и затылочных долей. По данным МРТ головного мозга симметрично в субкортикальном белом веществе с частичным распространением на кортикальную пластинку верхних лобных извилин, парасагитальных отделов теменных и затылочных долей определяются многочисленные неправильной формы с четкими неровными контурами полиморфные участки гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях, в режиме FLAIR, с признаками ограничения диффузии (гиперинтенсивные на DWI и гипоинтенсивные на ADC-картах).

Учитывая генерализацию процесса с появлением внепочечной симптоматики, плазмотерапия была возобновлена под прикрытием внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 125 мг перед каждой процедурой. Назначена противосудорожная терапия препаратами вальпроевой кислоты.

При проведении ежедневной плазмотерапии судорожный синдром не рецидивировал, в течение 4-5 дней нормализовался уровень ЛДГ и тромбоцитов, что позволило увеличить интервалы между сеансами плазмообменов до 48-72 час спустя 1,5 недели. Состояние пациентки оставалось относительно стабильным в течение трёх месяцев наблюдения. Сохранялась потребность в многокомпонентной гипотензивной терапии.

В мае 2017 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции вновь отмечена отрицательная динамика в виде рецидива судорожного синдрома, появления тромбоцитопении, прироста ЛДГ. Впервые зафиксировано повышение печёночных трансаминаз до 20 норм и более (АЛТ 704→1182 Ед/л, АСТ 815→1182 Ед/л). Концентрация вальпроевой кислоты в крови оставалась в пределах «терапевти-

ческого окна», маркеры вирусных гепатитов оказались отрицательными, т.е. данных за токсическое, лекарственно-индуцированное или инфекционное поражение печени не получено. Возобновление судорожного синдрома и выраж трансаминаз были расценены как проявление активности аГУС.

Проведена интенсификация плазмотерапии, увеличена доза вводимого метилпреднизолона перед процедурами. Достигнут положительный эффект: нормализовался уровень тромбоцитов, ЛДГ, трансаминаз и постепенно количество процедур удалось уменьшить до 2 раз в неделю.

Через 8 месяцев от момента госпитализации, в августе 2017 г., плазмотерапия прекращена ввиду стойкой клинико-лабораторной ремиссии. В общей сложности за период стационарного лечения пациентке проведено 55 сеансов плазмообмена. Однако пациентка оставалась диализ-зависимой, в связи с чем продолжено амбулаторное лечение программным гемодиализом с рекомендацией полной отмены метилпреднизолона.

12.02.2018 г., через 13 месяцев с момента верификации диагноза, после вакцинации от менингококковой инфекции начата терапия экулизумабом по стандартному протоколу. При проведении терапии экулизумабом гемоглобин в диапазоне 96-120 г/л, тромбоциты не менее  $180 \times 10^9$ /л, шизоциты 3%, ЛДГ не более 250 Ед/л, АЛТ, АСТ в пределах нормы, уровень креатинина начал значительно снижаться (рис. 5).

С августа 2018 г., при снижении креатинина крови до 339 мкмоль/л, начата постепенная отмена ЗПГ (частота процедур гемодиализа была сокращена до 2 раз в неделю по 4 часа и без ультрафильтрации). Учитывая длительно стабильные показатели диуреза и азотовыделительной функции почек, в апреле 2019 г., через 2,5 года от начала процедур гемодиализа и через 14 мес. от начала лечения экулизумабом, принято решение о завершении заместительной почечной терапии. Следует признать, что возможность обсуждать отмену гемодиализа появилась раньше, в сентябре-октябре 2018 г., однако недостаточный диспансерный контроль, в том числе из-за возобновления пациенткой трудовой деятельности, не позволил этого сделать в указанные сроки.

В мае 2019 г. проведено контрольное обследование пациентки в условиях нефрологического отделения Областной больницы. Лабораторной активности аГУС нет. Объём мочи за сутки не менее 1,5-2 литров, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ составила 38 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, однако по УЗИ отмечено уменьшение размеров почек (правая почка 90×35 мм, паренхима 13 мм; левая почка 90×33 мм, паренхима 13 мм).

За время последующего амбулаторного наблюдения состояние пациентки оставалось стабильным. Суточный диурез до 2000 мл. Уровень ЛДГ не пре-

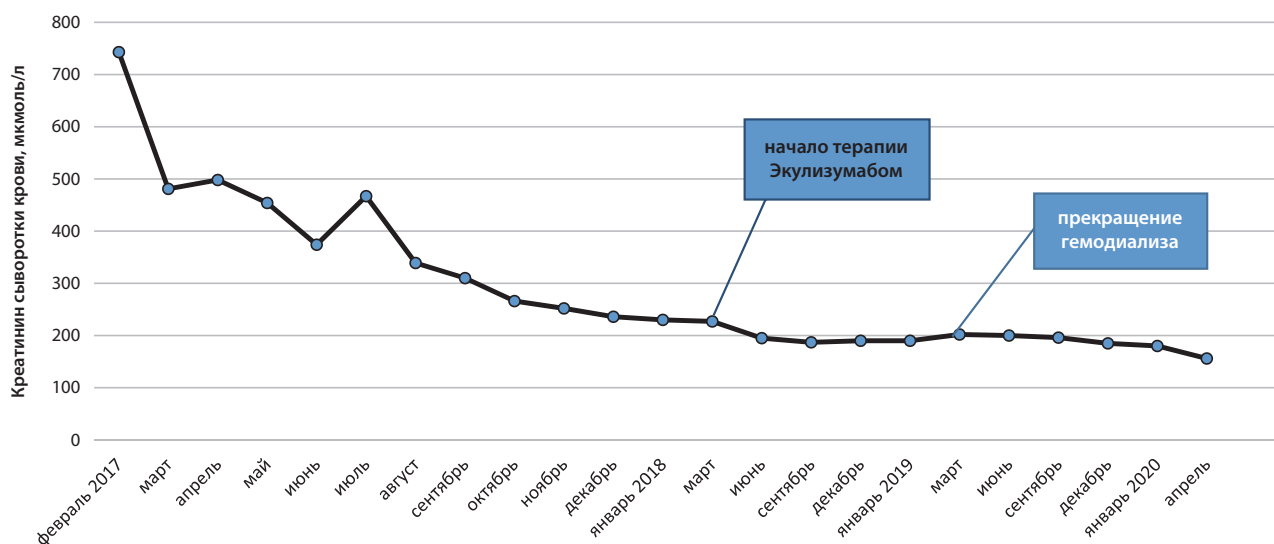


Рис. 5. Динамика креатинина сыворотки крови в ходе лечения

Fig. 5. Serum creatinine dynamics in course of treatment

вышал 200 Ед/л, трансаминазы в норме. Тромбоцитопения, анемия отсутствовали. При исследовании в марте 2021 г. креатинин крови 156 мкмоль/л. Контрольное МРТ головного мозга патологических изменений МР-сигнала в веществе головного мозга не выявило. Несмотря на ремиссию заболевания, улучшение функции почек, сохраняется потребность в проведении 4-х компонентной гипотензивной терапии (в схему добавлен блокатор ангиотензиновых рецепторов). Терапия экулизумабом в настоящий момент (апрель 2021 г.) продолжается.

### Обсуждение

Атипичный ГУС – орфанное заболевание, заболеваемость которым составляет 0,5 случаев на 100000 населения, а распространенность 2-5 случаев на 1 миллион населения. В настоящее время точные диагностические критерии аГУС остаются спорными, поскольку нет надежных биологических маркеров, позволяющих быстро и точно поставить диагноз [8]. Тем не менее, в мировой практике накоплен определённый опыт диагностики и лечения аГУС, отражающий особенности течения заболевания, которые мы наблюдали и у нашей пациентки [9].

Заболевание закономерно манифестировало развитием острого почечного повреждения, а триггерным фактором патологического процесса, вероятно, была диарея, которая встречается в дебюте аГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпуры у трети больных. Считается, что инфекционные агенты, вызывающие диарею, являются одним из мощных активаторов альтернативного пути комплемента [10]. Диагностические критерии,

характерные для ТМА, в дебюте заболевания были выражены не отчетливо. Отсутствовали, как минимум двукратное, повышение ЛДГ, уменьшение числа тромбоцитов на 25%, шизоцитоз в периферической крови [11]. Поэтому для подтверждения диагноза ТМА, исключения быстро прогрессирующего гломерулонефрита потребовалось выполнение нефробиопсии, данные которой подтвердили наличие тромботической микроангиопатии. Проведенное дообследование позволило отвергнуть вторичный характер заболевания.

Единственно возможным методом контроля заболевания у наблюдавшейся больной длительное время было проведение плазмообменов с введением СЗП доноров [12]. При ПО из циркуляции удаляются измененные эндогенные ингибиторы комплемента, возможно циркулирующих антител к фактору. Донорская СЗП содержит функционально активные регуляторные белки системы комплемента, прежде всего факторов Н и I, а также естественные компоненты с протеолитической активностью в отношении сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза [3]. Несмотря на тяжелые аллергические реакции после введения плазмы, была необходимость продолжить плазмообмены под прикрытием больших доз глюкокортикостероидов, поскольку попытки прекратить плазмотерапию сопровождались спонтанным или индуцированным респираторной инфекцией рецидивом аГУС. Плазмозависимость – одна из особенностей представляемого наблюдения.

Клиническое течение аГУС осложнилось генерализацией микроангиопатического процесса с вовлечением центральной нервной системы, поражение

которой относится к наиболее частым внепочечным проявлениям болезни (10-48% случаев). По мнению специалистов, клинические признаки, в том числе судорожный синдром, сходны с осложнениями артериальной гипертензии и стеноокклюзионными заболеваниями, исключить которые можно с помощью визуализирующих методов. Компьютерная и магнитно-резонансная томография мозга выявляет симметричные и двусторонние поражения в базальных ганглиях, стволе мозга и глубоком белом веществе, наиболее часто встречающиеся у больных с аГУС [13].

Несмотря на полученную стабилизацию состояния пациентки с гематологической ремиссией, отсутствием повторных эпизодов экстраренальной симптоматики, при сохранном диурезе оставалась потребность в проведении заместительной почечной терапии. Важно отметить, исход в хроническую болезнь почек в данном случае был прогнозируемым. М. Jamme и соавт. [14] на основе многомерной модели оценили данные 156 взрослых пациентов с диагнозом аГУС, получавших плазмотерапию и выделили тяжесть почечной дисфункции, высокое кровяное давление и более высокий уровень тромбоцитов на момент диагностики в качестве предикторов неблагоприятного почечного исхода аГУС. Таким образом, в дебюте аГУС у нашей больной с плазмозависимостью присутствовали все перечисленные факторы неблагоприятного почечного прогноза.

Известно, что применение экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА с возможностью прекращения диализа в остром периоде [6]. В подавляющем большинстве случаев лишь раннее начало терапии позволяет избежать не только генерализации микроангиопатического процесса, но и предотвратить необратимые последствия поражения почек [15].

В то же время, накопленный опыт не исключает влияния экулизумаба на хроническое течение аГУС с медленно прогрессирующей почечной недостаточностью, резистентной к терапии артериальной гипертензией в отсутствие гематологических признаков заболевания на протяжении 9 лет [16]. Анализируя случай, авторы обосновывают субклиническое течение аГУС очаговым, мозаичным характером микротромбообразования в сосудистом русле почек, недостаточным для появления в системной циркуляции тромбоцитопении потребления, признаков микроангиопатического гемолиза при использовании рутинных лабораторных методов. У нашей пациентки также не наблюдалось выраженной тромбоцитопении, поэтому в целом течение аГУС может быть охарактеризовано как «атромбоцитопеническое», «субклиническое».

Немногочисленные публикации описывают пациентов с аГУС, начавших лечение экулизумабом после продолжительной (от 3,5 до 6 мес.) замести-

тельной почечной терапии, приведшее к улучшению функции почек. Так, К. Emirova с соавт. [17] использовали отсроченное применение комплементингибирующей терапии у 18-месячного ребенка с аГУС, что позволило прекратить ЗПТ, длившуюся 10 месяцев, через 4 месяца от начала лечения экулизумабом. R. Alonso Valente с соавт. [18] представили историю болезни 34-летней женщины с аномалиями гена CFH, у которой развился аГУС с тяжелой прогрессирующей почечной недостаточностью, что потребовало ЗПТ вначале методом гемодиализа, а через 2 месяца – с помощью перитонеального диализа. Из-за отсутствия лекарственного средства лечение экулизумабом было начато через 62 месяца после начала заболевания и привело к улучшению контроля артериального давления и функции почек, повышению уровня тромбоцитов и прекращению перитонеального диализа после 16 мес. комплемент-блокирующей терапии.

В нашем наблюдении активная патогенетическая терапия экулизумабом, начатая через 13 мес. от начала заболевания, обеспечила пациентке стойкую гематологическую ремиссию заболевания, предупреждение рецидивов судорожного синдрома, частичное восстановление функции почек и возможность полностью отменить гемодиализ через 14 месяцев таргетного лечения. Однако ожидать полного восстановления функциональной способности почек, учитывая тяжелую артериальную гипертензию и уменьшение размеров почек по сравнению с дебютом заболевания, не стоит. Основная стратегия направлена на поддержание стойкой ремиссии заболевания, предупреждения развития внепочечных проявлений аГУС, стабилизацию почечной функции, а также достижение целевых значений артериального давления, что существенно влияет на качество жизни пациентки.

В перспективе планируется исследование генетического профиля для определения длительности терапии экулизумабом, перспектив пересадки почки и беременности по желанию пациентки.

## Заключение

Данные литературы и собственное наблюдение свидетельствуют, что даже отсроченная по объективным причинам терапия экулизумабом может эффективно предупреждать обострения и способствовать улучшению функции почек, обеспечивая прекращение заместительной почечной терапии у больных с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов*

*Authors declare no conflict of interests*



## Список литературы

1. *Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al.* An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus documents. *Nefrologia*. 2015;35(5):421-447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005; Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-1687 doi: 10.1056/NEJMra0902814.
2. *Гудшип ТГ, Кук ГТ, Фахури Ф, Фервенца ФК и др.* Атипичный гемолитико-уремический синдром и С3-гломерулопатия: итоги конференции «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) по спорным вопросам. *Нефрология* 2018;22(4):18-39 <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-18-39>.
3. *Gudship TG, Kuk GT, Fakhuri F, Ferventsya FK i dr.* Atipichnyy gemolitiko-uremicheskiy sindrom i S3-glomerulopatiya: itogi konferentsii «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) po spornym voprosam. *Nefrologiya* 2018;22(4):18-39 (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-18-39>.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ* 2015 Т. 17, № 3: 242-264.  
Clinical Guidelines for aGUS management. *Nephrology and Dialysis*, 2015 Т. 17, № 3
5. *Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A et al.* Non-enteropathic hemolytic uraemic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 976-982. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010
6. *Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V. et al.* Atypical aHUS: state of the art. *Mol Immunol* 2015. 67:31-42 doi: 10.1016/j.molimm; Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017 390:681-696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
7. Резолюция экспертного совета по оптимизации подходов к терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома по итогам заседания 18 апреля 2014 года, г. Москва. *Нефрология и диализ*. 2014. 16(2): 304-306.  
*Rezolucija jekspertnogo sojeta po optimizacii podhodov k terapii atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma po itogam zasedanija 18 aprelja 2014 goda, g. Moscow, Nephrology and Dialysis*, 2014. 16(2): 304-306.
8. *Ariceta G.* Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uraemic syndrome (aHUS)—a question to be addressed in a scientific way *Pediatric Nephrology* (2019) 34:943-949 doi.org/10.1007/s00467-019-4192-7.
9. *Loirat C, Frémeaux-Bacchi V.* Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60 doi: 10.1186/1750-1172-6-60; Sridharan M, Go RS, Willrich MAV Atypical hemolytic uraemic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management *J Immunol Methods*. 2018; 461:15-22. doi: 10.1016/j.jim.2018.07.006.
10. *Laurence J, Haller H, Mannucci P. M., Nangaku M., Praga M., de Cordoba S. R.* Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): Essential Aspects of an Accurate Diagnosis *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2019, Volume 1, Issue 11, Supplement 11.
11. *Waters AM, Licht C.* aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(1):41-57 doi: 10.1007/s00467-010-1556-4.
12. *Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al.* Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-1859. doi: 10.2215/CJN.02210310.
13. *Ebrabem R, Kadhem S, Truong Q.* Treatment of Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome in the Era of Eculizumab. *Cureus*. 2017 23;9(3): e1111. doi: 10.7759/cureus.1111.
14. *Raina R, Krishnappa V. Blaba T, Kann T, Hein W., Burke L, Bagga A.* Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Review. Ther Apher Dial*. 2019 Vol. 23, No. 1: 4-21.
15. *Jamme M, Raimbourg Q, Chauveau D, Seguin A, Presne C, Perez P, et al.* Predictive features of chronic kidney disease in atypical haemolytic uraemic syndrome. *PLoS One* 2017;12(5):e0177894. DOI: 10.1371/journal.pone.0177894
16. *Walle, J.V., Delmas, Y., Ardissino, G. et al.* Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uraemic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol* 30, 127-134 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0288-3>.
17. *Козловская Н.А., Демьянова К.А., Кузнецов Д.В., Кучиева А.М., Боброва Л.А., Столяревич Е.С.* Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ*. 2014;16 (2):280-287.  
*N.L. Kozlovskaya<sup>1</sup>, K.A. Demyanova<sup>1</sup>, D.V. Kuznetsov<sup>1</sup>, A.M. Kuchieva<sup>1</sup>, L.A. Bobrova<sup>1</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>2</sup>.* Atypical haemolytic uraemic syndrome with “subclinical” thrombotic microangiopathy: a single case or regularity? *Nephrology and Dialysis*. 2014;16(2): 280-287. Russian.
18. *Emirova K, Volokhina E, Tolstova E, van den Heuvel B.* Recovery of renal function after long-term dialysis and resolution of cardiomyopathy in a patient with aHUS receiving eculizumab. *BMJ Case Rep*. 2016 Feb 15; doi: 10.1136/bcr-2015-213928.
19. *Alonso Valente R, García Rodríguez GE, García Marcote Y, Fidalgo Díaz M., Becerra Mosquera V., Novoa García D., Cordal Martínez T., Díaz Rodríguez C.* Discontinuation of Peritoneal Dialysis after Late Initiation of Eculizumab in a Case of Familial Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: A Case Report *Case Rep Nephrol Dial* 2017;7:18-25//doi.org/10.1159/000457950.

Дата получения статьи: 25.09.2020

Дата принятия к печати: 19.07.2021

Submitted: 25.09.2020

Accepted: 19.07.2021