

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-80-85

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕЦИДИВА α ГУС ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

*С.В. Попов^{1, 2}, А.М. Есаян⁴, Р.Г. Гусейнов^{1, 3}, И.Н. Орлов¹, Е.В. Ломоносова¹,
В.В. Перепелица¹, О.А. Воробьева⁵, А.В. Садовникова¹, Т.А. Лелявина^{1, 6}*

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Атипичный гемолитико-уремический синдром (α ГУС) – орфанное системное заболевание, которое воспроизводится в виде стихийной активации альтернативного пути системы комплемента и выражается в виде системной тромботической микроангиопатии (ТМА). Классическую триаду симптомов α ГУС составляют гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое повреждение почек (ОПП). На данный момент диагноз α ГУС относится к числу диагнозов исключений и не имеет патогномичных признаков. Он устанавливается на основе клинической картины заболевания после исключения других форм ТМА, как первичных, так и вторичных. **Цель:** повысить информированность врачей об орфанном заболевании, о методах диагностики и лечения α ГУС на клиническом примере. **Заключение.** Крайне важна как можно более ранняя идентификация диагноза α ГУС, так как своевременно начатая таргетная терапия позволяет значительно улучшить или полностью восстановить функцию пораженного органа.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, трансплантация почки, экулизумаб, гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

CLINICAL CASE OF RECURRENT α HUS AFTER ALLOGENEIC CADAVERIC KIDNEY TRANSPLANTATION

*S.V. Popov^{1, 2}, A.M. Esayan⁴, R.G. Guseynov^{1, 3}, I.N. Orlov¹, E.V. Lomonosova¹,
V.V. Perepelitsa¹, O.A. Vorobyeva⁵, A.V. Sadovnikova¹, T.A. Lelyavina^{1, 6}*

¹ St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Introduction. Atypical hemolytic uremic syndrome (α HUS) is a systemic orphan disease that reproduces as an uncontrolled activation of the alternative pathway of the complement system and is expressed as systemic thrombotic microangiopathy (TMA). The classical triad of α HUS symptoms are hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury (AKI). Currently, diagnosis of α HUS is a diagnosis of exclusion and has no pathognomonic features. It is established based on the clinical presentation of the disease after excluding other forms of TMA,

Для корреспонденции: Лелявина Татьяна Александровна. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

Corresponding author: Tatiana Lelyavina. Address: 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation. Phone: (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

both primary and secondary. **Objective:** to increase physicians' awareness of this rare disease, the diagnosis and treatment of aHUS using a clinical case study. **Conclusion.** Early diagnosis of aHUS is extremely important, as timely targeted therapy can significantly improve or completely restore the functions of the affected organ.

Keywords: atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, kidney transplantation, eculizumab, hemolytic anemia, thrombocytopenia.

ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание, основу которого составляет избыток активации системы комплемента, ведущий к массивному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия – ТМА) [1–3]. Распространенность заболевания в России точно не установлена, но сопоставима с таковой в Европе (1,5–1,8 случая на 1 млн населения) и США (около 2 случаев на 1 млн). Заболеваемость оценивается как 0,2–0,5 случая на 1 млн населения в год [5]. Клиническое течение заболевания характеризуется значительным полиморфизмом симптомов, однако классической является триада симптомов – неиммунная микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое почечное повреждение [1, 3]. Генерализованный характер ТМА при аГУС обуславливает развитие экстраренальных признаков болезни, связанных с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, легких, желудочно-кишечного тракта. Внепочечные проявления заболевания наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти две трети имеют более одного экстраренального признака [1, 3].

Большинство пациентов с аГУС имеют в основе наследственную и/или приобретенную аномалию комплемента, которая приводит к нарушению регуляции активности его альтернативного пути на поверхности эндотелия. Однако для развития синдрома у предрасположенных лиц необходимо воздействие комплемент-активирующих факторов (триггеров). Наиболее распространенными из них являются инфекции, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, беременность и роды, трансплантация костного мозга и солидных органов, некоторые лекарственные препараты [1–4, 6]. Ниже приводится клинический случай развития клинико-лабораторных проявлений тромботической микроангиопатии (ТМА) после перенесенной аллогенной трансплантации трупной почки (АТП).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка И., 27 лет, амбулаторная карта № 126734. С 2016 года регистрировалась протеинурия до 1 г/сут с «пустым» мочевым осадком, эпизоды повышения цифр артериального давления.

Трактовалась как хронический гломерулонефрит. От выполнения нефробиопсии пациентка категорически отказывалась, патогенетическую терапию не получала. Функция почек прогрессивно снижалась, появилась и постепенно нарастала анемия. Обращало на себя внимание злокачественное течение артериальной гипертензии, резистентной к многокомпонентной антигипертензивной терапии. На протяжении всего периода наблюдения уровень тромбоцитов оставался в пределах референтных значений, анемия расценивалась как проявление хронической болезни почек. В январе 2022 года в связи с критически высокой азотемией, развитием анасарки экстренно начата заместительная почечная терапия методом гемодиализа.

В ходе наблюдения в диализном центре достигнуты целевые уровни гемоглобина, уровень тромбоцитов сохранялся в пределах референтных значений, сохранялся злокачественный характер артериальной гипертензии на фоне многокомпонентной антигипертензивной терапии, адекватного объема ультрафильтрации.

*26.07.2022 года выполнена операция аллотрансплантации почки от посмертного иммуносовместимого донора. Периоперационная кровопотеря оценивалась в 700 мл. Функция трансплантата отсроченная. Ранний послеоперационный период осложнился развитием рефлюкс-пиелонефрита трансплантата, ассоциированного с ростом *Pseudomonas aeruginosa*, а также формированием гематомы ложа трансплантата. Лабораторно отмечалась анемия тяжелой степени – Hb 59 г/л Ht 19%; тромбоцитопения до 108×10^9 /л; лейкоцитоз 31×10^9 /л; СРБ 71 мг/л, прокальцитонин 14 нг/мл; азотемия по креатинину 433 мкмоль/л, по мочеvine 42 ммоль/л. Удален стент мочеточника трансплантата, начата антибактериальная терапия согласно чувствительности. С целью снижения иммуносупрессии уменьшена доза мофетила микофенолата до 1 г/сут, снижена концентрация такролимуса в сыворотке до минимально допустимого – 6 нг/мл, постепенно снижена доза глюкокортикостероидов (преднизолон) до 5 мг в сутки.*

На фоне проводимой терапии – положительный клинико-лабораторный эффект в виде нормализации температуры тела, снижения провоспалительных лабораторных маркеров, нарастания уровня тромбоцитов до 330×10^9 /л, снижения азотемии по кре-

атинину до 260 мкмоль/л, мочевины до 10 ммоль/л. По данным УЗИ: гематома ложа трансплантата сохраняется в прежнем объеме, организуется согласно срокам. 30.09.2022 года пациентка выписана для амбулаторного наблюдения, иммуносупрессивная терапия в объеме: такролимус, с целевыми значениями концентрации в сыворотке 8–12 нг/мл, преднизолон 10 мг в сутки, микофенолата мофетил 1500 мг в сутки.

03.10.2022 года выполнен плановый лабораторный контроль: гемоглобин 86 г/л, тромбоциты 462×10^9 /л, азотемия по креатинину 485 мкмоль/л, по мочеvine 19 ммоль/л. Состояние пациентки расценено как острое отторжение трансплантата (клеточное?). С целью купирования острого отторжения инициирована пульс-терапия преднизолоном *ex juvantis*. 04.10.2022 года выполнена диагностическая биопсия трансплантата.

06.10.2022 года возникла фебрильная лихорадка до 39 °С, лабораторно – нарастание провоспалительных маркеров, бактериологическое исследование крови от 06.10.22 – рост *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, штаммы полирезистентные. По результатам МРТ органов малого таза: по задней поверхности почки, с распространением на нижне-переднюю поверхность почки подкапсулярная хроническая гематома неоднородной структуры, ~размерами (верт. × фронт. × саг.) 10,9 × 7,4 × 3,4 см (прежние размеры 11,7 × 8,2 × 5,0 см от 06.08.2022, 9,4 × 8,81 × 5,72 см от 03.08.2022); в проекции верхнего полюса почки по латеральной поверхности определяется клиновидная зона ~размерами 3,2 × 2,8 см; аналогичная зона прослеживается в нижнем полюсе почки ~размерами 1,5 × 0,8 см – более вероятно

зоны инфаркта; по ходу левых подвздошных сосудов, в левых отделах малого таза сохраняются хронические гематомы, максимальными размерами 8,0 × 2,0 см. Состояние пациентки расценено как сепсис на фоне иммуносупрессивной терапии, в качестве источника инфекции расценена подкапсулярная гематома трансплантата. 07.10.2022 года выполнена трансплантатэктомия, ревизия и санация ложа трансплантата, отменена иммуносупрессивная терапия, назначена комбинированная антибактериальная терапия. На фоне проведенного лечения состояние пациентки с положительной динамикой в виде снижения уровня провоспалительных маркеров (СРБ, ПКТ), в бактериальном исследовании крови от 11.10.2022 года роста нет, однако сохранялись эпизоды фебрильной лихорадки, обращала на себя внимание анемия тяжелой степени, панцитопения. Продолжалась антибактериальная терапия, выполнялись гемотрансфузии ЭР-взвеси.

10.10.2022 года получен результат гистологического заключения материала биопсии почечного трансплантата: «Выполнено стандартное исследование биопсии почечного трансплантата: светоптический методом на парафиновых срезах с использованием окрасок гематоксилином-эозином, PAS-реакции, окраски трихромом по Массону, импрегнации солями серебра по Джонсу; иммунофлюоресцентным методом на свежемороженых срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к IgA, IgG, IgM, C3, C1q, фибрину, легким цепям kappa и lambda; иммуногистохимическим иммунопероксидазным методом с использованием антител к C4d-компоненту системы комплемента и Polyoma-SV40. Выявлены диффузный тяжелый тубулит с острым

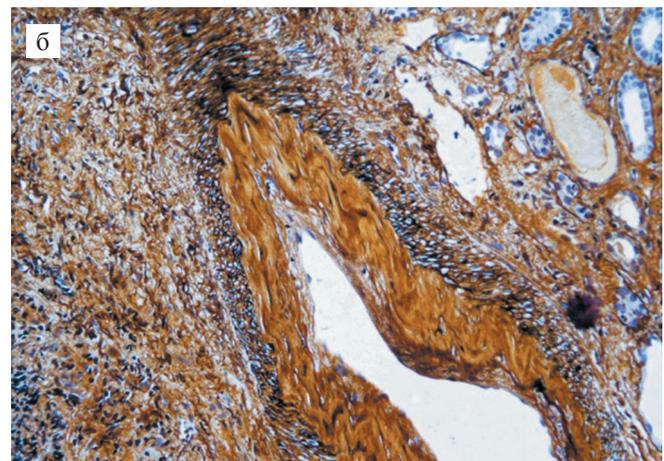
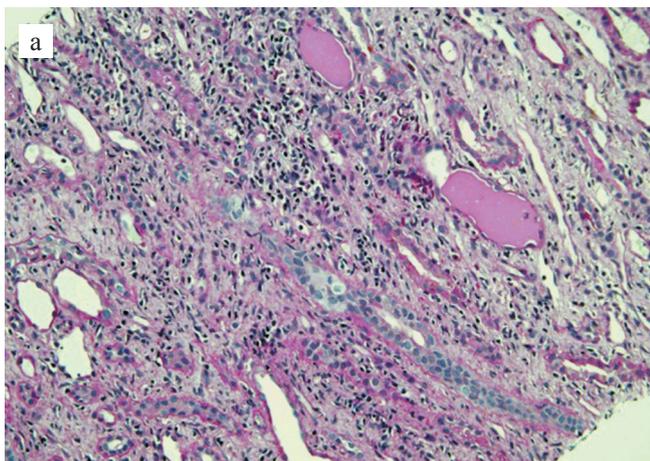


Рис. 1. Световая микроскопия. Острое Т-клеточное отторжение: а – тяжелый тубулит (t3) и выраженная интерстициальная инфильтрация (i3), окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$; б – слабовыраженный эндартериит с единичными субэндотелиальными лимфоцитами (v1), импрегнация солями серебра по Джонсу, $\times 200$

Fig. 1. Light microscopy. Acute T cell-mediated rejection: a – severe tubulitis (t3) and pronounced interstitial infiltration (i3), H&E stain, $\times 200$; б – mild endarteritis with single subendothelial lymphocytes (v1), Jones' methenamine silver stain, $\times 200$

канальцевым некрозом и густая интерстициальная инфильтрация, представленная лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофильными лейкоцитами и единичными эозинофильными лейкоцитами (рис. 1, а). В срезе единственной представленной артерии среднего калибра определялся слабовыраженный эндартериит в виде незначительного субэндотелиального отека и немногочисленных субэндотелиальных лимфоцитов (рис. 1, б). Отмечено очаговое резкое утолщение стенок отдельных артериол и артерий мелкого калибра за счет выраженного субэндотелиального отека, с субтотальной обтурацией их просвета (рис. 2). Клубочки без патологии. Признаков хронизации нет, а именно гломерулосклероза, тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза. Иммунофлюоресцентное и иммуногистохимическое исследования не выявили специфической экспрессии.

По результатам исследования вынесено гистологическое заключение о сочетанном поражении ткани трансплантата:

- 1) острое Т-клеточное отторжение, Banff II-A, с незначительным эндартериитом (v1), выраженным тубулитом (t3), выраженной интерстициальной инфильтрацией (i3); острым канальцевым некрозом; без признаков хронизации;
- 2) очаговая острая обтурирующая микроангиопатия трансплантата (очаговая ТМА) с фокальным резким субэндотелиальным отеком и субтотальной обтурацией просветов отдельных артериол.

К гистологическому заключению патологом был сделан комментарий с диагностическим суждением о том, что, учитывая неverified первичное заболевание почек с утратой функции в молодом возрасте, анамнез высокой АГ и гистологическую картину очаговой ТМА, возможно первичное заболевание из группы аГУС и его рецидив в трансплантате.

Учитывая гистологическое заключение и высказанное патологом в комментариях к нему предположение об аГУС как основной причине утраты функции собственной почки, а также тот факт, что аГУС является, по сути, диагнозом исключения, пациентка была дообследована в рамках дифференциального диагноза ТМА. Отмечалось незначительное повышение уровня ЛДГ до 308 Ед/л, прицельно исследована структура популяции эритроцитов, выявлен шизоцитоз 1–2%. Непрямая реакция Кумбса отрицательная. Выполнен ИФА на шига-токсин – отрицательно. Выполнялась диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС) – результаты тестов на антинуклеарный фактор, антитела к бета-2 гликопротеиду, антитела к кардиолипину Ig M/Ig G отрицательные, что снижает вероятность наличия первичного и вторичного АФС. Выполнялось исследование системы комплемента – уровень С3 незначительно ниже референтных значений, С4 в пределах референтных значений; выполнялась диагностика ADAMTS-13 в плазме – 75,7%, что исключает диагноз «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура»; антитела к фактору H 2,6 Ед/мл ($N < 32$),

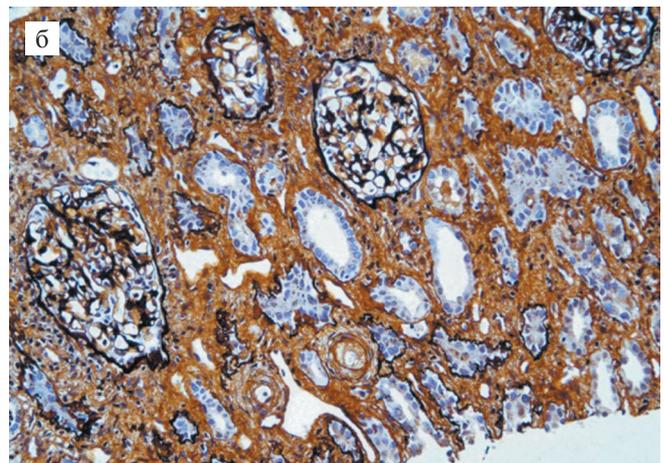
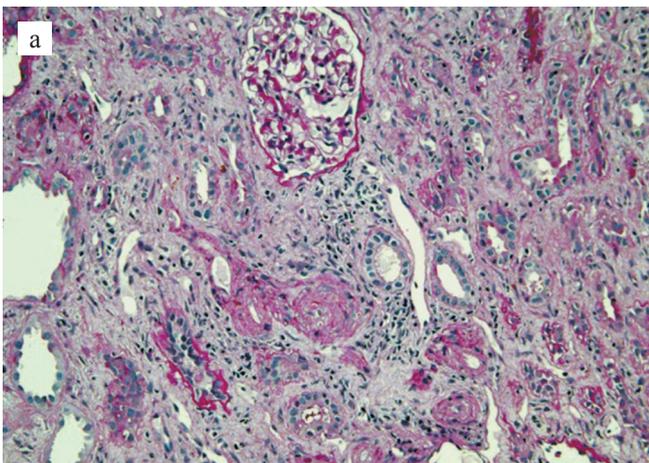


Рис. 2. Световая микроскопия. Очаговая острая обтурирующая микроангиопатия: а – в срезе представлены три артериолы: две из них с резким субэндотелиальным отеком стенки и обтурацией просветов, третья артериола интактна, PAS-реакция, $\times 200$; б – в срезе представлены две артериолы: одна с выраженным субэндотелиальным отеком и резким сужением просвета, вторая интактна, импрегнация солями серебра по Джонсу, $\times 200$

Fig. 2. Light microscopy. Focal acute occlusive microangiopathy: a – the slice shows three arterioles: two of them with severe subendothelial edema of the wall and lumen narrowing, the third arteriole is intact, PAS reaction, $\times 200$; б – the slice shows two arterioles: one of them with pronounced subendothelial edema and severe lumen narrowing, the second one is intact, Jones' methenamine silver stain, $\times 200$

что снижает вероятность приобретенного (антительного варианта) аГУС.

В ноябре 2022 года в клинической картине на первый план выступила неврологическая симптоматика – на фоне относительного благополучия появились эпизоды генерализованных судорог.

02.11.2022 года пациентке выполнена МРТ головного мозга, картина:

- подострой субдуральной гематомы в левой теменной области на фоне субарахноидального кровоизлияния, достоверно нельзя исключить присоединение воспалительных изменений по типу менингоэнцефалита;
- правосторонней срединной дислокации.

Выполнена люмбальная пункция: получено 4 мл спинномозговой жидкости мутно-розового цвета. Ликвор вытекал под повышенным давлением 90 капель в минуту. Цитологическое исследование ликвора: цвет – розовый, мутный, цитоз $4,7 \times 10^6/\text{л}$, эритроциты в большом количестве, белок ликвора – 0,3 г/л. Исключен инфекционный генез судорожного синдрома.

Начата противосудорожная терапия препаратом левитирацетам в дозе 1000 мг в сутки с постепенным увеличением дозы до 1500 мг в сутки. На фоне монотерапии сохранялись судорожные эпизоды до 10 раз за 24 часа, к терапии добавлен фенобарбитал 0,3 г в сутки. При повторении эпилептических приступов с целью купирования вводился раствор тиопентала натрия.

Длительное время клинически превалировала неврологическая симптоматика – серии судорожных приступов ежедневно, до 6–7 эпизодов в сутки, на фоне базисной противосудорожной терапии. Купировались введением раствора тиопентала натрия в больших дозах.

Лабораторно обращали на себя внимание сохраняющаяся анемия, коагулопатия, тромбоцитопения. Проводилась гемокомпонентная терапия – трансфузии ЭР-взвеси, криопреципитата, свежезамороженной плазмы.

Учитывая анамнез заболевания (неверифицированный гломерулонефрит, злокачественная артериальная гипертензия, триада ТМА после трансплантации почки), исключение возможных других первичных (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, STEC-гемолитико-уремический синдром) и вторичных ТМА, состояние пациентки расценено как рецидив аГУС после перенесенной трансплантации почки.

В связи с тем что предполагаемая польза от проведения таргетной терапии аГУС превышала риск от возможных побочных явлений, было принято решение о начале лечения препаратом Элизария (Экулизумаб) по схеме: 900 мг в/в 4 недели, на 5-й не-

деле – 1200 мг, в последующем – 1200 мг в/в 1 раз в 2 недели, на фоне антибактериальной профилактики менингококковой инфекции, вплоть до появления возможности вакцинации.

С 23.11.2022 года начата таргетная терапия. На фоне терапии, уже после первого введения, отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика в виде улучшения общего состояния, регресса генерализованных судорожных приступов – тонические и клонические судороги купированы полностью на фоне снижения дозы базисной противосудорожной терапии, снизилась выраженность артериальной гипертензии; лабораторно – повышение уровня тромбоцитов (до $286 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобина (до 93 г/л), снижение уровня ЛДГ (до 196 Ед/л).

Пациентка выписана 27.12.2022 года для продолжения таргетной терапии и проведения сеансов заместительной почечной терапии амбулаторно в диализном центре. Запланировано выполнение генетического скрининга панели заболевания «Атипичный гемолитико-уремический синдром» с целью определения необходимой длительности таргетной терапии и прогноза заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном наблюдении имеет место анамнез злокачественной артериальной гипертензии и неверифицированное заболевание, приведшее к терминальной стадии хронической болезни почек. Симптомы, характерные для аГУС – анемия, снижение уровня тромбоцитов и острое почечное повреждение трансплантата, – развились у пациентки в раннем послеоперационном периоде. Однако неспецифичные симптомы были расценены как последствия кровопотери значимого объема во время операции, с последующим формированием гематомы ложа трансплантата и отсроченной функцией трансплантата. Обсуждение диагноза ТМА стало возможным в первую очередь благодаря результатам морфологического исследования ткани трансплантата и было затруднено на фоне развития послеоперационных осложнений и текущего септического состояния. Данное наблюдение иллюстрирует сложность диагностики аГУС, а также вероятность благоприятного исхода при условии своевременно установленного диагноза и незамедлительного начала адекватной терапии. Особенностью таргетной терапии Экулизумабом является возможность улучшения функции вовлеченного органа или полного регресса органных поражений, в данном примере – головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы тема диагностики и лечения аГУС активно обсуждается в медицинском сообществе и широко распространена в специальной

литературе. Однако несмотря на простейшие и базисные клинические признаки – тромбоцитопения и гемолитическая анемия, диагностика аГУС все еще представляется трудной в связи с отсутствием патогномичных признаков и является диагнозом исключения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009 Apr; 24 (4): 687–696. doi: 10.1007/s00467-008-0964-1.
2. Barbour T, Johnson S, Cohny S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jul; 27 (7): 2673–2685. doi: 10.1093/ndt/gfs279.
3. Fakhouri F, Zuber J, Fromeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017 Aug 12; 390 (10095): 681–696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
4. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM, Arbeiter K, Patzer L, Budde K et al. Epidemiological Approach to Identifying Genetic Predispositions for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Human Genetics.* 2010 Jan; 74 (1): 17–26. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00554.x>.
5. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, Barbet C, Karras A, Makdassi R et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jan; 63 (1): 40–48. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.07.011.
6. Stea ED, Skerka C, Accetturo M, Pesce F, Wiech T, Hartman A et al. Case report: Novel FHR2 variants in atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A case study of a translational medicine approach in renal transplantation. *Front Immunol.* 2022 Nov 14; 13: 1008294. doi: 10.3389/fimmu.2022.1008294.
7. Tang ZC, Hui H, Shi C, Chen X. New findings in preventing recurrence and improving renal function in AHUS patients after renal transplantation treated with eculizumab: a systemic review and meta-analyses. *Ren Fail.* 2023 Dec; 45 (1): 2231264. doi: 10.1080/0886022X.2023.2231264.

*Статья поступила в редакцию 28.04.2023 г.
The article was submitted to the journal on 28.04.2023*