

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2025.2.129>

В. Н. Громыко¹, Е. А. Машуто¹, А. Н. Ряполов²,
К. С. Кукреш¹, Ю. В. Медушевская²

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,¹
Главный военный медицинский клинический центр № 432
Вооруженных Сил Республики Беларусь²

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) относится к группе тромботических микроангиопатий и включает триаду симптомов: микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению, острое почечное повреждение. Клинические проявления ТМА определяются поражением тех органов и систем, где формируется повреждение микроциркуляторного русла микротромбами. Основные заболевания, которые связаны с развитием ТМА — это вышеуказанный ГУС и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). В свою очередь, ТМА может быть как первичной, так и вторичной. При чем вторичная ТМА встречается при широком спектре патологии — аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, инфекциях, онкологии, приеме некоторых лекарственных средств. ГУС встречается относительно редко, но при этом является одной из наиболее частых причин острого почечного повреждения (ОПП) у детей, а также одной из причин, приводящих к терминальной стадии хронической болезни почек у взрослых. Пациенты госпитализируются в профильный стационар в зависимости от преобладающей клинической картины, поэтому важным в диагностике вышеуказанной патологии является своевременное проведение диагностического поиска этиологии этого заболевания с привлечением смежных специалистов и последующего адекватного лечения. В статье представлен клинический случай ГУС, выявленного у молодого человека 19 лет в период прохождения воинской службы, который был вначале госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение, где начала формироваться развернутая клиническая картина ГУС. В результате комплексного подхода к лечению заболевания с использованием кортикостероидной и почечно-заместительной терапии, а также привлечения врачей профильных специальностей достигнуто улучшение клинического состояния пациента.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, анемия, тромбоцитопения, острое почечное повреждение.

V. N. Gromyko, E. A. Mashuto, A. N. Ryaplov,
K. S. Kukresh, Yu. V. Medushevskaya

HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME: FROM THEORY TO PRACTICE. CLINICAL CASE

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a member of the group of thrombotic microangiopathies (TMA) and includes a triad of symptoms: microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Clinical manifestations of TMA are determined by the damage to those organs and systems where damage to the microcirculatory vessels by microthrombi is formed. The main diseases associated with the development of TMA are the above-mentioned HUS and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). TMA can be both primary and secondary. Moreover, secondary TMA occurs in a wide range of pathologies — autoimmune and lymphoproliferative diseases, infections, oncology, and the use of certain medications. Although rare, HUS is one of the most common causes of acute kidney injury (AKI) in previously healthy children and is also one of the causes

□ Случай из практики

of end-stage chronic kidney disease in young adults. Patients are hospitalized in a specialized hospital depending on the prevailing clinical manifestations, therefore, it is important in the diagnosis of the above pathology to conduct a timely diagnostic search for the etiology of this disease with the involvement of related specialists and subsequent adequate treatment. A clinical case of identified hemolytic-uremic syndrome in a 19-year-old young man during military service is presented. As a result of an integrated approach to treating the disease using glucocorticosteroid and renal replacement therapy, as well as the involvement of specialized doctors, an improvement in the patient's condition was achieved.

Key words: hemolytic-uremic syndrome, anemia, thrombocytopenia, acute kidney injury.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) относится к группе тромботических микроангиопатий (ТМА) и включает триаду симптомов: микроангиопатическую неиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению, острое почечное повреждение (ОПП). Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это редкое заболевание, представляющее собой один из вариантов ТМА, развивающейся вследствие неконтролируемой активации альтернативного пути системы комплемента, и имеющее неблагоприятный прогноз при отсутствии соответствующего лечения. Клиническая картина аГУС включает: гемолитическую анемию вследствие активного разрушения эритроцитов, тромбоцитопению, как результат повышенного потребления тромбоцитов и образования микротромбов мелких сосудов и ОПП вплоть до олиго- или анурии, как проявление ТМА [1]. Для аГУС так же характерно ишемическое повреждение и других органов: головного мозга, сердца, легких, печени, поджелудочной железы, кишечника, кожи и глаз. Летальность при аГУС может достигать 60 % [2].

Частота аГУС в популяции достоверно не известна, по данным немногочисленных исследований она неоднородна в разных странах, что может быть связано, как с наследственным фактором заболевания и преобладанием его в определенных популяциях, так и с малой информированностью врачей об этой патологии. По некоторым оценкам, распространенность в Европе составляет в среднем 1/100 000, но сложность дифференциальной диагностики этого заболевания с другими вариантами ТМА может снижать реальное количество случаев атипичного гемолитико-уремического синдрома. У детей частота аГУС по данным отдельных авторов составляет 5–10 % от всех случаев ГУС [3].

Система комплемента является неотъемлемой частью врожденного иммунитета и активируется тремя путями – классическим, лектиновым и альтернативным. Активация любого из этих путей в конечном итоге приводит к опсонизации патогенов с образованием анафилатоксина, оказывающего сильное хемотаксическое воз-

действие на фагоциты и увеличивающего проницаемость сосудов посредством высвобождения гистамина, и мембраноатакующего комплекса, вызывающего прямой лизис мишени путем образования мембранных пор. Неконтролируемая активация комплемента в альтернативном пути тесно связана с патогенезом аГУС. Она приводит к повреждению эндотелия, тромбообразованию в микроциркуляторном русле и развитию механического гемолиза эритроцитов. Клинически это проявляется тромботической микроангиопатией с поражением различных органов.

За последние десятилетия была установлена четкая связь между атипичной формой ГУС и аномалиями генов, кодирующих синтез белков регуляции системы комплемента. Генетические дефекты факторов регуляции комплемента (фактора комплемента Н, фактора комплемента I, мембранного кофакторного белка и др.) или приобретенные аутоантитела к регуляторам системы комплемента были обнаружены в 50–60 % всех случаев аГУС. Исследования показывают взаимосвязь конкретных генетических дефектов с клинической картиной аГУС, а также с его прогнозом [4]. Это приводит нас к пониманию важности генетического обследования у пациентов с аГУС.

Чаще всего дифференциальную диагностику аГУС проводят со STEC-ГУС, ранее называвшимся типичным ГУС. STEC-ГУС также является вариантом ТМА, но пусковым фактором служит Shiga toxin-продуцирующая *Escherichia coli*, а само заболевание, как правило, начинается с диареи, часто кровавой. Для диагностики используется обнаружение шига-токсина в крови и кале пациента.

В отличие от аГУС, STEC-ГУС имеет четкую связь с приемом загрязненных продуктов питания. STEC-ГУС передается людям главным образом через потребление зараженных пищевых продуктов, таких как сырое или недостаточно термически обработанное мясо, сырое молоко, через зараженную воду, прямой контакт с животными или с инфицированными людьми. Бактерии разрушаются при тщательной термической обработке пищи – до достижения во всех участках продукта температуры не ниже 70 °C. Напри-

мер, в 2011 году эпидемия STEC-ГУС в Германии была связана с загрязненными овощами [5].

Также подобную аГУС клиническую картину можно наблюдать при других вариантах ТМА, таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), ГУС, ассоциированный с *St. pneumoniae*, а также состояниях, связанных с ТМА – сепсис, беременность, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка (СКВ), прием некоторых лекарственных средств [6].

Общими для всех форм ГУС будут являться следующие клиничко-лабораторные показатели:

- гемолитическая анемия: при обследовании регистрируется гемолиз с быстрым падением гематокрита, анизоцитоз, шизоцитоз, ретикулоцитоз;
- тромбоцитопения: количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ либо на 25 % ниже исходного уровня, при этом, степень тромбоцитопении не коррелирует с тяжестью ГУС;
- острое почечное повреждение, сопровождающееся электролитными нарушениями, нарастанием азотемии;
- прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) отрицательный, за некоторыми исключениями. При ГУС, ассоциированном с *St. pneumoniae*, проба Кумбса может быть положительной;
- снижение уровня гаптоглобина;
- повышение уровня билирубина;
- профиль коагуляции (АЧТВ, МНО, фибриноген) нормальный, за исключением вторичной ТМА при ДВС-синдроме, СКВ, медикаментозной антикоагуляции;
- повышение уровня лактатдегидрогеназы.

Для атипичного гемолитико-уремического синдрома не существует положительного диагностического теста. На сегодняшний день аГУС остается диагнозом исключения, как будет показано в нашем клиническом случае. Используемые в практике лабораторные исследования имеют свои ограничения и низкую специфичность. Например, низкий уровень С3 в плазме/нормальный уровень С4 присутствует только в 30 % случаев аГУС, а его нормальные уровни не исключают этот диагноз; низкие уровни фактора Н и фактора I в плазме свидетельствуют о дисрегуляции системы комплемента и потенциальной патогенности кодирующего гена, и могут быть неспецифичными для аГУС [4].

Выявление уровня активности ADAMTS13 менее 10 % указывает на ТТП, связанную с дефицитом ADAMTS13, что важно из-за ее потенциально высокой заболеваемости и смертности и необходимости специфических методов лечения, таких как плазмаферез, каплализумаб, имму-

нодепрессанты. Для аГУС же напротив характерна активность ADAMTS13 более 10 % [4].

Таким образом, аГУС диагностируется после того, как все другие причины ТМА были исключены с высокой клинической вероятностью.

Скрининг вариантов генов системы комплемента должен быть частью рутинной диагностики пациентов с подозрением на аГУС. Он предоставляет важную прогностическую информацию, которая способствует принятию клинических решений. Генетика системы комплемента может предоставить доказательство связи между ее дисрегуляцией и заболеванием. Он также помогает в оценке тяжести аГУС и, что наиболее важно, в прогнозировании риска рецидива после трансплантации почки и рецидива после прекращения лечения. Диагностический набор генов-кандидатов при аГУС должен включать гены *CFH*, *CD46*, *CFI*, *C3*, *CFB* и диацилглицеролкиназы ϵ (*DGKE*) [4].

В течение многих лет плазмаферез был стандартным лечением для пациентов с аГУС. В 2011 году Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило использование гуманизированного моноклонального антитела против С5 экулизумаба в качестве лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома. Этот препарат используется для блокирования чрезмерной активации комплемента у лиц с данной патологией. Экулизумаб приводит к снижению гемолиза и стабилизации количества тромбоцитов и устранению острого повреждения почек. В настоящее время Экулизумаб рекомендуется в качестве терапии первой линии как у детей, так и у взрослых с подтвержденным или высоковероятным диагнозом аГУС. При отсутствии доступа к блокаторам С5, а также для лечения пациентов с аГУС, обусловленным аутоантителами к фактору Н, может использоваться плазмаферез в сочетании с препаратами, подавляющими иммунную систему. Гемотрансфузии назначаются, когда уровень гемоглобина ниже 70 г/л. Переливания тромбоцитов, по возможности, следует избегать. В случае развития острого почечного повреждения и соответствующих показаниях проводится почечно-заместительная терапия (гемодиализ/перитонеальный диализ).

Лицам, у которых не восстанавливается функция почек после проведенного лечения и сохраняется потребность в диализотерапии, может выполняться пересадка почки. При трансплантации почки часто наблюдается рецидив заболевания. Поэтому для профилактики и лечения рецидивов

□ Случай из практики

аГУС после трансплантации почки назначается экулизумаб [6].

Своевременная диагностика и терапия аГУС актуальны для врачей разных специальностей. Учитывая разнообразие форм, клинических проявлений и редкую встречаемость у взрослых пациентов, представляется рациональным описание даже единичного клинического случая с целью анализа особенностей симптоматики, рационального подхода к диагностике и эффективности проводимого лечения.

Клинический случай

Молодой человек, 19 лет, госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение Главного военного медицинского клинического центра № 432 Вооруженных сил Республики Беларусь с жалобами на слабость, дискомфорт в левом подреберье, желтушность кожных покровов, снижение остроты зрения, боли в стопах при длительной ходьбе, боли в грудном отделе позвоночника при неудобном положении тела и физических нагрузках.

Из анамнеза: ухудшение состояния отметил около 3 недель назад до момента госпитализации, когда появились слабость, боли в левом подреберье, повысилась температура тела до 37,8 °С, лечился в госпитальном отделении поликлиники учреждения образования «Военная академия Республики Беларусь» по поводу острого верхнечелюстного синусита. На фоне проводимого лечения катаральные явления нивелировались, но появилась желтушность склер, усилилась боль в левом и правом подреберьях.

Эпидемиологический анамнез без особенностей.

Данные объективного исследования при поступлении: состояние удовлетворительное. Физически развит правильно. Нормостенического телосложения. Нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые естественной окраски, чистые. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Перкуторно над легкими ясный, легочный звук. Дыхание везикулярное. Пульс 72 в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств, АД 120/70 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. ЛОР-органы без патологии.

В общем анализе крови при поступлении выявлены следующие изменения: анемия (Hb 92 г/л),

лейкоцитоз (лейкоциты $49,8 \times 10^9/\text{л}$), тромбоциты $202 \times 10^9/\text{л}$.

В биохимическом анализе крови креатинин повышен до 131 мкмоль/л, гипербилирубинемия (общий билирубин – 120,0 мкмоль/л за счет непрямого билирубина – 77 мкмоль/л), повышение уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы. Электролиты крови, общий белок в норме.

В коагулограмме снижение ПТИ до 66 %.

Протеинурия в порции составила 27,4 г/л, цвет мочи коричневый.

Свободный гемоглобин крови 2,8 г/л (до 0,1 г/л).

Прямая проба Кумбса положительная.

На УЗИ ОБП при поступлении выявлено: гепатоспленомегалия, диффузные изменения в печени по типу острого гепатита, малый гидроперитонеум, УЗ-признаки двусторонней нефропатии, двусторонний гидроторакс.

Уже ночью того же дня лабораторно отмечалась отрицательная динамика: гемоглобин снизился до 64 г/л, эритропения с ретикулоцитозом (ретикулоциты 6,0 %), тромбоциты все еще были в пределах нормы ($187 \times 10^9/\text{л}$).

На второй день госпитализации креатинин повысился до 210 мкмоль/л, общий белок крови снизился до 54,8 г/л, лактатдегидрогеназа составила 2080,0 Е/л, сохранялась анемия тяжелой степени. Выполнена гемотрансфузия «отмытых эритроцитов» и свежезамороженной плазмы.

На третий день госпитализации в связи с ростом азотемии (креатинин 647,9 мкмоль/л, мочевины 37,4 ммоль/л) начата почечно-заместительная терапия методом гемодиализа (всего проведено – 5 сеансов). При этом диурез составлял более 1 литра за сутки.

Пациент консультирован гематологом, выполнена миелограмма, состояние расценено как гемолитический криз, аутоиммунная гемолитическая анемия тяжелой степени. Назначена глюкокортикоидная терапия: метилпреднизолон 500 мг № 3, раствор солумедрол 100 мг № 1 с переходом на пероральный прием метилпреднизолона в дозе 64 мг/сут.

На старте заболевания отмечалось снижение С3 компонента системы комплемента при нормальном уровне С4 (С3 67,3 мг/дл (79,0–152,0 мг/дл), С4 20,9 мг/дл (16,0–38,0 мг/дл)), были выявлены аутоиммунные антитела С3d компонента системы комплемента, данных за наличие волчаночного антикоагулянта не выявлено, маркеры системных васкулитов, ВИЧ и вирусных гепатитов отрицательны.

Посевы крови, мочи, мокроты – микробного роста не получено.

На фоне проводимого лечения отмечена стойкая положительная динамика, улучшение общего состояния, отмечен рост уровня гемоглобина до целевых значений, снижение показателей креатинина, снижение протеинурии и гематурии, отсутствие жидкости в плевральных и брюшной полостях.

На 26-й день госпитализации Н. в крови 121 г/л, тромбоциты 232×10^9 /л, креатинин 94,1 мкмоль/л, мочевины 6,2 ммоль/л, ЛДГ, трансаминазы и гаптоглобин в пределах референсных значений, свободный гемоглобин крови не определяется. При этом прямая проба Кумбса оставалась положительной, выявлялись аутоантитела (IgG и/или антитела к компоненту с3b компонента), присутствующие на мембране эритроцитов пациента.

На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных был сформулирован диагноз: аутоиммунная гемолитическая анемия тяжелой степени, клинко-гематологическая компенсация на фоне глюкокортикоидной терапии. Состояние после гемолитического криза. Гемолитико-уремический синдром. Острое почечное повреждение III (гемодиализ № 5). Спленомегалия.

Представленный клинический случай иллюстрирует сложность диагностики данной патологии, требующей проведения широкого спектра клинко-лабораторных исследований и эффективность грамотного подхода к лечению данной патологии. Основательное изучение патогенетических механизмов и этиологических факторов возникновения ГУС в последние десятилетия позволяет с большей точностью и уверенностью проводить дифференциальную диагностику различных вариантов ТМА с целью исключения неверного диагноза. Вместе с этим прогресс в понимании патофизиологии ГУС обеспечил пути к современным вариантам терапии, что сможет предотвратить прогрессирование заболевания до терминальной стадии поражения почек у пациентов. Следует отметить, что не только грамотная, но и своевременная диагностика, четкое междисциплинарное взаимодействие врачей-специалистов, а также раннее начало лечения имеют решающее значение в прогнозе и исходе этого заболевания.

Литературы

1. *Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Genetic Basis, Clinical Manifestations, and a Multidisciplinary Approach to Management* / K. Yerigeri [et al.] // J. Multidiscip. Healthc. – 2023. – Vol. 16. – P. 2233–2249. doi.org/10.2147/JMDH.S245620.

2. Козловская, Н. Л., Галстян Г. М., Степанюк В. Н. Сложные вопросы диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – № 16(4). – С. 65–76. doi: org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76.

3. *Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome* / Y. Yoshida [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2019. – Vol. 26(2). – P. 99–110. doi: 10.5551/jat.RV17026.

4. Fadi, Fakhouri, Nora Schwotzer, Véronique Frémeaux-Bacchi. How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome // Blood. – 2023. – Vol. 141(9). – P. 984–995. doi: org/10.1182/blood.2022017860.

5. *Outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany* [electronic resource] // WHO. – Available at: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2011_05_27-en. – Accessed: 27 May 2011.

6. *Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand* / L. C Fox [et al.] // Nephrology. – 2018. – Vol. 23. – P. 507–517. – doi: org/10.1111/nep.13234.

7. *Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome* / J. Zuber [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2019. – Vol. 30(12). – P. 2449–2463. doi: org/10.1681/ASN.2019040331.

References

1. *Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Genetic Basis, Clinical Manifestations, and a Multidisciplinary Approach to Management* / K. Yerigeri [et al.] // J. Multidiscip. Healthc. – 2023. – Vol. 16. – P. 2233–2249. doi.org/10.2147/JMDH.S245620.

2. Kozlovskaja, N. L., Galstjan G. M., Stepanjuk V. N. Slozhnye voprosy diagnostiki atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. – 2019. – № 16(4). – С. 65–76. doi: org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76.

3. *Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome* / Y. Yoshida [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2019. – Vol. 26(2). – P. 99–110. doi: 10.5551/jat.RV17026.

4. Fadi, Fakhouri, Nora Schwotzer, Véronique Frémeaux-Bacchi. How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome // Blood. – 2023. – Vol. 141(9). – P. 984–995. doi: org/10.1182/blood.2022017860.

5. *Outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany* [Electronic resource] // WHO. – Available at: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2011_05_27-en. – Accessed: 27 May 2011.

6. *Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand* / L. C Fox [et al.] // Nephrology. – 2018. – Vol. 23. – P. 507–517. doi: org/10.1111/nep.13234.

7. *Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome* / J. Zuber [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2019. – Vol. 30(12). – P. 2449–2463. doi: org/10.1681/ASN.2019040331.

Поступила 13.01.2025 г.