

Субклиническая активность атипичного гемолитико-уремического синдрома и лечение экулизумабом

(Клиническое наблюдение)

М.Ю. Каган, Н.Н. Бервина

**ГБУЗ «Областная детская клиническая больница»,
460006 г. Оренбург, Рыбаковская ул., д. 3**

Subclinical activity of atypical hemolytic uremic syndrome and eculizumab treatment

(Clinical observation)

M.Yu. Kagan, N.N. Bervina

Regional children clinical hospital, 3 Rybakovskaja str., 460006 Orenburg, Russian Federation

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, протеинурия, экулизумаб

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – редкое, опасное для жизни заболевание, вызванное неконтролируемой активацией комплемента по альтернативному пути. До недавнего времени единственным методом лечения этой болезни оставалось раннее интенсивное проведение плазмафереза, которое, тем не менее, во многих случаях оказывалось недостаточно эффективным и не предотвращало ишемических повреждений различных органов. Экулизумаб, ингибитор активации комплемента по альтернативному пути, вызывает быстрое и устойчивое подавление тромботической микроангиопатии (ТМА) при аГУС, значительно улучшая исход и прогноз этого заболевания. Общепризнанный терапевтический эффект экулизумаба в настоящее время сделал его препаратом первой линии в тех случаях, когда, после исключения всех других возможных причин ТМА, диагноз аГУС становится несомненным. Мы представляем собственное наблюдение за 13-летним мальчиком с установленным ранее диагнозом аГУС, у которого экулизумаб был применён из-за персистирующих неспецифических клинических проявлений при отсутствии лабораторных признаков активности тромботической микроангиопатии (нормальные показатели тромбоцитов и АДГ, отсутствие шизоцитов). Это лечение привело к купированию протеинурии и анемии, значительному улучшению самочувствия и увеличению СКФ, что заставило нас предположить субклиническую активность болезни.

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare, life-threatening disease related to uncontrolled complement activation. Until recently, the management of aHUS consisted of early and intensive plasma exchange, although this was mostly ineffective in protecting from subsequent organ damage. Eculizumab, an inhibitor of the alternative complement pathway, produces a rapid and sustained inhibition of the thrombotic microangiopathy process, with significant improvements in long-term clinical outcomes. Due to the significant improvement achieved, eculizumab has subsequently been approved as the first-line therapy when an unequivocal diagnosis of aHUS has been made. The use of eculizumab has changed the management and the outcome of aHUS, becoming the frontline treatment of the disease. We report a case of a 13 year-old boy with aHUS who got eculizumab because of persistent non-specific clinical symptoms in the absence of laboratory evidence of active thrombotic microangiopathy. The use of eculizumab was associated with a significant decrease in proteinuria, anemia, increased GFR and an improvement in general state, revealing that the subclinical symptoms were caused by unsuspected disease activity.

Key words: hemolytic uremic syndrome, proteinuria, eculizumab

Адрес для переписки: Каган Михаил Юдович. 460001, г. Оренбург, ул. Чкалова, 23, кв. 38
Телефон: +7 (3532) 57-20-04 E-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Введение

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) относится к группе заболеваний с различными этиологией и патогенезом, которые, вследствие образования тромбов в микроциркуляторном русле, объединяются термином «тромботическая микроангиопатия» (ТМА). Для всех видов ТМА характерны однотипные морфологические изменения в капиллярах и артериолах, включающие богатые тромбоцитами тромбы, утолщение и отёк стенки мелких сосудов, отслоение эндотелия от базальных мембран, расширение субэндотелиального пространства, что в конечном итоге приводит к ишемии и дисфункции различных органов [2]. При ТМА, помимо органных поражений, развиваются тромбоцитопения потребления и микроангиопатическая гемолитическая анемия, отличительным признаком которой является наличие в циркуляции более 1% фрагментированных эритроцитов (шизоцитов). При этом присутствуют и другие лабораторные маркёры внутрисосудистого гемолиза, такие как повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и снижение уровня гаптоглобина плазмы [2].

Несмотря на схожие клинические и морфологические проявления, первичную ТМА можно разделить на две большие группы: тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и ГУС [12]. Микроциркуляторные тромбозы при ТТП являются следствием тяжёлого дефицита активности металлопротеиназы ADAMTS 13 – энзима плазмы, который в норме расщепляет сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда, снижая его тромбогенный потенциал. Дефицит ADAMTS 13 может быть обусловлен генетическими причинами или может быть вызван циркулирующими аутоантителами, блокирующими этот энзим [2]. ГУС – это вариант ТМА, при котором наиболее тяжёлое повреждение развивается в микроциркуляторном русле почек, в связи с чем почечная недостаточность является одним из преобладающих клинических проявлений. Однако и другие органы и системы, в частности, головной мозг, желудочно-кишечный тракт, сердце и лёгкие могут быть вовлечены в патологический процесс [12]. Традиционно ГУС, в свою очередь, делили на два варианта: Д+ (ассоциированный с диареей) и Д– (протекающий без диареи). При этом подразумевалось, что Д+ГУС тождественен ГУС, возникающему на фоне кишечной инфекции, вызванной шига-токсин продуцирующими штаммами *E.coli* [1]. Однако надёжность диареи как отличительного признака той или иной формы ГУС была в последнее время подвергнута сомнению, так как стало известно, что диарея часто является триггером, запускающим механизмы различных вариантов ТМА [12]. В связи с этим сейчас применяются термины «типичный ГУС» (тГУС) для обозначения варианта, развивающегося вследствие действия шига-токсина, и «атипичный ГУС» (аГУС) для описания всех других вариантов.

аГУС – редкое, генетически обусловленное, опасное для жизни заболевание, вызванное неконтролируемой активацией комплемента по альтернативному пути. Развитие ТМА при этой патологии может быть связано с мутацией одного из генов, кодирующих синтез важнейших компонентов системы комплемента (фактор Н, фактор I, мембранный кофакторный протеин, С3, фактор В, тромбомодулин) или аутоиммунным состоянием (антитела к фактору Н). Непосредственными провоцирующими факторами часто являются инфекции, беременность, роды и хирургические вмешательства [8].

Диагноз аГУС может быть доказан генетическим исследованием, когда обнаруживаются одна или несколько мутаций в генах-регуляторах (CFH, MCP, CFI, CFB, C3 или THBD), или иммуноферментным анализом при выявлении антител к фактору Н [7]. Однако у 40% пациентов подобные генетические изменения не определяются, несмотря на присутствующую гиперактивацию комплемента по альтернативному пути. Это, по-видимому, связано с тем, что перечень оказывающих влияние генетических факторов не исчерпывается только перечисленными выше генами, действие которых изучено к настоящему моменту. В связи с этим диагноз аГУС не может быть исключён при негативных результатах секвенирования ДНК [9, 12]. Более того, молекулярно-генетические исследования обычно занимают месяцы, в то время как решение о рациональных методах лечения у пациента с активной ТМА должно приниматься в чрезвычайно короткие сроки. Поэтому диагноз аГУС должен быть установлен на основании анализа клинико-лабораторных данных после исключения всех других причин ТМА, возможных у конкретного пациента [12]. У ребёнка с ТМА для диагностики аГУС обычно достаточно исключить ТТП, тГУС и тяжёлую пневмококковую инфекцию (пневмония, менингит, сепсис) [8, 9]. Для этого очень важным является определение активности ADAMTS 13, только крайне низкие показатели которой (ниже 5% от нормы) свидетельствуют о ТТП. Продрома в виде диарей в сочетании с положительным тестом на шига-токсин и/или с высевом из кала шига-токсин продуцирующих штаммов *E.coli* доказывают тГУС. У взрослого пациента помимо этих состояний требуется исключение и вторичных вариантов ТМА при таких заболеваниях как: антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка (СКВ), ДВС-синдром, HELLP-синдром, сепсис, метастатические онкологические заболевания и др. [13].

аГУС – заболевание с очень серьёзным прогнозом: при естественном течении смертность в период острого эпизода составляет до 25%, у 50% больных достаточно быстро развивается терминальная уремия и в 80% случаев болезнь рецидивирует после трансплантации почки [10]. Начиная с 2009 г., использование экулизумаба – моноклонального гуманизированного антите-

ла, блокирующего компонент 5 системы комплемента (C5), революционно улучшило исход и прогноз болезни, что сделало этот препарат средством терапии первой линии как в острую фазу заболевания [11], так и для последующей профилактики рецидивов, в том числе и после почечной трансплантации [6, 14]. Однако в связи с относительно недолгим опытом применения этого препарата для лечения aГУС и небольшим числом контролируемых исследований к настоящему моменту остаются и нерешённые вопросы. Продолжает обсуждаться целесообразность многолетнего назначения экулизумаба после первого эпизода болезни. В этом плане, прежде всего, активно изучаются риски последующих рецидивов TMA в зависимости от типа генетических мутаций [7]. Не менее важным представляется ответ на вопрос о показаниях к длительной терапии экулизумабом в тех случаях, когда при купировании микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении остаются неспецифические признаки повреждения почек – протеинурия и/или артериальная гипертензия и/или снижение клубочковой фильтрации. Подобные клинические изменения, сохраняющиеся после перенесенного эпизода TMA, чаще всего воспринимаются клиницистами как необратимые проявления хронической болезни почек (ХБП). Тем не менее, недавно появились данные о возможной связи этих симптомов с сохраняющейся субклинической активностью aГУС [3, 4, 5, 11]. Приводимое наблюдение иллюстрирует именно такое течение заболевания, что подтверждается положительным результатом лечения экулизумабом.

Клиническое наблюдение

13-летний мальчик поступил в июне 2012 г. в ГБУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга в связи с остро развившимися резкой слабостью, выраженной бледностью кожи и слизистых, сопорозным состоянием, анурией. У ребёнка не было диарейной продромы, не отмечалось абдоминальных болей. Была выявлена анемия с Hb 60 г/л, тромбоцитопения $74 \times 10^9/\text{л}$. В мазке периферической крови найдены шизоциты 5-7%. Ретикулоцитоз – 5%. В биохимическом анализе крови – мочевины 36 ммоль/л, креатинин 820 мкмоль/л, общий билирубин 32 мкмоль/л, АЛТ – 30 Е/л, АСТ – 32 Е/л, ЛДГ – 1717 Ед/л (< 430), КФК 75,6 Ед/л (< 247), комплемент фактор 3 (C3) – 68,6 мг/дл (90-180), комплемент фактор 4 (C4) – 13,4 мг/дл (10-40).

Коагулограмма: АЧТВ 28 сек (24-35), протромбиновый индекс 92% (70-120), фибриноген 2,47 г/л (1,8-4,0), Д-димер 0,21 мкг/мл (0-0,55). Пункция костного мозга не выявила патологии.

Исследование маркеров аутоиммунных заболеваний дало негативные результаты: антиядерные антитела – 0,5 Ед (< 1,5), антитела к двуспиральной ДНК – 15 Ед/мл (< 25), антитела к $\beta 2$ -гликопротеину – 1,9 МЕ/мл (0-20), антитела к кардиолипину (А,М,Г) – 2,0 МЕ/мл (0-10), тест на волчаночный антикоагулянт

– 36 сек (31-44), прямая и непрямая пробы Кумбса отрицательные. Активность ADAMTS 13 – 54% (93-113).

Пациент был немедленно помещён в отделение реанимации и в течение первой недели болезни ему на фоне гемодиализа проводились инфузии свежемороженой плазмы и эритромазсы. В связи с тем, что не отмечалось диарейной продромы, был исключён tГУС. Показатель ADAMTS 13 выше 5% (кровь для анализа была взята до начала терапии плазмой) доказал отсутствие ТПП. Эти данные вместе с отсутствием лабораторных признаков антифосфолипидного синдрома, ДВС-синдрома, иммунной гемолитической анемии, СКВ позволили отвергнуть другие возможные причины TMA и диагностировать aГУС. Была начата терапия плазмаферезом с заменой 60 мл/кг плазмы за сеанс. Со второй недели болезни было выполнено 3 сеанса плазмафереза ежедневно с последующим проведением 3 сеансов в неделю. Через 5 недель госпитализации в периферической крови отмечалась нормализация уровня тромбоцитов, шизоциты перестали определяться, уровень ЛДГ снизился до 280 Ед/л, уровень С3 повысился до 94 мг/дл, отмечалось восстановление диуреза, постепенная нормализация показателей мочевины и креатинина крови. В связи с улучшением состояния, терапия плазмой была отменена, и её дальнейшее применение для профилактики рецидивов не рассматривалось из-за развития аллергических реакций при последних сеансах плазмафереза. Ребёнок был выписан из стационара с нормальными для его возраста и роста показателями артериального давления. Рассчитанная по формуле Шварца СКФ составляла 88 мл/мин, количество тромбоцитов периферической крови было $260 \times 10^9/\text{л}$, активность ЛДГ 240 Ед/л, уровень С3 92 мг/дл. Однако у пациента сохранялась протеинурия 200-400 мг в сутки, анемия с гемоглобином 90-100 г/л и уровнем сывороточного ферритина 20 мкг/л (норма 30-350 мкг/л), отмечалась гиперэхогенность паренхимы почек при УЗИ. При возобновлении посещений школы у ребёнка к 3-4 уроку неизменно развивалось ощущение резкого утомления и усталости, что заставило родителей пациента добиваться его обучения на дому. Мы расценили эти оставшиеся клинические проявления, как развитие ХБП в результате перенесенного тяжёлого эпизода TMA. Больному с антипротеинурической и нефропротективной целью была назначена терапия эналаприлом в дозе 5 мг в сутки и препаратами железа per os, однако протеинурия и анемия сохранялись на прежнем уровне. В 2013 г. в Нидерландах (клиника университета Неймегена имени святого Радбода Утрехтского), было выполнено генетическое исследование CFH, CFI и C3, выявившее в гетерозиготном состоянии предрасполагающий к aГУС полиморфизм фактора H (c.331C>T). Ребёнку было проведено исследование титра антител к фактору H, не обнаружившее отклонений от референсных значений. В течение последующего года после выписки из стационара у пациента сохранялись снижение физической активности, анемия лёгкой

степени и протеинурия при нормальных показателях уровня тромбоцитов крови, активности ЛДГ и отсутствии шизоцитов. СКФ составляла 86-90 мл/мин. В октябре 2013 г., несмотря на то, что основной гипотезой, объясняющей имеющиеся клинические симптомы, по-прежнему оставалась хроническая болезнь почек, у нас возникли сомнения в полном отсутствии минимальной активности болезни в связи, с чем была начата терапия экулизумабом.

Препарат был введён внутривенно дважды в еженедельной дозе 600 мг с последующим переходом на внутривенное введение 900 мг каждые 2 недели (вес пациента 36 кг). Сразу же после первого введения экулизумаба было отмечено значительное уменьшение протеинурии, которая исчезла совсем после третьей инфузии препарата, что позволило отменить эналаприл. Одновременно была полностью купирована анемия (уровень гемоглобина периферической крови повысился со среднего значения $96 \pm 0,3$ г/л в период до назначения экулизумаба до $128 \pm 0,8$ г/л в период применения экулизумаба), при этом маркёры активности ТМА отсутствовали. Через 2 месяца такой терапии ребёнок перестал испытывать усталость и возобновил посещение школы. При УЗИ отмечалась нормализация эхогенности почечной паренхимы. СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, составила 115 мл/мин.

Обсуждение

Значительное снижение и затем исчезновение протеинурии, нормализация показателей гемоглобина периферической крови и повышение СКФ после начала терапии экулизумабом стали для нас неожиданными. Сейчас нам совершенно очевидно, что предшествовавшие упорная протеинурия, анемия и снижение СКФ ошибочно трактовались как проявления ХБП после перенесенного тяжёлого эпизода аГУС, отражали сохраняющуюся активность микроангиопатического процесса в почках. Именно последующее положительное влияние экулизумаба заставило нас пересмотреть свою прежнюю точку зрения, и сейчас мы придерживаемся гипотезы субклинической активности ТМА у нашего пациента, несмотря на отсутствие классических критериев рецидива. Мы полагаем, что наше наблюдение заставляет задуматься о невысокой чувствительности традиционных маркёров активности болезни при аГУС. Концепция «неполного» аГУС была несколько лет назад предложена рядом авторов, наблюдавших рецидивы этого заболевания без тромбоцитопении [5, 11]. M.Belingheri et al. в 2014 г. опубликовали наблюдение за ребёнком с аГУС, у которого при многолетней «гематологической ремиссии» сохранялись «резидуальные» признаки поражения почек.

Назначение экулизумаба этому пациенту привело к купированию протеинурии и повышению СКФ [4]. Подобный случай был также описан Н.А.Козловской и соавт. [3], которые предложили термин «субклиническая ТМА» для характеристики течения микроангиопа-

тического процесса у больных с установленным ранее диагнозом аГУС при сохранении клинико-лабораторных признаков поражения почек, несмотря на нормализацию гематологических показателей. По мнению этих авторов, причиной отсутствия тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии в такой ситуации, скорее всего, является очаговый, мозаичный характер микротромбообразования в сосудистом русле почек [3]. При этом распространенность и выраженность внутрипочечного тромботического процесса, вероятно, недостаточна для появления в системной циркуляции тромбоцитопении потребления и признаков микроангиопатического гемолиза. Однако персистенция этого процесса, которое поддерживается сохраняющейся активацией компонента, свойственной аГУС, вполне достаточно для того, чтобы привести к постепенно нарастающей ишемии почек, что будет проявляться синдромом сосудистой нефропатии: неуклонным, хотя и медленным, ухудшением функции почек, артериальной гипертензией при относительно небольшой протеинурии [3].

В приводимом нами случае после купирования острой фазы болезни не только отсутствовала тромбоцитопения, но и активность ЛДГ оставалась в пределах нормы, и в мазке периферической крови не определялись шизоциты. Несмотря на это, рост показателя гемоглобина на фоне применения экулизумаба, по нашему мнению, поддерживает концепцию субклинического гемолиза. Конечно, нефробиопсия могла бы подтвердить активность ТМА, но мы не выполнили её, поскольку рецидив нами изначально не предполагался, а после исчезновения клинических симптомов в ходе терапии экулизумабом выполнение биопсии почки уже не имело смысла.

Таким образом, представленный нами случай заставляет задуматься о важности тщательного наблюдения за пациентом с аГУС в период предполагаемой ремиссии, включая оценку не только классических маркёров активности болезни (ЛДГ, уровень тромбоцитов крови и шизоциты), но и скрининг на протеинурию и оценку общего самочувствия. Во всех неясных случаях, на наш взгляд, должно быть показано проведение нефробиопсии, которая имеет особое значение для диагностики ТМА в ситуациях, подобных описанной нами. Обнаружение морфологических признаков активности ТМА в таких случаях будет решающим аргументом в пользу необходимости лечения экулизумабом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Обзор литературы. Часть 1). Нефрология и диализ. 2007. 9(4): 370-377.

2. *Козловская Н.А.* Поражение почек при тромботических микроангиопатиях. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014: 428-465.

3. *Козловская Н.А., Демьянова К.А., Кузнецов Д.В. и др.* «Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? Нефрология и диализ. 2014. 16(2): 280-287.

4. *Belingheri M, Possenti I, Tel F et al.* Cryptic activity of atypical hemolytic uremic syndrome and eculizumab treatment. Pediatrics. 2014. 133(6): 1769-71.

5. *De Serres SA, Isenring P.* Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. Nephrol Dial Transplant. 2009. 24(3): 1048-1050.

6. *Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C.* Atypical hemolytic uremic syndrome: from the rediscovery of complement to targeted therapy. Eur J Intern Med. 2013. 24(6): 492-495.

7. *Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al.* Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2013. 8(4): 554-562.

8. *Cataland SR, Wu HM.* Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. Blood Rev. 2014. 28(2): 67-74.

9. *Greenbaum LA.* Atypical hemolytic uremic syndrome. Adv Pediatr. 2014. 61(1): 335-56.

10. *Noris M, Remuzzi G.* Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009. 361(17): 1676-87.

11. *Sallée M, Ismail K, Fakhouri F et al.* Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. BMC Nephrol. 2013. 14(3): 1-6.

12. *Tsai HM.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: an update. Hematol Oncol Clin North Am. 2013. 27(3): 565-84.

13. *Verhave JC, Wetzel JF, van de Kar NC.* Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. Nephrol Dial Transplant. 2014. 29(4): iv131-41.

14. *Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R et al.* New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. Nat Rev Nephrol. 2011. 7(1): 23-35.

Дата получения статьи: 18.10.2014

Дата принятия к печати: 18.02.2015