

УДК 616.15-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov114815>

# Клинический случай фульминантного течения атипичного гемолитико-уремического синдрома

Г.А. Рысев<sup>1</sup>, А.В. Рысев<sup>1,2</sup>, Е.В. Карягина<sup>3</sup>, Н.В. Медведева<sup>4</sup>, В.И. Мазуров<sup>2</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Санкт-Петербургская городская клиническая больница № 15, Санкт-Петербург, Россия;<sup>4</sup> Санкт-Петербургский городской онкогематологический центр, городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Описан клинический случай фульминантного течения атипичного гемолитико-уремического синдрома. Особый интерес вызывает начальный этап заболевания без типичных проявлений, протекавший по типу приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии. Таким образом, публикация данного клинического наблюдения может помочь в диагностике атипичного гемолитико-уремического синдрома с нетипичными начальными проявлениями и избежать ошибок, промедлений и неблагоприятных исходов лечения.

**Ключевые слова:** гемолитико-уремический синдром; анемия; аутоиммунная гемолитическая анемия.

## Как цитировать

Рысев Г.А., Рысев А.В., Карягина Е.В., Медведева Н.В., Мазуров В.И. Клинический случай фульминантного течения атипичного гемолитико-уремического синдрома // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023. Т. 15. № 3. С. 85–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov114815>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov114815>

# Clinical case of fulminant course of atypical hemolytic-uremic syndrome

Georgy A. Rysev<sup>1</sup>, Alexander V. Rysev<sup>1,2</sup>, Elena V. Karyagina<sup>3</sup>, Nadezhda V. Medvedeva<sup>4</sup>, Vadim I. Mazurov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after. I.I. Dzhanelidze, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg City Clinical Hospital No. 15, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg City Oncohematology Center, City Clinical Hospital No. 31, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

This clinical observation describes a case of a fulminant course of an atypical hemolytic-uremic syndrome. The initial stage of the course of the disease is of particular interest, which was not accompanied by typical manifestations of atypical hemolytic-uremic syndrome according to the type of acquired autoimmune hemolytic anemia. Thus, revealing this clinical observation may help in the diagnosis of atypical hemolytic-uremic syndrome with atypical initial manifestations and avoid errors, delays and adverse outcomes of this disease.

**Keywords:** hemolytic-uremic syndrome; anemia; autoimmune hemolytic anemia.

## To cite this article

Rysev GA, Rysev AV, Karyagina EV, Medvedeva NV, Mazurov VI. Persistent postural-perceptual dizziness as a regulatory dysfunction of the balance system. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(3):85–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov114815>

Received: 22.12.2022

Accepted: 04.09.2023

Published: 27.11.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — редкое системное угрожающее жизни заболевание с неблагоприятным прогнозом.

Причиной аГУС в большинстве случаев становится хроническая (постоянная) неконтролируемая активация системы комплемента. В настоящее время установлено, что генетические аномалии комплемента, ранее рассматриваемые как основная причина заболевания, являются лишь фактором, предрасполагающим к его возникновению [1]. Для реализации этой предрасположенности необходимы дополнительные факторы, способные влиять на развитие или прогрессирование аГУС. Такими факторами, называемыми комплемент-активирующими состояниями из-за их способности индуцировать дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц, служат инфекции дыхательных путей (в 18 % случаев) и желудочно-кишечного тракта (в 24 %), беременность (в 7 %), трансплантация органов (в 5 %) и др. [2]. Однако почти у половины больных аГУС триггерные факторы идентифицировать не удается.

Данные о заболеваемости аГУС ограничены. Согласно Orphanet распространенность аГУС составляет от 1 до 9 случаев на 1 млн населения [3]. Собственная российская статистика этого синдрома в настоящее время отсутствует, что, в первую очередь, обусловлено недостаточной информированностью специалистов.

**Цель публикации** — не только осветить редкий случай аГУС, но и указать на атипичное течение заболевания, особенно в начальном периоде.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Основная жалоба пациентки — слабость до 9 баллов по визуально-аналоговой шкале, невозможность встать с постели. Из анамнеза известно: заболела внезапно, около 3–5 дней назад (дебют заболевания состоялся с 29 по 31 декабря 2021 г.), когда внезапно появилась слабость, головокружение, изменение цвета кожного покрова, слизистых оболочек. Около 2 нед. назад перенесла вирусную инфекцию. Лечилась самостоятельно противовирусными и антибактериальными препаратами (названия не помнит). Хронические заболевания, употребление наркотических веществ и алкоголя отрицает. Не беременна, незащищенные половые контакты отрицает.

При объективном осмотре: состояние тяжелое, обусловленное анемическим синдромом. Сознание ясное. Телосложение правильное. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Индекс массы тела —  $15,59 \text{ кг/м}^2$ . Площадь поверхности тела по формуле Дюбуа —  $1,47 \text{ м}^2$ . Кожные покровы лимонно-желтого цвета, геморрагий и высыпаний нет. Лимфатические узлы не увеличены. Артериальное давление — 100/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 100 в минуту, пульс ритмичный.

Сатурация на атмосферном воздухе — 97 %. Печень на 1 см ниже реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. При ректальном исследовании кал на перчатке коричневого цвета без патологических примесей. Суточный диурез адекватен водной нагрузке.

В клиническом анализе крови: уровень гемоглобина составил 32 г/л, гематокрита — 9 %, лейкоцитов —  $22,9 \cdot 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов —  $11,49 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов —  $10,08 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов —  $227 \cdot 10^9/\text{л}$ . Обращали на себя внимание макроцитоз, гиперхромия эритроцитов. В биохимическом анализе крови: уровень общего билирубина составил 112 мкмоль/л, прямого билирубина — 8,1 мкмоль/л.

Предположительно диагностирована приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия. Начата эмпирическая терапия преднизолоном (в дозе 300 мг/сут внутривенно) и гастропротективными препаратами.

Экспресс-методом определена группа крови пациентки, по жизненным показаниям выполнена трансфузия 666 мл эритроцитной взвеси № 2. В контрольном анализе крови уровень гемоглобина составил 64 г/л. Выполнены дополнительные изосерологические исследования: прямая проба Кумбса (++++), непрямая проба Кумбса (++++), аутоконтроль (+++). Пробы Кумбса проведены после трансфузий (03.01.2022) в связи с отсутствием возможности их выполнения экспресс-методом. Из-за наличия высокого титра антиэритроцитарных антител трансфузии эритроцитной взвеси не проводили. Терапия преднизолоном в дозе 300 мг/сут внутривенно продолжена до 5-х суток госпитализации (07.01.2022), затем доза снижена до 2 мг/кг в сутки (90 мг). При подсчете лейкоцитарной формулы истинное количество лейкоцитов составило  $14,52 \cdot 10^9/\text{л}$ , ошибка аппарата обусловлена высоким нормоцитозом (35 на 100 лейкоцитов). Количество ретикулоцитов находилось в пределах 72 %.

На 7-е сутки госпитализации (08.01.2022) состояние пациентки резко ухудшилось: возросли одышка и слабость, появилась тахикардия, гипоксическая энцефалопатия. В суточном диурезе выявлена олигурия 200 мл/сут. В контрольных анализах: уровень гемоглобина составил 18 г/л, гематокрита — 4,8 %, тромбоцитов —  $162 \cdot 10^9/\text{л}$ . Попытки индивидуального подбора эритроцитной взвеси оказались безуспешными. В биохимическом анализе крови отмечено нарастание уровня билирубина и активности трансаминаз. В связи с ухудшением общего состояния и нарастанием гипоксической энцефалопатии пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких. Терапия глюкокортикоидами продолжена, но преднизолон заменен на дексаметазон в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>.

В связи с неэффективностью терапии и подозрением на наличие атипичного гемолитико-уремического синдрома выполнен анализ на активность металлопротеазы ADAMTS-13, а для исключения дебюта гемобластоза проведена аспирационная биопсия костного мозга.

Состояние пациентки, несмотря на интенсивную терапию, продолжало ухудшаться, снизились показатели сатурации, была отмечена нестабильность гемодинамики. Анализы крови показали дальнейшее снижение уровней гемоглобина (до 9 г/л) и гематокрита (до 2,5 %), а также рост уровней лейкоцитов (до  $26,36 \cdot 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитов (до  $13,69 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и нейтрофилов (до  $11,11 \cdot 10^9/\text{л}$ ) на фоне тромбоцитопении (уровня тромбоцитов  $84 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Отношение нормоцитов к лейкоцитам составляло 65 : 100. Обращал на себя внимание вираж трансаминаз (активность аланинаминотрансферазы составила 2523 ед/л, аспартатаминотрансферазы — 1898 ед/л), а также высокие уровни общего билирубина (246 мкмоль/л), прямого билирубина (127 мкмоль/л) и креатинина (137 ммоль/л). Содержание общего белка составило 37,6 г/л. На 8-е сутки при явлениях прогрессирующей полиорганной недостаточности наступила биологическая смерть пациентки.

Анализ на активность ADAMTS-13 и миелограмма получены посмертно. В миелограмме: пунктат богат клеточными элементами, их состав полиморфный. Тип кроветворения нормобластический. Миелоидный росток сужен. Ускоренное созревание и выход элементов крови в периферическую кровь. Морфологически — без особенностей. Миелоидные митозы — 0 : 500. Эритроидный росток резко гиперплазирован, преимущественно за счет полихроматофильных эритронормобластов. Множественные явления кариорексиса, фигур митоза. Контур цитоплазмы эритроидных клеток неровный. Выражены анизоцитоз и полихроматофилия эритроцитов, пойкилоцитоз, единичные тельца Жолли. Эритроидные митозы — 15 : 500. Количество лимфоцитов и моноцитов снижено, морфологически — без особенностей. Количество плазмочитов соответствует норме, морфология не изменена. Мегакариоциты в мазках присутствуют (11 в 250 полях зрения), есть деаггированные, отшнуровка тромбоцитов умеренная. В пунктате большое количество разрушенных клеток, «голых» ядер. Заключение: с учетом выраженной гиперплазии эритроидного ростка у больной можно предположить наличие гемолитической анемии. Активность ADAMTS-13 составила 87,7 %.

На основе всех данных посмертно сформулирован основной диагноз пациентки «атипичный гемолитико-уремический синдром» и выявлены осложнения:

- микроангиопатическая гемолитическая анемия тяжелой степени, гемолитический криз (10.01.2022), анемический синдром;
- тромбоцитопения II степени (уровень тромбоцитов  $84 \cdot 10^9/\text{л}$ );
- острое повреждение почек (10.01.2022), полиорганная недостаточность (печеночная, почечная, дыхательная, сердечно-сосудистая).

На патологоанатомической секции обнаружены массивные безбелковые отеки, асцит, гидроторакс, полнокровие печени и селезенки, пятна Минакова, признаки острой сердечно-сосудистой недостаточности. При гистологическом исследовании выявлены множественные тромбы

в сосудах микроциркуляторного русла в сердце, печени и почках.

Из патологоанатомического эпикриза следует, что тяжелая анемия вследствие генетически детерминированного аГУС привела к развитию острой сердечной недостаточности, ставшей основной причиной смерти пациентки. Клинический и патологоанатомический диагнозы совпали.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из приведенного описания случая, у пациентки имело место нетипичное течение начального периода заболевания. У 20 % пациентов с аГУС наблюдают стертое течение заболевания с постепенным нарастанием симптоматики. Однако в описанном случае пациентка заболела внезапно, анемический синдром и гипербилирубинемия нарастали стремительно. Характерной для аГУС или другой тромботической микроангиопатии тромбоцитопении (уровня тромбоцитов менее  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ ) не наблюдали. Кроме того, в пробе крови, забранной при поступлении, выявлены положительные результаты прямого и непрямого антиглобулиновых тестов, а также положительный аутоконтроль. Клинико-лабораторная картина заболевания была расценена как аутоиммунная гемолитическая анемия.

На фоне терапии, соответствующей предварительному диагнозу, состояние пациентки оставалось стабильным, анемия и анемический синдром не нарастали, функции почек и других органов не страдали. Причина гемолитической анемии оставалась невыясненной, выдвигали предположения касательно наличия у пациентки системной красной волчанки и/или антифосфолипидного синдрома, что не подтвердили результаты анализов на наличие специфических антител (к ядерным антигенам и антифосфолипидным).

Резкое ухудшение состояние пациентки ретроспективно можно расценить как повторную неконтролируемую активацию каскада комплемента. Лабораторные показатели в момент ухудшения, а именно снижение уровня тромбоцитов ниже  $150\,000$  в мкл крови, развитие олигурии и нарастание уровня креатинина в сыворотке крови позволили предположить наличие аГУС. Выдвинутое предположение обсуждали с консультантами различных терапевтических специальностей. В кратчайшие сроки диагноз «атипичный гемолитико-уремический синдром» был подтвержден, и запланирована терапия комплемент-блокирующим препаратом экулизумабом, в связи с чем был взят анализ на активность ADAMTS-13. Дифференциально-диагностический поиск также не исключал развитие у пациентки гемофагоцитарного синдрома. Остаются открытыми вопросы о причинах развития у данной пациентки аГУС, а также выраженной активации комплемента на 7-е сутки госпитализации, поскольку обычно ее наблюдают в более ранние сроки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о значительных трудностях в диагностике фульминантного течения аГУС. Особый интерес вызывает начальный этап заболевания без типичных проявлений, протекающий по типу приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии. Можно полагать, что описание данного клинического случая поможет врачам терапевтических специальностей в диагностике аГУС с нетипичными начальными проявлениями.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атипичный гемолитико-уремический синдром у взрослых. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/ahus.pdf>. Дата обращения: 16.09.2023.
2. Laurence J., Haller H., Mannucci P.M. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2016. Vol. 14 Suppl 11, No. 11. P. 2–15.

## REFERENCES

1. Atipichnyi gemolitiko-uremicheskii sindrom u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. [Internet]. Available from: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/ahus.pdf>. Accessed: 16.09.2023. (In Russ.)
2. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016;14 Suppl 11(11):2–15.

## ОБ АВТОРАХ

\* **Георгий Александрович Рысев;**

адрес: Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3;  
eLibrary SPIN: 1966-3919;  
e-mail: rysevszgm@gmail.com

**Александр Васильевич Рысев,** канд. мед. наук, доцент;

eLibrary SPIN: 7715-0455;  
e-mail: 79213221618@yandex.ru

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Г.А. Рысев, А.В. Рысев* — лечение пациентки; *Г.А. Рысев* — подготовка текста статьи; *Е.В. Карягина, Н.В. Медведева, В.И. Мазуров* — консультативная помощь, корректура статьи.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study had no external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Author contributions.** All the authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria (all the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Personal contribution of the authors: *G.A. Rysev, A.V. Rysev* — treatment of the patient; *G.A. Rysev* — preparation of the text; *E.V. Karyagina, N.V. Medvedeva, V.I. Mazurov* — consultative assistance, proofreading.

**Consent for publication.** The authors obtained written consent from the patient for the analysis and publication of medical data.

3. The portal for rare diseases and orphan drugs [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=779&Disease\\_Search\\_diseaseGroup=aHUS&Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20disease](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=779&Disease_Search_diseaseGroup=aHUS&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20disease). Дата обращения: 16.09.2023.

3. The portal for rare diseases and orphan drugs. [Internet]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=779&Disease\\_Search\\_diseaseGroup=aHUS&Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20disease](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=779&Disease_Search_diseaseGroup=aHUS&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20disease). Accessed: 16.09.2023.

## AUTHORS INFO

\* **Georgy A. Rysev, MD;**

address: 3 Budapeshtskaya St., Saint Petersburg, 192242, Russia;  
eLibrary SPIN: 1966-3919;  
e-mail: rysevszgm@gmail.com

**Alexander V. Rysev, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;**

eLibrary SPIN: 7715-0455;  
e-mail: 79213221618@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ОБ АВТОРАХ

**Елена Викторовна Карягина**, канд. мед. наук;  
eLibrary SPIN: 8158-0620

**Надежда Вадимовна Медведева**, канд. мед. наук;  
e-mail: or@hpmp.ru

**Вадим Иванович Мазуров**, д-р мед наук, профессор,  
академик РАН, заслуженный деятель науки  
Российской Федерации;  
ORCID: 0000-0002-0797-2051;  
eLibrary SPIN: 6823-5482;  
e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

## AUTHORS INFO

**Elena V. Karyagina**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
eLibrary SPIN: 8158-0620

**Nadezhda V. Medvedeva**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: or@hpmp.ru

**Vadim I. Mazurov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Academician of the RAS, Honored Scientist  
of the Russian Federation;  
ORCID: 0000-0002-0797-2051;  
eLibrary SPIN: 6823-5482;  
e-mail: maz.nwgm@yandex.ru