

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

необратимой дисфункции трансплантата у пациентки с гемолитико-уремическим синдромом

Главный нефролог МЗ Ставропольского края, к.м.н., Григорян З. Э. (Ставрополь)

*Объединенная межрегиональная конференция РДО - IV для Южного Федерального Округа и II
для Северо-Кавказского Федерального Округа*

«Актуальные вопросы нефрологии»

Владикавказ

22-23 апреля 2022

Пациентка С, 1994 г.р.

Анамнез заболевания:

- В возрасте 1 год и 2 месяца перенесла острую кишечную инфекцию (энтеровирусную инфекцию), которая осложнилась гемолитико-уремическим синдромом (анемия тяжелой степени, умеренная тромбоцитопения, олигоанурия).
- Обследовалась и лечилась в Детской краевой клинической больнице г. Ставрополя. Проводились несколько сеансов ГД.
- На фоне лечения положительная динамика, функция почек восстановилась. Выписана в удовлетворительном состоянии.
- Росла и развивалась согласно возрасту, особых жалоб не предъявляла. Наблюдалась у участкового педиатра. На плановых осмотрах в школьные годы патология не выявлялась. Отставания в физическом \ умственном развитии не отмечено.
- В 2011 г. в возрасте 17 лет ухудшение самочувствия. Диагностирована терминальная ХПН.
- В ноябре 2011 г. сформирована додиализная АВФ.
- 25.01.2012 г. начат программный гемодиализ.

Пациентка С, 1994 г.р.

Анамнез заболевания:

- 29.05.2012 г. поступила в (ФГБУ РДКБ Росздрава, г. Москва) с целью трансплантации
- **Диагноз при поступлении:** Терминальная почечная недостаточность в исходе гемолитико-уремического синдрома.
- 10.09.2012 проведена аллотрансплантация трупной почки справа
(*cross-match 5%, HLA AT I -14%, II – 2%, совпадение по B13, Dr 7*)
- В раннем посттрансплантационном периоде проводилась терапия АТГ 100 мг №4, солю-медрол 250 мг №5
- Функция трансплантата первичная, снижение азотемии к 20-му дню
- Трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия: такролимус (при выписке 12 мг\сут), микофеновая кислота (720 мг\сут), метипред
- На момент выписки (13.11.2012 г.): мочевины – 8,4 ммоль\л, МК – 457 мкмоль\л, креатинин – 149 мкмоль\л, Нв -90 г\л, Тр – 130 тыс

Пациентка С, 1994 г.р.

Анамнез заболевания:

- Наблюдалась нефрологом по месту жительства.
- Через год после АТПП – стойкая АГ (до 170\120). Для снижения АД прибегала к 3-м группам гипотензивных препаратов - принимала лозартан, амлодипин, моксонидин. Плюс периодический приём пентоксифиллина (только на фоне его приема удавалось получить контроль над АД)
- 1-2 раза в год атаки пиелонефрита трансплантата (повышение температуры тела до 39 С, боль в области трансплантата, в моче – лейкоцитурия, выраженная бактериурия, с положительным эффектом от АБ-терапии)
- Особенность п\операционного периода - длительный прием дозировок такролимуса, превышающую стандартную (12 мг\сут).
- Комплаентность пациентки снижена. Сознавалась в пропусках иммуносупрессивных препаратов
- В целом, чувствовала себя хорошо. Работала, вышла замуж
- С 2017 года посещала нефролога и сдавала анализы 1-2 раз в год. Последний раз посещала нефролога в июне 2019 г.

Динамика лабораторных показателей с 2012 - 2019 гг.

Доклад Григорян З.Э

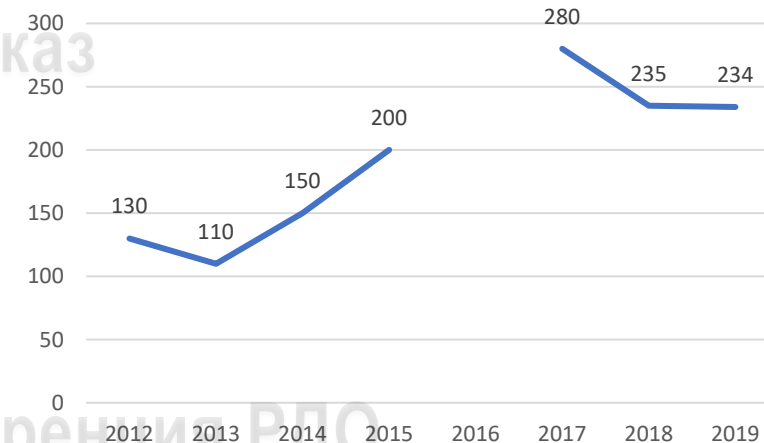
Креатинин, мкмоль\л



СКФ, мл\мин\1,73 м2



Тромбоциты, тыс



Мочевина, ммоль\л



Нв, г\л



Объединенная межрегиональная конференция РДО IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО «Актуальные вопросы нефрологии» 22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

Доклад Григорян З.Э
Объединенная межрегиональная конференция РДО IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО «Актуальные вопросы нефрологии» 22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

Пациентка С, 1994 г.р.

Анамнез заболевания:

- В конце августа 2020 г. отдыхала на море. 24.08.2020 отметила участок покраснения в области правой пятки (по типу укуса). Через неделю отметила отечность и болезненность в области правого голеностопного сустава. Обратилась в травмпункт г. Ставрополя, осмотрена хирургом, исключены артрит \ артроз, диагностирован укус насекомого, назначен антигистаминный препарат. Отек и боль сустава прошли
- С того же периода появился субфебрилитет, жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, одышку при физической умеренной нагрузке, отечность лица, головную боль, ломоту в теле, появление синяков на теле, частые носовые кровотечения.
- 10.09.2020 сдала анализы крови. По результатам: – креатинин – 1534 мкмоль\л, мочевины – 41,4 ммоль\л, гемоглобин 60 г\л при удовлетворительном самочувствии.
- Анализы пересдала 12.09.2020 г. - креатинин – 1383 мкмоль\л, мочевины – 42,9 ммоль\л.
- Экстренно госпитализирована обследование и лечение в АНМО «Нефрологический центр» (14.09.20)
- Установлен ЦВК 14.09.20, начаты сеансы ГД
- Параллельно проводилось обследование и лечение

- **Объективные данные при поступлении:** Общее состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное. Поведение адекватное, положение в постели активное. Нормостенической конституции (вес 64,5 кг обычный вес – 60-61 кг), рост 178 см). Кожные покровы бледные, в области разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей некрупные очаги экхимозов. Локально в область укуса на коже правой голени - внешне нарушений целостности кожных покровов нет. Видимые слизистые чистые, бледные. Зев не гиперемирован. Доступные пальпации периферические лимфоузлы не увеличены. Лицо одутловато, веки отечны, на н\конечностях отеков нет. Суставы без видимых деформаций. Над легкими перкуторно ясный легочный звук. Дыхание жестковатое, проводится в полном объеме, хрипов нет, ЧДД – 19 в мин. SpO2 – 93-94%. Тоны сердца ритмичные, систолический шум во всех точках аускультации, АД – 160\110, ЧСС 94 в 1 мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, б\б во всех отделах. Печень по краю реберной дуги, безболезненна, селезенка не пальпируется. Правая и левая почки б\б при глубокой пальпации, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. В левой подвздошно-паховой области пальпируется трансплантат, увеличенный в размере, плотной консистенции, болезненный при пальпации. Надлобковая область б\б. Мочеиспускание свободное, безболезненное, никтурии не отмечает. Диурез адекватный принятой жидкости (со слов). Стул регулярный.

«Актуальные вопросы нефрологии»

22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

- **УЗИ трансплантированной почки (14.09.2020):** Исследование проведено в условиях удовлетворительного акустического доступа. Анатомическая структура и взаимоотношение паренхимы и центрального эхокомплекса сохранены, нечеткие. Подвижность сохранена. Контуры неровные, нечеткие. Размеры: 110 x 68 x 72 мм, толщина паренхимы - 20-22 мм, синус - 24 мм. Соотношение паренхимы и структуры почечных синусов 1:1,3. Эхоструктуры паренхимы неоднородные, повышенной эхогенности. Эхогенность кортикального слоя неравномерно повышена. Синдром выделяющихся пирамидок. Эхоструктуры ЧЛС однородные диффузно, повышенной эхогенности. Полостные элементы не расширены. Убедительных данных за конкременты на момент исследования не получено. Объемные образования не выявлены.
- При ЦДК выявляется резкое ослабление интратрениального сосудистого рисунка. Скорость кровотока в почечных артериях, особенно диастолическая составляющая, снижена, доплерометрические индексы повышены. RI - 0,70, PI - 1,3
- **Заключение:** Уз-признаки выраженных диффузных изменений паренхимы трансплантированной почки. Уплотнение ЧЛС в трансплантате. Значительное снижение почечного кровотока в трансплантате.
- УЗИ ОБП – б\о. Асцит

Лабораторный показатели

Объединенная межрегиональная конференция РДО

Дата	Нв, г/л	Эр* 10 ¹²	Л* 10 ⁹	Нт %	Тр *10 ⁹	С/я %	Лм,%	М %	СОЭ мм\ч
14.09.2020	66	2,25	10,0	18,2	229	71,7	19,5	8,8	66
16.09.2020	75	2,61	8,1	20,9	192	83,7	11,9	4,4	58
18.09.2020	86	3,02	8,0	24,5	188	86,1	9,3	4,6	34
21.09.2020	87	2,93	11,7	24,6	190	70,4	22,1	7,5	29
25.09.2020	82	2,82	10,2	23,0	157	65,5	27,5	7,0	28

ПЦР РНК COVID – 19 отриц
Иммуноглобулины М и G к COVID – 19 отриц

Лабораторный показатели

Показатели	14.09.2020	16.09.2020	18.09.2020	23.09.2020
Цвет -	Св жел	Св жел	Св жел	Св жел
Удельный вес	1015	1015	1015	1010
pH	5,0	7,0	7,5	7,5
Белок (N до 0,10 г/л)	1,8	2,8	2,5	2,3
Глюкоза (N до 0,5 ммоль/л)	5,5	5,5	5,5	5,5
Кетоновые тела	-	-	-	-
Билирубин	-	-	-	-
Уробилин	+-	+-	+-	+-
Желчные кислоты	-	-	-	-
Реакция на кровь	-	-	-	-
Эпителий:				
Плоский	1-0-1	0-3-3	25-31-27	20-25
Переходный	2-1-2	2-3-2	-	2-4-6
Почечный	0-1-0	0-1-3	0-1-0	0-1-2
Лейкоциты	0-1-1	2-2-3	3-2-3	4-5-6
Эритроциты	1-0-0	3-2-1 изм	1-1-1 изм	0-1-1
Цилиндры:				
Гиалиновые	2-1-0	-	-	-
Зернистые	-	-	-	-
Восковидные	-	-	-	-
Слизь	+	-	+	++
Соли	+крис моч кис	-	-	-
Бактерии	-	-	+	++

Параметры/Дата	14.09.20	15.09.20	18.09.20	21.09.20	24.09.20
Общий белок, г\л	80				
Альбумин, г\л	39				
Мочевина, ммоль/л	46,7	25,4	19,1	20,7	11,2
Креатинин, мкмоль\л	1288	872	585	648	400
СКФ, мм/мин/1,72 м ²	3	-	-	-	-
Мочевая кислота, мкмоль/л	373		310		
Билирубин общ, мкмоль/л	12,6				
Билирубин связ, мкмоль/л	2,4				
АСТ \ АЛТ, Е\л	11 \ 10				
ЛДГ, Е/л (норма менее 240)	343		296		
Сывороточное железо, мкмоль/л	26,8				
Паратгормон, пг/мл	300				
Ферритин, нг/мл	276,6				
Глюкоза, моль/л	6,1				
Магний, ммоль/л	1,08				
Натрий, ммоль/л	125,1	128,0	130,9	136,3	
Калий, ммоль/л	4,63	4,74	4,84	4,79	
Фосфор неорг, ммоль/л	2,54				
Кальций ион., ммоль/л	1,12	1,05	1,06	1,10	
Кальций общ., ммоль/л	2,19	2,13	2,19		
Фибриноген, г\л (N – 2,0-4,0)	5,54				
СРБ, мг\л (норма до 6,0)	6				
RF, Me/мл, (N- до 8,0)	Отр				

- **Определение концентрации ТАКРОЛИМУСА в крови (при поступлении) – 6,4 нг/мл (N-4-10)**
- **Антитела к кардиолипину суммарные (14.09.2020): 5,2 Е/мл (0-12)**
- **Волчаночный а/коагулянт (14.09.2020) – 1,17 у е (<1,2)**
- **D-димер (14.09.2020) – 2,65 мкг/мл (0,00-0,5)**
- **Белок в суточной моче (17.09.2020) – 1,2 г/сут**

Проба Реберга (24.09.2020) - клубочковая фильтрация – 1,99 мл/мин.

Анализ мочи на патогенную флору (15.09.2020) – бактериурии нет

Биопсия трансплантата не проводилась

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ:

Основной: Терминальная почечная недостаточность в исходе гемолитико-уремического синдрома. Состояние после аллотрансплантации трупной почки справа (10.09.2012 г.) Состояние медикаментозной иммуносупрессии.

Острое гуморальное отторжение.

- *В связи с пиком пандемии направить пациентку в Федеральный центр не представлялось возможным.*
 - *При заочном обсуждении ситуации с зав. отделением патологии трансплантированной почки ГKB №52 г. ДЗМ Л.Ю. Артюхиной ситуация была также расценена как острое гуморальное отторжение.*
-

Проводимая терапия: 2022, г. Владикавказ

- Постановка ЦВК, сеансы ГД с момента поступления
- Гемотрансфузия
- Пульс-терапия метипредом 500 мг №3
- Иммуноглобулины – суммарно 20 грамм
- Плазмообмен не проводился, Rtx не вводился

22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

Выписывается в удовлетворительном состоянии 25.09.2020 г.

Оставалась диализ-потребной.

Доза ИСТ повышена: Ткр - 12 мг, МФК 1.44 грамм\сут, метипред 12 мг\сут

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ:

Основной: Терминальная почечная недостаточность в исходе гемолитико-уремического синдрома. Состояние после аллотрансплантации трупной почки справа (10.09.2012 г.) Состояние медикаментозной иммуносупрессии. Острое гуморальное отторжение.

Осложнения осн: Нефрогенная артериальная гипертензия 2 ст., риск 4. Нефрогенная анемия, тяжелой степени. Острое почечное повреждение на фоне ХБП с неясным исходом. Уремия. ЦВК справа от 14.09.2020. Сеансы ГД с 14.09.2020

После выписки у пациентки сохраняется стойкая анемия, проблемы с ЖКТ, снизился вес тела. Повторно госпитализирована в ноябре 2020 года (16.11.20 – 26.11.20)

Жалобы при поступлении на общую слабость, быструю утомляемость, одышку при физической умеренной нагрузке, повышение АД преимущественно на процедуре ГД, слабость, разбитость после процедуры ГД, сниженный аппетит, похудение (на 5 кг за месяц), нерегулярный (частый жидкий) стул.

Данные обследования:

ЛДГ 390 Е\л

ПТГ 322 пг\мл

ВАК и Д-димер в норме

Железо 28,4 ммоль\л

Фосфор – 1,88 ммоль\л

Электролиты в норме

СПБ – 0,487 г\сут, суточный диурез 250 мл

Общеклинический анализ крови (в динамике):

Hb – 77 – 92 г\л; Лейкоциты – 5,2 – 6,4 тыс, Тромбоциты – 184 – 174 – 137 тыс

- **УЗИ трансплантированной почки (18.11.2020):** Анатомическая структура и взаимоотношение паренхимы и центрального эхокомплекса сохранены, нечеткие. Подвижность сохранена. Контуры неровные, нечеткие. Размеры: 98x57x54 мм, толщина паренхимы - 14-17 мм, синус - 23 мм. Соотношение паренхимы и структуры почечных синусов 1:1,4. Эхоструктуры паренхимы неоднородные, повышенной эхогенности. Эхогенность кортикального слоя неравномерно повышена. Синдром выделяющихся пирамидок. Эхоструктуры ЧЛС однородные диффузно, повышенной эхогенности. Нижняя чашечка щелевидная. Убедительных данных за конкременты на момент исследования не получено. Объемные образования не выявлены.
- При ЦДК сохраняется резкое ослабление интратаналного сосудистого рисунка. Скорость кровотока в почечных артериях, особенно диастолическая составляющая, снижены, доплерометрические индексы повышены. RI - 0,73, PI - 1,63
- **Заключение:** Уз-признаки выраженных диффузных изменений паренхимы трансплантированной почки. Уплотнение ЧЛС в трансплантате. Значительное снижение почечного кровотока в трансплантате.

«Актуальные вопросы нефрологии»

22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ при выписке:

- **Основной:** Терминальная почечная недостаточность в исходе гемолитико-уремического синдрома. Состояние после аллотрансплантации трупной почки справа (10.09.2012 г.) Состояние медикаментозной иммуносупрессии. Острое гуморальное отторжение (сентябрь 2020 г.). ХБП 5 ст. (Д)
- **Осложнения осн:** Нефрогенная артериальная гипертензия 2 ст. 2 ст., риск 4. Нефрогенная анемия, состояние после гемотрансфузий. Асцит. Острое почечное повреждение с исходом в терминальную ХПН. Утрата функции трансплантата. ЦВК справа от 14.09.2020. Сформированная артерио-венозная фистула левого предплечья от 20.11.2020. Программный гемодиализ с 14.09.2020
- **Сопутствующий диагноз:** Эрозивный гастрит. ЖКБ: сладж-синдром

Направлена в федеральную клинику г. Москвы на повторную трансплантацию.

На момент переезда 26.02.2021:

Hb – 112 г\л, RBC – 3,74 *10¹²/л, WBC – 8,1*10⁹/л, PLT – 145*10⁹/л

Обследована в «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Медико-генетическом центре орфанных заболеваний (декабрь 2021 г.)

Мутации с неоднозначной клинической значимостью

Согласно критериям ACMG, мутацию относят к этой категории, если присутствует противоречивая информация о её вкладе в развитие заболеваний. Дальнейшие популяционно-генетические исследования и обновления баз данных могут отнести данные мутации как к патогенным, так и к доброкачественным.

Возможное заболевание по связке согласно OMIM: +173470 INTEGRIN, BETA-3; ITGB3;; PLATELET GLYCOPROTEIN IIIa; GP3A;; GP IIIa;; PLATELET FIBRINOGEN RECEPTOR, BETA SUBUNIT;; CD61 THROMBOCYTOPENIA, NEONATAL ALLOIMMUNE, INCLUDED; NAIT, INCLUDED;; POSTTRANSFUSION PURPURA, INCLUDED; PTP, INCLUDED

Хромосома	Ген	Экзон	Транскрипт	Положение в транскрипте	Зиготность
17	17 ITGB3		NM_000212.3	с.2302-224G>A	Гетерозигота
Аминокислотная замена			Геномная координата	Частота в популяциях (диапазон)	
			Chr17:47309915		

Молекулярное кариотипирование

Тип нарушения	Координаты	Протяженность	Затронутые гены	Частота	Количество копий
Heterozygous deletion	chr1:196774801-196832189	57389	CFHR1, CFHR3		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате секвенирования экзома патогенные и вероятно патогенные мутации в генах, патогенные варианты, в которых соответствуют клинической картине обследуемой, не выявлены. Выявлен генетический вариант в нетранслируемой области гена в гетерозиготном состоянии, отнесенный по критериям ACMG к вариантам с неопределенным клиническим значением (Uncertain significance). В гене ITGB3, расположенном на хромосоме 17, выявлена мутация с.2302-224G>A. Частота в популяции не установлена. Предсказательные программы не применяются для оценки патогенности такого вида мутаций. Не описан в генетических базах данных мутаций. Мутации в нетранслируемой области гена могут изменять его экспрессию. В гетерозиготном состоянии мутации в гене ITGB3 могут приводить к развитию повышенной кровоточивости, связанной с аномалиями тромбоцитов, тип 24 (Bleeding disorder, platelet-type, 24, autosomal dominant, OMIM 619271). Тип наследования – аутосомно-доминантный.

С учетом современной оценки патогенности выявленной мутации (на сегодняшний день ни в одной из генетических баз данных она не определена как патогенная/вероятно патогенная), однозначно определить её вклад в развитие заболевания затруднительно. Выявленная мутация не является окончательно установленным диагнозом. Полученные результаты могут быть правильно интерпретированы лечащим врачом с учётом клинической картины обследуемой, течения заболевания и данных инструментально-лабораторного обследования.

Также на хромосоме 1 выявлена гетерозиготная микроделеция seq[GRCh38] del(1)(q31.3) chr1:g.196774801_196832189del протяжённостью 57389 пар нуклеотидов. Данная микроделеция содержит гены CFHR1 и CFHR3. Делеция этих генов ассоциирована с повышенным риском атипичного гемолитико-уремического синдрома (Hemolytic uremic syndrome, atypical, susceptibility to; OMIM 235400), однако встречается и у здоровых людей. Поэтому нельзя однозначно сказать, явилась ли данная микроперестройка причиной формирования клинического фенотипа обследуемой, или нет.

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ:

Атипичный гемолитико-уремический синдром D59.3:
микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения,
поражение почек (ОПП трансплантата почки от 09.2020 г., леченное
ПГД с 09.2020 по настоящее время);

ОПП в 1995 г. разрешившееся на фоне аГУС;

Состояние на ЗПТ с 01.2012 по 05.2021 гг.

Хронический гломерулонефрит с исходом в терминальную ХПН.

АТТП от 2012 г. Артериальная гипертензия II ст., 2 ст, риск 4.

(Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского), Университетская клиническая больница №3 Клиника им. Е. М. Тареева)

Диагноз аГУС установлен на основании:

1. Развитие ТМА, проявившейся МАГА, снижение тромбоцитов на 25% от исходного уровня и признаками острого отторжения ТП от 09.2020 г.
2. Эпизод аГУС в анамнезе
3. Данные генетического исследования системы комплемента – выявлена мутация CFHR1 и CFHR3, ассоциированные с повышенным риском аГУС.

РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. **Постановка на учет в регистр 14 ВЗН по месту жительства**
2. **Лекарственное обеспечение Экулизумабом (19 флаконов – по схеме на период трансплантации):**
 - Первое введение – 900 мг, не позднее чем за 1 час до реперфузии донорской почки (Инфузия №1)
 - Второе введение – 900 мг – в первые сутки после АТПП – Инфузия №2
 - Далее введение Экулизумаба 900 мг – 3 недели после АТПП
 - Введение 1200 мг на 5-й неделе

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ (наша интерпретация):

Основной: Атипичный гемолитико-уремический синдром (D59.3):

ОПП, диализ-потребное от 1995 г., обратное развитие.

Хроническая тромботическая микроангиопатия. ХБП С5 (Д).

Программный гемодиализ с 25.01. 2012г.

Аллотрансплантация трупной почки от 05.2012;

Рецидив аГУС от 09.2020 г. (анемия, тромбоцитопения, уремия).

Утрата функции трансплантата. ХБП С5 (Д). Программный гемодиализ с 14.09.2020 г. ,

Осложнения основного: Нефрогенная анемия. Нефрогенная артериальная гипертензия 2 ст., 3 ст, риск 4. Вторичный гиперпаратиреоз.

В ЗАКЛЮЧЕНИИ:

Доклад Григорян З.Э

Объединенная межрегиональная конференция РДО

IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО

«Актуальные вопросы нефтехимии»

22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

1-й ЭПИЗОД аГУС?
1995 г.

2-й ЭПИЗОД аГУС?
2011 – 2012 гг.

3-й ЭПИЗОД аГУС?
08.2020 г.

ЭКУЛИЗУМАБ

?

гус
ОПН, ГД

ХГН \ ХрТМА

?

ТХПН
ГД
АТП

ХрТМА

Острое Г \ О ?
ТХПН
ГД

ХрТМА

Планируемая ТП

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

