

Рецидивирующий атипичный гемолитико-уремический синдром, манифестировавший поражением поджелудочной железы

А.М. Кучиева, Н.Л. Козловская, К.А. Демьянова, И.А. Добросмыслов
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ)

Recurrent atypical hemolytic uremic syndrome, manifested in severe pancreas lesion

A.M. Kuchieva, N.L. Kozlovskaya, K.A. Demyanova, I.A. Dobrosmyslov
Sechenov First Moscow State Medical University
(Department of Nephrology and Hemodialysis)

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, острый панкреатит, антикоагулянтная терапия.

Представлено клиническое наблюдение рецидивирующего атипичного гемолитико-уремического синдрома, первым проявлением которого было развитие острого панкреатита. Обсуждаются возможные взаимосвязи между поражением поджелудочной железы и развитием острой тромботической микроангиопатии.

We report a case of recurrent atypical hemolytic uremic syndrome presented in pancreas injury. The possible interactions between the thrombotic microangiopathy and occurrence of acute pancreatitis are discussed.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, acute pancreatitis, anticoagulant therapy.

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) представляет собой системную патологию, в основе которой лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), обусловленная нарушением регуляции альтернативного пути активации комплемента [3, 6, 16]. Несмотря на то что клиническая картина болезни наряду с микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией чаще всего представлена острой почечной недостаточностью (ОПН), генерализация ТМА с вовлечением других сосудистых бассейнов может привести к поражению различных органов и систем, создавая значительный полиморфизм клинических проявлений, затрудняющий своевременную диагностику заболевания. Представляем наблюдение рецидивирующего аГУС, который манифестировал признаками острого панкреатита.

Пациент 32 лет, инженер. Наследственный анамнез отягощен по сосудистым катастрофам (мать умерла в 50 лет от ишемического инсульта).

С 2007 г. (с 27 лет) страдает рецидивирующими приступами острого панкреатита, возникающими, как правило, после диетических погрешностей: жареная, жирная, острая пища.

В ноябре 2011 г. после погрешности в еде развился очередной приступ острого панкреатита, потребовавший госпитализации в хирургический стационар. При обследовании отмечены анемия (Hb 112 г/л), умеренная тромбоцитопения (145 тыс. в мкл), небольшое повышение уровня креатинина (1,4 мг/дл) без изменений в анализах мочи. При инструментальном обследовании (МРТ брюшной полости и МР-холангиопанкреатография): картина хронического панкреатита, панкреатическая гипертензия, признаки дуоденальной дистрофии, умеренно выраженная билиарная гипертензия. Выполнена органосохраняющая субтотальная резекция двенадцатиперстной кишки с формированием холедохо-панкреато-еюно-анастомоза, дуодено-энтеро-анастомоза. Послеоперационный период протекал без осложнений. После выписки состояние и самочувствие пациента сохранялись стабильными. Продолжал работать.

Ухудшение состояния 09.09.2012 г., когда после нарушения диеты появились боли в эпигастриальной области, иррадиирующие в правую и левую поясничную области, тошнота, рвота, неустойчивый стул. Впервые отмечено повышение АД до 150/90 мм рт. ст. В этот же момент обратил внимание на снижение остроты зрения на левый глаз. Госпитализирован в хирургическую клинику УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Диагноз острого панкреатита подтвержден лабораторными данными: 7-кратным повышением уровня амилазы крови, 15-кратным – уровня диастазы мочи. Впервые отмечено нарастание уровня свороточ-

Адрес для переписки: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Кучиева Азунда Мельцовна
E-mail: nefrologia_2013@mail.ru

ного креатинина до 3,7 мг/дл, небольшая тромбоцитопения до 140 тыс., анемия со снижением уровня Hb до 105 г/л, определялся умеренный мочевого синдром, представленный ПУ до 0,3 г/л со скудным мочевым осадком (эритроциты до 5–7 п/зр). В результате проводимой консервативной инфузионной, дезинтоксикационной терапии, лечения ферментными препаратами признаки острого панкреатита были купированы, однако отмечено нарастание анемии со снижением Hb до 66 г/л, тромбоцитопении – до 25 тыс./мкл, быстро прогрессирующей почечной недостаточности с повышением уровня креатинина крови до 10 мг/дл в течение нескольких дней. Выраженная тромбоцитопения осложнилась развитием профузного носового кровотечения (потерял 1 л крови), в связи с чем проводились массивные инфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) в объеме до 2 л, эритроцитарной массы 1 л. Носовое кровотечение остановлено. 17.09.2012 г. для уточнения диагноза и дальнейшего лечения пациент переведен в отделение «искусственная почка» клиники нефрологии им. Е.М. Тареева УКБ № 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

При поступлении: состояние тяжелое, что определялось ОПН и выраженной анемией. Предъявлял жалобы на резкую слабость и снижение остроты зрения на левый глаз. Физическое обследование выявило лишь бледность кожных покровов и повышение АД – 150/90 мм рт. ст. Несмотря на высокий уровень креатинина, диурез не уменьшался.

Рецидивирующий на протяжении 5 лет острый панкреатит у молодого пациента с нормальным индексом массы тела (ИМТ), без признаков желчно-каменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, не злоупотребляющего алкоголем, в сочетании с острым почечным повреждением (ОПП), тяжелой анемией и тромбоцитопенией, в первую очередь, требовал исключения острой ТМА. Дифференциальная диагностика проводилась между aГУС, тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) и катастрофическим антифосфолипидным синдромом (АФС).

Исследованы маркеры микроангиопатического гемолиза – гаптоглобин, шизоциты, ЛДГ, антифосфолипидные антитела, ADAMTS-13. Обнаружение 6-кратного снижения уровня гаптоглобина (0,100 г/л при норме от 0,610 г/л) и 2-кратного увеличения ЛДГ (920 ед./л при норме до 480 ед./л) при нормальном уровне ADAMTS-13 (98%), в отсутствие серологических маркеров АФС у пациента с анемией, тромбоцитопенией и ОПП подтвердили предположение о ТМА и позволили исключить катастрофический АФС и ТТП. Нормальные значения АЧТВ и фибриногена дали основания отвергнуть предположение об остром ДВС-синдроме, осложнившим панкреатит. Несмотря на нормальное количество шизоцитов в периферической крови, не вызывало сомнений наличие микроангиопатического гемолиза. Сочетание его с тромбоцитопенией и признаками системной патологии, представленной поражением почек с формированием ОПП, поджелудочной железы с развитием острого панкреатита и органа зрения в виде ишемической ретинопатии, позволило диагностировать у молодого пациента атипичный гемолитико-уремический синдром.

В отделении было начато лечение ежедневными инфузиями СЗП в количестве 600 мл в сутки в сочетании с небольшими дозами нефракционированного гепарина (2500 ЕД в каждую дозу СЗП). Антигипертензивная терапия блокаторами кальциевых каналов и β-блокаторами (нормодипин 10 мг/сут, метопролол 50 мг/сут) позволила контролировать АД на цифрах 140–150/90 мм рт. ст. Учитывая отсутствие олигурии, гипергидратации, нормальный уровень калия, наметившуюся тенденцию к спонтанному снижению уровня креатинина, гемодиализ не проводился. Уже на 3-и сутки проводимой терапии отмечено снижение уровня сывороточного креатинина вдвое, нормализация числа тромбо-

цитов, нарастание концентрации гемоглобина. Через неделю произошло полное восстановление функции почек, исчезли признаки микроангиопатического гемолиза (нормализация ЛДГ, гаптоглобина, восстановление уровня Hb). Пациент переведен на терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ) – фраксипарин в дозе 0,6 мл/сут. АД нормализовалось, что позволило отказаться от антигипертензивной терапии через 2 недели после начала лечения. Однако в течение 1,5 месяца сохранялась протеинурия, которая колебалась от 0,8 до 3 г/сут, без формирования нефротического синдрома, что, по-видимому, можно рассматривать как признаки ишемии почек в условиях тромботической блокады микроциркуляторного русла. Острота зрения восстановилась полностью.

Инфузии СЗП были прекращены после того, как в течение трех дней подряд было констатировано отсутствие микроангиопатического гемолиза (нормальные число тромбоцитов, уровень гемоглобина, ЛДГ). Таким образом, длительность плазмотерапии составила 14 дней, суммарный объем инфузировавшейся плазмы – 10 литров. С нормальными показателями функции почек, тромбоцитов и гемоглобина больной был выписан из клиники.

Диагноз был сформулирован следующим образом: «Атипичный ГУС: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, ТМА с поражением почек (неолигурическая ОПН от 09.09.2012 г.), поджелудочной железы (острый панкреатит от 09.09.2012 г.), сосудов сетчатки (ишемическая ретинопатия), леченный инфузиями СЗП, гепарином. Носовое кровотечение от 14.09.2012 г.»

Через 5 мес. после выписки обследован амбулаторно. Состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. Абдоминальный болевой синдром не рецидивировал. Зрение на левый глаз полностью восстановилось. АД 120/80 мм рт. ст. Мочевого синдрома отсутствует. Гематологические показатели и показатели функции почек в пределах нормальных значений.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие атипичного ГУС, манифестировавшего поражением поджелудочной железы. Следует отметить, что экстраренальные проявления aГУС, включая поражение ЦНС, сердца и внутренних органов, отмечаются менее чем у 10% детей и 10–30% взрослых пациентов [13, 15]. Поджелудочная железа нередко поражается при развитии ТМА, однако чаще у пациентов с ТТП, чем с aГУС [8, 18], что объясняли более свойственной ТТП «системностью» поражения. До настоящего времени взаимоотношения острого панкреатита и ТМА четко не определены: имеются сведения о том, что тяжелое поражение поджелудочной железы может как предшествовать острой ТМА, практически являясь ее триггерным механизмом, так и развиваться в рамках последней, чему способствует следующая за массивным тромбообразованием ишемия органа [18]. В первом случае острый панкреатит «запускает» ТМА, поскольку поврежденная поджелудочная железа индуцирует развитие синдрома воспалительного ответа, являясь источником провоспалительных цитокинов, которые вызывают повреждение эндотелиальных клеток. У лиц с наследственной патологией регуляции комплемента (aГУС) это может индуцировать развитие микроциркуляторных тромбозов [4].

Особенности течения заболевания у представленного пациента позволяют предполагать, что рецидивы

панкреатита могли быть обусловлены ТМА поджелудочной железы, а не предшествовали ей. В пользу этого предположения свидетельствуют не только отсутствие факторов риска панкреатита (нормальный ИМТ – 19 кг/м², отсутствие желчно-каменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или желудка, злоупотребления алкоголем), но и, главным образом, выявление анемии, тромбоцитопении и нарушения функции почек одновременно с признаками поражения поджелудочной железы, причем не только в момент описываемого эпизода, но и ранее, в 2011 г. Тогда эти признаки были выражены незначительно и остались без внимания, поскольку, видимо, были расценены как проявления интоксикации или ДВС-синдрома, а скорее всего, их сочетания, с учетом тяжелого течения панкреатита в тот период. Рецидив аГУС в настоящий момент протекал более тяжело, чем предшествующий эпизод, и сопровождался генерализацией микроангиопатического процесса с развитием полиорганного поражения, хотя вновь манифестировал острым панкреатитом. Следует отметить, что для ТМА, развившейся «в исходе» панкреатита, характерны другие особенности. Как показано в работе Swisher et al., проанализировавших 21 наблюдение развития ГУС/ТТП после перенесенного острого панкреатита, в этих случаях, во-первых, панкреатит развивался либо в результате патологии желчного пузыря и желчевыводящих путей, либо вследствие избыточного употребления алкоголя, во-вторых, в момент диагностики панкреатита у пациентов отсутствовали анемия и тромбоцитопения, в-третьих, к моменту диагностики ТМА (2–15 дней, медиана – 3 дня) у подавляющего большинства больных явления панкреатита были купированы [18]. Очевидно, что характер течения ТМА у представленного нами пациента отличается от описанного, давая основания рассматривать острый панкреатит как следствие ишемии и, возможно, некроза поджелудочной железы в результате микроангиопатического тромбообразования в ее сосудистом русле.

Другой редкой особенностью аГУС у нашего пациента является поражение органа зрения, представленного ишемической ретинопатией, развившейся в острый период болезни. Учитывая калибр сосудов глаз, принадлежащих к сосудам микроциркуляторного русла, их поражение при аГУС весьма вероятно, хотя до настоящего времени не описано. Восстановление остроты зрения одновременно с разрешением других органических нарушений в результате лечения СЗП также свидетельствует в пользу тромботической природы поражения глаз.

Еще одной особенностью течения и лечения аГУС в представленном наблюдении является относительно небольшой объем плазмотерапии, причем не в режиме плазмообмена, а в режиме инфузий. Проводить инфузии СЗП без риска гипергидратационных осложнений позволили сохраненный диурез и отсутствие признаков поражения сердца, легких и головного мозга. Достаточно быстрый ответ на сравнительно небольшие объемы СЗП у нашего пациента свидетельствует о возможности относительно «доброкачественного» течения аГУС даже при тяжелом полиорганном поражении с вовлечением нескольких сосудистых бассейнов. Мы полагаем, что дополнительный вклад в быстрое восстановление функций пораженных органов внесла также проводимая

антикоагулянтная терапия: в острый период болезни небольшими дозами нефракционированного гепарина (НФГ), 7500–10 000 ЕД/сут, а после наметившегося улучшения функциональных почечных показателей – низкомолекулярными гепаринами (НМГ) – фраксипарин 0,6 мл/сут.

Применение НМГ и НФГ у больных с острыми ТМА обосновывают немногочисленные пока исследования, демонстрирующие активацию внутрисосудистого свертывания крови при ГУС [5, 7, 19]. Если у больных со STEC-ГУС прокоагулянтное состояние можно объяснить воздействием на клетки сосудистого эндотелия и тромбоциты шига-токсина, то при аГУС в его основе лежит активация тромбоцитов, обусловленная их взаимодействием с С3b и комплексом мембранной атаки [12, 17]. Активированные тромбоциты освобождают протромбогенные микрочастицы и экспрессируют на наружной стороне мембраны богатую фосфолипидами поверхность, на которой происходит активация плазменных факторов коагуляции, приводящая к образованию тромбоцитарно-фибриновых тромбов [1, 12]. Многочисленные «свежие» тромбы, образующиеся в органном микроциркуляторном русле у пациентов с острыми ТМА, содержат тромбин, являющийся наиболее мощным индуктором тромбообразования, что может способствовать его генерализации при аГУС, аналогично тому, как это происходит при так называемом тромботическом шторме у больных с катастрофическим АФС [10, 11, 14]. Именно на более полную блокаду небольших количеств тромбина можно рассчитывать, вводя малые дозы НФГ непосредственно в СЗП перед инфузией, что способствует формированию антикоагулянтного комплекса антитромбин-III – гепарин практически немедленного действия, хотя при аГУС антитромботическое действие плазмы, безусловно, следует рассматривать как дополнительное по отношению к основному – источнику белков-регуляторов комплемента, дефицит которых является основным механизмом развития комплемент-опосредованной ТМА.

Антикомплементарное действие гепарина, известное длительное время, является второй причиной, по которой мы применили НФГ и НМГ в представленном наблюдении. Обоснованием правомочности этого стали полученные недавно сведения о существовании многочисленных связей между каскадами коагуляции, фибринолиза и системой комплемента. В частности, было показано, что тромбин способен активировать С5 даже в отсутствие С3 [9]. Оказалось, что тромбин и активированные плазменные факторы свертывания FF X_{1a}, X_a, IX_a, а также плазмин эффективно расщепляют С3 и С5, активируя тем самым терминальный комплекс комплемента. [2]. Более того, было установлено, что индуцированная FX_a активация С3 и С5 *ex vivo* дозозависимо подавляется фондапаринуксом и клексаном [2]. Эти данные, безусловно, нуждаются в подтверждении, однако они дают основания исследовать возможность применения НМГ, действие которых преимущественно направлено против FX_a, для лечения больных аГУС.

Закключение

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует необычное течение атипич-

ного ГУС, дебютировавшего поражением поджелудочной железы у молодого пациента в отсутствие факторов риска панкреатита. Рецидив аГУС, также манифестировавший острым панкреатитом, привел к генерализации микроангиопатического процесса с формированием полиорганного поражения. Своевременно начатое лечение с применением СЗП и гепаринов позволило быстро добиться гематологического ответа и полностью восстановить функцию пораженных органов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Afsbar-Kbarghan V.* Unleashed platelets in aHUS // *Blood.* 2008. Vol. 111. P. 5266.
2. *Amara U., Flierl MA., Rittirsch D. et al.* Molecular intercommunication between the Complement and Coagulation systems // *The J. of Immunology.* 2010. Vol. 185. P. 5628–5636.
3. *Besbas N., Karpman D., Landau D. et al.* A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, and related disorders // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 423–431.
4. *Caprioli J., Noris M., Brioschi S. et al.* Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome // *Blood.* 2006. Vol. 108. P. 1267–1279.
5. *Chandler WL., Jelacic S., Boster D.R. et al.* Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 23–32.
6. *Fakhouri F., Fremeaux-Bacchi V.* Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura? // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007. Vol. 3. P. 679–687.
7. *Grabowski E.F.* The hemolytic-uremic syndrome – toxin, thrombin and thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 58–61.
8. *Hosler GA., Cusumano AM., Hutchins G.M.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003. Vol. 127. P. 834–839.
9. *Huber-Lang M., Sarma F.S., Zetoune D. et al.* Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12. P. 682–687.
10. *Kitchens C.S., Erkan D., Brandão LR. et al.* Thrombotic storm revisited: preliminary diagnostic criteria suggested by the Thrombotic storm study group // *Am. J. Med.* 2011. Vol. 12. P. 290–296.
11. *Kitchens C.S.* Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis // *Am. J. Med.* 1998. Vol. 104. P. 381–385.
12. *Licht C., Plutbero F.G., Li L. et al.* Platelet-associated complement factor H in healthy persons and patients with atypical HUS // *Blood.* 2009. Vol. 114. P. 4538–4545.
13. *Loirat C., Noris M., Fremeaux-Bacchi V.* Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children // *Pediatr. Nephrol.* 2008. Vol. 23. P. 1957–1972.
14. *Mutch N.R., Robbie LA., Booth NA.* Human thrombi contain an abundance of active thrombin // *Thromb. Haemost.* 2001. Vol. 86. P. 1028–1034.
15. *Noris M., Caprioli J., Bresin E. et al.* Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. P. 1844–1859.
16. *Noris M., Remuzzi G.* Atypical hemolytic-uremic syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1676–1687.
17. *Stabl AL., Vaziri-Sani F., Heinen S. et al.* Factor H dysfunction in patients with hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation // *Blood.* 2008. Vol. 111. P. 5307–5315.
18. *Swisher K.K., Doan J.T., Vesely S.K. et al.* Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports // *Haematologica.* 2007. Vol. 92. P. 936–943.
19. *Van Geet C., Proesmans W., Arnout J. et al.* Activation of both coagulation and fibrinolysis in childhood hemolytic uremic syndrome // *Kidney. Int.* 1998. Vol. 54. P. 1324–1330.

Дата получения статьи: 25.06.13
Дата принятия к печати: 01.07.13