

Трудности диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома у пациента с неполной тромботической микроангиопатией

Н.Л. Козловская¹, Н.В. Чеботарева², А.Д. Никогосова³,
К.А. Демьянова¹, В.А. Варшавский⁴, С.В. Рощупкина³

¹ Кафедра нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 119435 Москва, Россолимо ул., д. 11, стр.4, Москва, Россия

² Научно-исследовательский отдел нефрологии Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 119435 Москва, Россолимо ул., д. 11, стр.4, Москва, Россия

³ Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 119435 Москва, Россолимо ул., д. 11, стр.4, Москва, Россия

⁴ Кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 119991 Москва, Трубецкая ул., д.8, Москва, Россия

Difficulties in diagnosis of atypical haemolytic uremic syndrome in a patient with partial (incomplete) thrombotic microangiopathy

N.L. Kozlovskaya¹, N.V. Chebotareva², A.D. Nikogosova³,
K.A. Demyanova¹, V.A. Varshavsky⁴, S.V. Roshupkina³

¹ Department of Nephrology and hemodialysis, Institute of professional education, Sechenov First Moscow State Medical University, 11 Rossolimo Str., Moscow, 119435 Russian Federation

² Scientific research department of Nephrology, Scientific research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University, 11 Rossolimo Str., Moscow, 119435 Russian Federation

³ Clinic of nephrology, internal and professional diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, 11 Rossolimo Str., Moscow, 119435 Russian Federation

⁴ Department of pathological anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubezkaya Str., Moscow, 119991 Russian Federation

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, «неполная» тромботическая микроангиопатия, прогрессирующая почечная недостаточность

Резюме

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА), характеризуется классической триадой симптомов – микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и острым почечным повреждением. Представленное наблюдение демонстрирует неполную атромбоцитопеническую форму тромботической микроангиопатии как один из возможных клинических фенотипов атипичного гемолитико-уремического синдрома. Отсутствие полного спектра гематологических проявлений в сочетании с прогрессирующей почечной недостаточностью привело к ошибочной диагностике быстропрогрессирующего гломерулонефрита и необоснованному назначению иммуносупрессивной терапии.

Другой особенностью течения болезни у нашего пациента, кроме «неполной» ТМА, является длительный субклинический период с персистированием анемии, минимального мочевого син-

Адрес для переписки: Чеботарева Наталья Викторовна
E-mail: natasha_tcheb@mail.ru

дрома, неспецифических симптомов – слабости, утомляемости. Субклиническое течение заболевания является неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку диагноз нередко устанавливается уже на терминальной стадии поражения почек. Пример нашего пациента указывает на необходимость активного диагностического поиска, направленного на верификацию ТМА при сочетании МАГА и почечного повреждения. В подобных случаях для более ранней диагностики ТМА необходимо тщательное обследование пациента, уточнение характера анемии, повторным определением числа тромбоцитов. У пациентов с неотчетливой клинической симптоматикой абсолютно необходимо проведение биопсии почки, так как от своевременно установленного диагноза зависит общий прогноз пациента.

Abstract

Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) associated with complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA) is typically associated with non-immune mechanical haemolytic anemia, thrombocytopenia and renal failure. We report a case of an adolescent incomplete form of athrombocytopenic TMA as a possible phenotype of aHUS.

Partial hematologic presentation with the progressive renal failure has led to wrong diagnosis of the rapidly progressing glomerulonephritis and to unnecessary immunosuppressive therapy.

Subclinical period with persistence of anemia, minimal proteinuria and non-specific symptoms of illness (weaknesses, fatigue) were the features of the disease in the patient. Subclinical course of the disease with the absence of thrombocytopenia was unfavorable prognostic factor that resulted in the delayed diagnosis and poorer renal outcome in the patient. Our clinical case shows that diagnosis of TMA can be suspected if there is a combination of the hemolytic anemia and kidney injury. Careful patient examination, identification of the type of anemia with platelets count are necessary for earlier diagnosis of TMA. Kidney biopsy is required to confirm the diagnosis of aHUS in patients with incomplete clinical pattern.

Key words: *atypical haemolytic uremic syndrome, «incomplete» thrombotic microangiopathy, chronic renal failure*

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия, характеризующаяся классической триадой симптомов – микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и острым почечным повреждением [11], поскольку именно почки являются основной мишенью микротромбообразования. В основе аГУС лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), обусловленная неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента вследствие мутации генов, кодирующих синтез белков-регуляторов системы комплемента: фактора комплемента Н (CFH), фактора комплемента I (CFI), фактора комплемента В (CFB), мембранного кофакторного протеина (MCP) и С3, тромбомодулина или выработки аутоантител к фактору Н – основному регуляторному белку альтернативного пути [4, 10]. В связи с этим синонимом аГУС является термин «комплемент-зависимая ТМА».

Заболевание дебютирует быстрым развитием терминальной почечной недостаточности. Артериальная гипертензия может быть следствием как острого повреждения почек, так и хронической ишемии, вызванной тромботической микроангиопатией. Половина детей и подавляющее большинство взрослых уже на момент постановки диагноза требуют проведения диализной терапии [5]. У 20% больных наблюдаются экстраренальные повреждения, включая поражение центральной нервной системы, сердца, легких, желудочно-кишечного тракта. У 5% больных констатируют развитие полнорган-

ной недостаточности вследствие генерализованной ТМА [8, 13]. Однако не меньшую опасность представляет скрытое, субклиническое течение болезни с персистированием на протяжении недель или месяцев слабовыраженной анемии, транзиторной тромбоцитопении при сохранной функции почек [13]. Вариабельность клинических проявлений болезни, отсутствие ранних маркеров аГУС и возможности проведения дифференциальной диагностики различных форм ТМА нередко затрудняют своевременную постановку диагноза. В свою очередь, поздняя диагностика аГУС и отсутствие специфической терапии являются основными причинами развития необратимого почечного повреждения и неблагоприятного прогноза.

Приводим клиническое наблюдение, которое иллюстрирует особенности субклинического течения аГУС и неблагоприятные последствия такой формы заболевания (рис. 1).

Пациент Б., 16 лет.

Анамнез жизни: Мальчик от 2-й беременности и 2-х родов, протекавших без особенностей. Из перенесенных заболеваний: редкие ОРВИ, в возрасте 2-х лет тяжелая кишечная инфекция, потребовавшая стационарного лечения. В дошкольном возрасте наблюдался с повторными гастроэнтеритами, которые связывали с погрешностями в диете.

Анамнез morbi: С младшего школьного возраста беспокоила слабость, повышенная утомляемость. По данным амбулаторной карты с 2009 г. отмечались анемия (гемоглобин 110 г/л), увеличение СОЭ (25-34 мм/ч) и мочевого синдром, проявляющийся

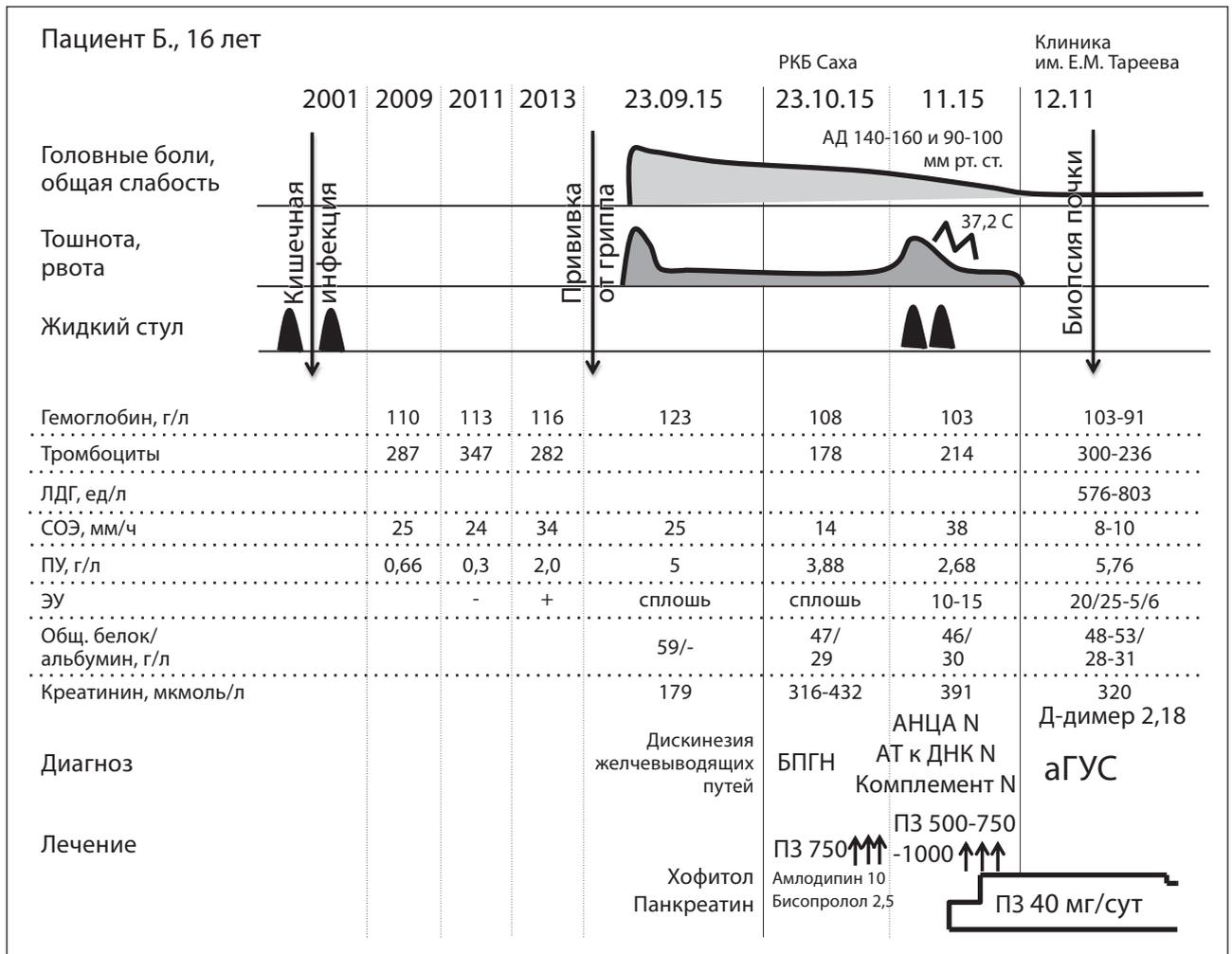


Рис. 1.

протеинурией 0,2-0,7 г/л и микрогематурией. За медицинской помощью не обращался, не обследовался. В сентябре 2015 г. – вакцинация от гриппа. После вакцинации стал жаловаться на головные боли, тошноту, рвоту до 2-3 раз в сутки. АД не измеряли. При амбулаторном обследовании выявлена протеинурия 5 г/л, эритроцитурия 178 кл./мкл (норма до 13), снижение общего белка до 59 г/л (альбумин не определяли), уровень гемоглобина составлял 123 г/л, креатинин сыворотки крови 179 мкмоль/л. В связи с жалобами на постоянную тошноту пациент в течение месяца проходил амбулаторное обследование (ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости) и лечение у гастроэнтеролога. Поставлен диагноз дискинезии желчевыводящих путей, проводилась терапия желчегонными, ферментными препаратами (хофитол, панкреатин). Несмотря на проводимую терапию, головная боль, общая слабость и тошнота нарастали, в связи с чем в конце сентября 2015 г. госпитализирован в стационар по месту жительства.

При осмотре состояние средней тяжести, вялый, вес 56,8 кг, рост 183 см. АД – 140/90 мм рт.ст. Кожные покровы смуглые, слизистые бледно-розовой окраски. Отеков нет. В легких дыхание везикуляр-

ное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии, печень пальпаторно не увеличена. Диурез 2 л/сут. Стул кашицеобразный 1-2 раза в сут.

По данным обследования выявлены анемия (гемоглобин 108-103 г/л), снижение уровня тромбоцитов до 178 тыс./мкл (более чем на 30% от исходного показателя – 282 тыс./мкл), СОЭ – 25-38 мм/ч, повышение уровня креатинина до 316 мкмоль/л, признаки умеренного нефротического синдрома (суточная протеинурия до 3,88-2,68 г/сут, общий белок – 49-47 г/л, альбумин 29-30 г/л, холестерин 6,89 ммоль/л), эритроцитурия 10-15 в п./зр. и артериальная гипертензия с повышением АД максимально до 160/100 мм рт.ст. В течение 4 суток после поступления (24-28.11.2015 г.) документировано нарастание креатинина сыворотки крови с 316 до 432 мкмоль/л (т. е. более чем на 26,5 мкмоль/л за 48 часов), что в соответствии с критериями AKIN 2007 можно расценивать как признаки острого повреждения почек. Маркеры гепатита В, С, ВИЧ, антитела к ДНК и ANCA-скрин. – отрицательны, компоненты комплемента в пределах нормальных значений С3 – 116,3 мг/дл (норма 75-135), С4 –

38,26 мг/дл (норма 9-36). Исследование крови методом РПГА на кишечные инфекции (шигеллы, сальмонеллы, иерсинии) – отрицательны, кровь и кал на наличие шига-токсина не исследовались.

При МСКТ органов грудной клетки (29.10.2015 г.) выявлены поствоспалительные изменения в верхних долях обоих легких. Свежих патологических изменений в легких нет.

Консультация фтизиатра: данных за активный туберкулез нет.

Консультация невролога (26.10.2015 г.): очаговой симптоматики нет. Для исключения внутричерепной гипертензии и объемных образований – МРТ головного мозга.

МРТ головного мозга (2.11.2015 г.): без отклонения от нормы.

Окулист (26.10.15 г.): ангиопатия сетчатки.

ЭхоКГ (27.10.2015 г.): эктопическое крепление хорд передней створки митрального клапана с минимальной регургитацией. Дополнительная трабекула в левом желудочке. Полости сердца не расширены. ФВ – 69%.

ФГДС (26.10.2015 г.): рефлюкс-эзофагит. Застойная гастродуоденопатия.

Консультация гастроэнтеролога (8.11.15 г.): хронический поверхностный гастрит, дуоденит, обострение. Дуоденогастральный рефлюкс. Дискинезия желчевыводящих путей.

Учитывая темп нарастания креатинина, диагностирован быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН). С 27.10.15 г. начата иммуносупрессивная терапия: проведена «пульс»-терапия метил-преднизолоном (суммарно 2250 мг), назначен ПЗ внутрь в дозе 40 мг/сут. С 1.11.2015 г. отметил ухудшение самочувствия в виде усиления тошноты, появление многократной рвоты в течение 2 дней, жидкого стула, повышения температуры тела до 37,2° С. Проводилась инфузионная терапия растворами бикарбоната натрия, глюкозы, антигипертензивная терапия амлодипином 10 мг/сут, карведилолом 25 мг/сут. В результате проводимой терапии самочувствие улучшилось. Однако после проведения второго стероидного «пульса» в той же дозе (2250 мг) – вновь ухудшение самочувствия с теми же клиническими проявлениями, что и в первый раз. В динамике лабораторные показатели прежние: креатинин 360 мкмоль/л, гемоглобин 103 г/л, альбумин 32,8 г/л, эритроцитурия 8-10/мл, протеинурия 3,55 г/сут. Направлен в Клинику нефрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для уточнения диагноза и выбора тактики лечения.

При поступлении: состояние средней тяжести. Температура тела – 36,6° С. Вес 58 кг. Рост 183 см. ИМТ=17,32 кг/м². Кожные покровы обычной окраски и влажности. Пастозность голеней и стоп. Периферические л/узлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные,

акцент II тона над аортой. ЧСС=PS=68 в мин, АД 150 и 80 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Размеры печени по Курлову 10-9-8 см, селезенка перкуторно не увеличена, длинник 8 см, поперечник 5 см. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочиспускание свободное, безболезненное, никтурия до 2-3 раз за ночь. Стул обычного цвета, оформленный. Менингеальных знаков и очаговой неврологической симптоматики нет.

По данным обследования сохраняется анемия 102-91 г/л при нормальном уровне тромбоцитов 300-236 тыс./мкл, СОЭ – 10 мм/ч., уровень ЛДГ повышен до 803 ед/л, выявляются шизоциты в мазке периферической крови, показатели обмена железа в пределах нормы (железо сыворотки – 19,2 мкмоль/л, трансферрин – 2,31 г/л, % насыщения железом 32,89%). Отмечаются клинико-лабораторные признаки нефротического синдрома (пастозность стоп и голеней, протеинурия до 5,76 г/сут, альбумин – 29-31,5 г/л, общий белок – 48-54 г/л), эритроцитурия от 5-6 до 20-25 в п./зр., креатинин сыворотки крови – 320-327 мкмоль/л, снижение СКФ до 27 мл/мин в пробе Реберга.

Иммунологические тесты: СРБ отр., РФ отр., антистрептолизин-О 0 МЕ/мл (норма 0-125), АКЛ Ig M 1,03 МЕ/мл (норма 0-7), АКЛ Ig G 1,09 МЕ/мл (норма 0-10), антиядерные антитела АНФ (НИФ) (Her2) отр. (норма – отр.), АТ к нат. ДНК 4,68 МЕ/мл (норма 0-20), С3 компонент комплемента 87,3 мг/дл (норма 79-152), С4 компонент комплемента 21,17 мг/дл (норма 16-38). Активность металлопротеиназы ADAMTS13 в плазме крови пациента составила 85% от уровня ADAMTS13 в контрольной плазме (референсные значения 93-113%). Коагулограмма: АЧТВ 0,83 (норма 0,75-1,25), % протромбина по Квику – 120 (норма 70-130), фибриноген – 2,56 г/л (норма 1,8-4,0), ТВ 18,7 сек (норма 14-21), Д-димер – 2,18 мкг/мл (норма менее 0,5).

ЭКГ: ритм синусовый, умеренно выраженная синусовая аритмия, ЧСС 61 уд./мин. ЭОС – вертикальное положение. Синдром ранней реполяризации желудочков.

По данным УЗИ почки обычно расположены, контуры четкие, ровные, нормальных размеров: левая 104×59×44 мм, толщина паренхимы 16 мм, правая 114×55×38 мм, толщина паренхимы 15-16 мм, кортико-медуллярная дифференциация сохранена. Паренхима обеих почек повышенной эхогенности. ЧЛС не расширена. В паренхиме среднего сегмента правой почки определяется киста размерами 7 мм. Камней не выявлено. Подвижность почек при дыхании обычная. В положении стоя почки без особенностей. В режиме ЦДК почечный кровоток усилен, прослеживается до периферических отделов коркового слоя, определяется капсулярный кровоток. Область надпочечников не изменена. Во всех отделах

брюшной полости определяется умеренное количество свободной анэхогенной жидкости.

Для уточнения характера поражения почек выполнена биопсия почки. В препарате 5 склерозированных клубочков (все они уменьшены в размерах, склерозированы по ишемическому типу). Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие более 50% почечной паренхимы. Сохранные канальцы гипертрофированы. Артериолосклероз/гиалиноз. В препарате имеется одна приносящая артериола с мукоидным набуханием интимы. Иммуногистохимическое исследование: в препарате сохранные (несклерозированные) клубочки отсутствуют. IgG, IgA, IgM, C3, C1q, кашпа/лямбда – негативно. Очаговое гранулярное свечение фибриногена на ГБМ. Заключение: диффузный гломерулосклероз. Нефросклероз.

Таким образом, анамнез заболевания, прогрессирующее ухудшение функции почек в сочетании с микроангиопатической гемолитической анемией (повышением ЛДГ, выявлением шизоцитов в периферической крови), эпизодом снижения уровня тромбоцитов более чем на 25% от исходного показателя, отсутствие клинических и иммунологических данных за системные заболевания (системный васкулит, СКВ, инфекции), позволили отвергнуть диагноз БПГН, идиопатического или в рамках системного заболевания и констатировать тромботическую микроангиопатию. Результаты морфологического исследования ткани почки не противоречат этому диагнозу: выраженные склеротические изменения клубочков ишемического характера свойственны хронической ТМА, а мукоидное набухание эндотелия приносящей артериолы даже в отсутствии тромбоза – острой ТМА, причем суженный в результате этого просвет сосуда является причиной ишемического повреждения клубочка. Развитие артериолосклероза/гиалиноза мелких сосудов у подростка без длительной артериальной гипертензии и отложения фибриногена на ГБМ, по-видимому, также можно рассматривать как следствие почечной ТМА.

Нормальный показатель активности металлопротеиназы ADAMTS13 у пациента позволил исключить диагноз тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Таким образом, в результате проведенного обследования был установлен диагноз:

Атипичный гемолитико-уремический синдром: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия с поражением почек (острое повреждение почек с исходом в хроническую болезнь почек 4 ст.), морфологически – диффузный нефросклероз, биопсия почки от 12.11.2015 г. Артериальная гипертензия 2 ст. 1 ст. высокого риска.

После верификации диагноза аГУС начато снижение дозы преднизолона, которое рекомендовано проводить до полной отмены препарата, про-

должна нефропротективная/ антигипертензивная терапия комбинацией минимальных доз иАПФ, терапевтических доз амлодипина и бисопролола. Учитывая сохраняющуюся микроангиопатическую анемию, что подтверждали повышенный уровень ЛДГ и наличие шизоцитоза, в стационаре по месту жительства рекомендовано проведение инфузий свежемороженой плазмы (СЗП) в сочетании с низкомолекулярным гепарином, поскольку высокий уровень Д-димера свидетельствует об активации внутрисосудистого свертывания крови, позволяя предполагать осложнение аГУС ДВС-синдромом. Если рекомендованная терапия, проводимая в течение 2-х недель, окажется неэффективной, о чем будет свидетельствовать прогрессирование почечной недостаточности, нарастание микроангиопатического гемолиза (неуклонное повышение уровня ЛДГ, снижение гемоглобина, не уступающее препаратам эритропоэтина), появление экстраренальных симптомов (поражение ЦНС, сердца, легких), пациенту показано назначение препарата Экулизумаб.

Обсуждение

Представленное наблюдение иллюстрирует трудности диагностики аГУС при так называемой «неполной» ТМА, то есть в отсутствии хотя бы одного признака классической её триады: МАГА, тромбоцитопении, ОПП. У нашего пациента число тромбоцитов постоянно оставалось нормальным (минимальное их количество лишь однократно составляло 178 тыс./мкл), что, без сомнения, способствовало ошибочной оценке других важных симптомов – анемии и нарастающей креатининемии, которые в стационаре по месту жительства однозначно трактовались как проявления БПГН. Между тем, сочетание анемии с эпизодом снижения числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного (178 тыс./мкл против 282 тыс./мкл по данным амбулаторной карты) у подростка с прогрессирующей почечной недостаточностью давало все основания для дифференциальной диагностики между двумя urgentными нефрологическими синдромами: БПГН и ТМА. И если первый из них хорошо известен нефрологам и побуждает их к немедленным действиям, то существование второго до последнего времени практически игнорировалось, что подтверждает пример нашего пациента. Отсутствие осторожности нефрологов в отношении ТМА в данном случае привело к отсроченной верификации диагноза и, как следствие, отсутствию своевременной адекватной терапии.

Анализ течения заболевания, проведенный при поступлении больного в клинику нефрологии Первого МГМУ, позволил практически сразу установить диагноз ТМА в рамках аГУС. Основанием для этого диагноза послужили дебют после вакцинации от гриппа, признаки МАГА, впервые вы-

явленные спустя 2 мес от начала болезни, указание в анамнезе на снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного, имевшее место при поступлении в стационар по месту жительства, прогрессирующее поражение почек в отсутствие клинических и иммунологических признаков системных заболеваний.

Другой особенностью течения болезни у нашего пациента, кроме «неполной» ТМА, является длительный субклинический период с персистированием анемии, минимального мочевого синдрома, неспецифических симптомов (слабость, утомляемость).

Следует отметить, что аГУС в большинстве случаев начинается внезапно. Болезнь, как правило, манифестирует неспецифическими симптомами – общим недомоганием, слабостью, утомляемостью, гриппоподобным синдромом, а поражение почек у большинства больных проявляется острой почечной недостаточностью с наличием олиго/анурии или без нее [7]. Тем не менее, существуют стертые формы течения заболевания, в частности, около 20% пациентов имеют умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек или изолированную протеинурию с начальными признаками почечной недостаточности [13]. Те же особенности отмечены и в отношении гематологических проявлений аГУС. Несмотря на то, что у большинства пациентов отмечаются выраженная микроангиопатическая гемолитическая анемия (гемоглобин менее 100 г/л, шизоциты в мазке периферической крови, высокий уровень ЛДГ и низкий – гаптоглобина, отрицательная реакция Кумбса) в результате механического гемолиза эритроцитов вследствие повреждения при контакте с тромбами, окклюзирующими просвет сосудов микроциркуляторного русла и тромбоцитопения потребления, в ряде случаев болезнь может начинаться с незначительного снижения гемоглобина, персистирующего в течение недель или даже месяцев, при нормальном количестве тромбоцитов [7, 8, 11, 13]. Именно такой характер течения болезни имел место у нашего пациента – небольшая анемия (Hb 110 г/л) и минимальный мочевого синдром отмечались у него в течение 6 лет до развития острого эпизода, однако выраженность этих проявлений, по-видимому, не давала оснований задуматься о серьезности их причины. Таким образом, можно предположить, что ТМА в данном случае имела хроническое малосимптомное течение.

В представленном наблюдении число тромбоцитов постоянно оставалось нормальным, лишь однократно наблюдалось кратковременное уменьшение их количества, не выходящее, однако, за нижнюю границу нормы, в период развития острого эпизода ТМА, который, учитывая отмеченные особенности, целесообразно рассматривать как обострение аГУС. В дальнейшем количество тромбоцитов оставалось стабильно нормальным, не отмечалось

также значительного снижения уровня гемоглобина. Мы полагаем, что для подобного характера течения болезни целесообразно использовать термин «субклиническая ТМА», предложенный нами ранее для характеристики её у пациента, которому диагноз атипичного гемолитико-уремического синдрома был установлен в момент первого острого эпизода, а затем отмечалось лишь медленное, но неуклонное нарастание креатинина крови в отсутствие гематологических проявлений [1]. Эквивалентом этому понятию, с нашей точки зрения, может служить термин «атромбоцитопеническая тромбоцитическая микроангиопатия», который несколько лет назад предложили S.A. De Serres и P. Isenring. Среди 50 пациентов с морфологически подтвержденной ТМА авторы выделали группу из 10 больных, у которых показанием к биопсии почки стали почечная недостаточность неустановленной этиологии при очевидных гистологических признаках ТМА. К ним авторы отнесли преимущественное поражение артериол с интимальной пролиферацией и/или отек эндотелиальных клеток с отложением фибрина в просвете капилляров и артериол, сморщивание или двуконтурность базальных мембран капилляров клубочка, вторичный мезангиолизис. Оказалось, что на момент постановки диагноза процент пациентов, нуждающихся в диализе, среди «атромбоцитопенических» больных был выше, чем среди больных, имеющих низкое число тромбоцитов, а 5-летняя общая и почечная выживаемость была хуже, чем в группе больных с тромбоцитопенией, по-видимому, из-за более поздней диагностики болезни. При этом нозологический диагноз пациентам с ТМА без тромбоцитопении так и не был установлен, хотя ГУС и ТГП, как следует из текста публикации, обсуждались [14].

Истинная распространенность неполной «атромбоцитопенической» формы аГУС в популяции неизвестна. По данным различных исследований этот показатель варьирует от 13 до 44%, что, безусловно, зависит от числа обследованных больных. В исследовании M. Sallee и соавт., проводивших анализ на двух больших когортах пациентов во Франции, установлена достаточно высокая частота неполной формы аГУС (13%, 20 из 150 больных), причем специфических причин для отсутствия тромбоцитопении авторы не обнаружили. Частота выявления мутаций генов альтернативного пути системы комплемента, клиническая картина, ответ на плазмотерапию и почечный прогноз в отсутствие тромбоцитопении были сопоставимы с таковыми при тромбоцитопенической форме аГУС, однако неполный спектр клинических проявлений, по мнению авторов, является неблагоприятным фактором поздней диагностики и начала терапии аГУС, что делает эту форму наиболее коварной [12]. Пример нашего пациента подтверждает их точку зрения.

Причиной отсутствия тромбоцитопении у этой категории пациентов, по-видимому, является очаговый, мозаичный характер микротромбообразования в сосудистом русле почек. При этом распространенность и выраженность внутривисцерального тромботического процесса недостаточна для появления тромбоцитопении потребления. Однако персистенция тромботической микроангиопатии может приводить к постепенному нарастанию ишемии почек, что проявляется синдромом сосудистой нефропатии – неуклонным снижением функции почек, появлением и/или нарастанием выраженности мочевого синдрома и артериальной гипертензии [1].

Не вызывает сомнений, что единственным методом диагностики неполной ТМА служит биопсия почки. Однако ее выполнение не всегда обнаруживает характерные гистологические признаки ТМА. Так, M. Sallee и соавт. указывают на трудности выявления почечной ТМА при атромбоцитопенической форме аГУС, что обусловлено очаговым характером повреждения ткани почки при этой патологии [12]. Другой причиной отсутствия классической морфологической картины ТМА в нефробиоптате при аГУС, с нашей точки зрения, может быть крайне быстрый темп склерозирования почечной ткани в условиях её ишемии, вызванной внутривисцеральным микротромбообразованием. Этот феномен объясняет картину нефросклероза, нередко отмечаемого в биоптатах почек пациентов с аГУС всего лишь через 1,5-2 мес от дебюта заболевания. Наконец, диагноз ТМА не всегда устанавливается морфологом, если в капиллярных петлях клубочков и внегломерулярных сосудах он не находит собственно тромбов, несмотря на наличие признаков хронической ТМА и поражения эндотелия – второго, наряду с тромбозом, важного гистологического симптома острой ТМА. Таким образом, выявленная в биоптате почки нашего пациента картина диффузного гломеруло-склероза и нефросклероза не противоречит диагнозу ТМА, особенно с учетом мукоидного набухания интимы приносящей артериолы и отложения фибриногена на ГБМ, а также небольшого числа клубочков в биоптате почки.

Выраженность нефросклероза у наблюдаемого нами пациента объясняет быстрые темпы прогрессирования почечной недостаточности и развитие необратимого почечного повреждения в относительно короткие сроки, несмотря на скрытое, маломанифестное течение заболевания. С другой стороны, этот морфологический феномен может свидетельствовать и о более длительном течении почечного процесса, который не был распознан своевременно. Такую возможность можно предполагать на основании анализа анамнеза: после перенесенной в возрасте 2-х лет тяжелой острой кишечной инфекции мальчика беспокоили слабость и быстрая утомляемость, отмечались частые рециди-

вы гастроэнтерита, а с возраста 10 лет персистировали анемия и мочевого синдром. Поскольку в течение многих лет функцию почек ни разу не исследовали, нельзя исключить, что к моменту развития острого эпизода ТМА в ноябре 2015 г. она уже была снижена, что и обусловило быстрый исход в диффузный нефросклероз.

Упомянутое выше маломанифестное течение заболевания способствовало тому, что, даже при существующем в течение последних 6 лет поражении почек, сочетающемся с персистирующей анемией, диагноз аГУС установлен лишь на стадии хронической почечной недостаточности преддиализного уровня. А ведь у пациента еще отмечались признаки рецидивирующего гастроэнтерита, который, скорее всего, не связывали ни с анемией, ни с нефропатией. Между тем перенесенная в раннем детстве острая кишечная инфекция, сочетание поражения желудочно-кишечного тракта с появившимся спустя несколько лет мочевым синдромом и анемией могли бы послужить основанием для исключения ТМА при имеющейся у врачей настороженности в отношении этой патологии. Пример нашего пациента указывает на необходимость активного диагностического поиска, направленного на верификацию ТМА в случаях такого сочетания, даже если поражение почек представлено только скудным мочевым синдромом. В подобных случаях необходимо раннее и тщательное обследование пациента, особенно ребенка, мониторинг состояния функции почек, артериального давления, исследование внутривисцерального кровотока методом УЗДГ. Необходимо также уточнение характера анемии с обязательным исключением МАГА (повышение АДГ, пизоцитоз), повторное определение числа тромбоцитов. У пациентов с неотчетливой клинической симптоматикой для более ранней диагностики ТМА очевидна необходимость проведения биопсии почки с иммуногистохимическим и электронно-микроскопическим исследованием, что позволяет выявить признаки острых тромбозов (около 30% случаев), но чаще – сочетание острых и хронических изменений в капиллярах клубочков и внегломерулярных сосудах.

Повторные эпизоды поражения желудочно-кишечного тракта, «гастроэнтериты» в анамнезе у нашего пациента могут косвенно указывать на повторные рецидивы аГУС, так как нарастание тошноты, рвоты, появление диареи в период, когда пациент находился под наблюдением врачей, сопровождалось повышением креатинина сыворотки крови. Сочетание признаков ренальной ТМА с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, в первую очередь, требует исключения типичного ГУС, вызванного STEC-инфекцией – энтерогеморрагической *E.coli* или *S.dysenteriae*. При обследовании нашего больного не выявлено инфекции *S.dysenteriae*, а исследование кала на патогенные штаммы *E.coli* не

проводилось. Однако STEC-ГУС является острым заболеванием, для которого нехарактерно рецидивирующее течение. Рецидивы ТМА у пациента, перенесшего STEC-ГУС, независимо от того, протекают ли они с полным симптомокомплексом или в отсутствие какого-то одного симптома, с диареей или без нее, позволяют ретроспективно трансформировать диагноз в атипичный ГУС. Экстраполируя эти сведения на представленное клиническое наблюдение, можно предположить, что у нашего пациента развитие атипичного ГУС произошло намного раньше последнего острого эпизода ТМА, причем с самого начала болезнь приобрела хроническое субклиническое течение. Отмечено, что у 25-30% пациентов с аГУС, а по данным некоторых авторов, даже у 50% больных, диарея предшествует развитию заболевания, являясь самым частым его триггером [8]. Помимо триггерного влияния, инициирующего развитие ТМА, диарея может быть одним из ее клинических проявлений, отражающим ишемическое поражение органов желудочно-кишечного тракта при данной патологии. У нашего пациента уменьшение тошноты и нормализация стула в период стабилизации почечных проявлений болезни может свидетельствовать в пользу последнего положения.

Известно, что для развития аГУС необходимо взаимодействие генетических аномалий в системе комплемента с факторами внешней среды, которые играют роль дополнительных комплемент-активирующих факторов у предрасположенных лиц. Наиболее частыми триггерами являются инфекции желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей, в том числе вызванная вирусами гриппа [13]. У нашего пациента таким триггером, по-видимому, послужила вакцинация от гриппа, которая индуцировала новый эпизод ТМА, протекающий более активно, чем раньше – с прогрессирующим ухудшением функции почек, развитием нефротического синдрома (НС) и артериальной гипертензии.

Формирование НС является еще одной, относительно редкой, особенностью течения заболевания у нашего пациента, которая появилась только во время последнего острого эпизода ТМА. Именно сочетание НС и прогрессирующей почечной недостаточности привели к ошибочному диагнозу БПГН. В литературе имеются отдельные описания массивной протеинурии, вплоть до развития НС, в дебюте аГУС [2]. Причины развития протеинурии у пациентов с аГУС не до конца определены. Среди возможных механизмов этого симптома обсуждаются комплемент-опосредованное повреждение гломерулярного фильтрационного барьера, подоцитарные нарушения, опосредованные VEGF, а также развитие подоцитарной дисфункции у пациентов с мутацией диацилглицеролкиназы ϵ (DGKE), причем дефект DGKE выявляют только при развитии аГУС у детей первого года жизни, имеющих сочетанные ОПП и НС [9].

Заключение

Таким образом, аГУС характеризуется значительным полиморфизмом клинических симптомов. Данное клиническое наблюдение демонстрирует один из возможных вариантов течения аГУС – неполную атромбоцитопеническую форму, длительно протекающую субклинически, что привело к поздней диагностике заболевания уже на додиализной стадии поражения почек. Это еще раз подтверждает предположение, что скрытая атромбоцитопеническая форма аГУС имеет неблагоприятный прогноз, так как, оставаясь длительно нераспознанной, ведет к неуклонному прогрессированию нефросклероза и необратимой утрате функции почек. Кроме того, отсутствие полного спектра гематологических проявлений в сочетании с прогрессирующей почечной недостаточностью в клинической практике часто ведет к ошибочной диагностике БПГН и необоснованному назначению иммуносупрессивной терапии. В таких случаях, особенно у молодых пациентов, следует помнить о включении в круг диагностического поиска синдрома тромботической микроангиопатии с обязательным исследованием всех лабораторных маркеров этой патологии. Проведение биопсии почки подобным больным абсолютно необходимо, так как от своевременного установленного диагноза и безотлагательно начатого лечения зависит не только почечный, но и общий прогноз пациента.

Н.А. Козловская является экспертом компании «Алексион Фарма».

Другие соавторы статьи заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

1. 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. (Kozlovskaya N.L., Demyanova K.A., Kuznetsov D.V. et al. Atypical haemolytic uremic syndrome with “subclinical” thrombotic microangiopathy: a single case or regularity? *Nephrology and Dialysis*. 2014. 16(2): 280-287. Transl. from Russian).
2. Akhtar R., Triolo D. A case report of atypical hemolytic uremic syndrome presenting with massive proteinuria. *Am J Med Case Report*. 2015. 3(9): 278-281.
3. Ariceta G., Besbas N., Johnson S. et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009. 24: 687-696.
4. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G. et al. An update for atypical haemolytic uremic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2013. 33: 27-45.
5. Fremeaux-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: 554–562.

6. Kaplan B.S., Meyers K.E., Schulman S.L. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 1998. 9(6): 1126-1133.

7. Nester C.M., Thomas C.P. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012. 2012(1): 617-25.

8. 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. 5(10): 1844-59.

9. Noris M., Mele C., Remuzzi G. Podocyte dysfunction in atypical haemolytic uremic syndrome. Nat Rev Nephrol. 2015. 11(4): 245-52.

10. Noris M., Remuzzi G. Atypical haemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009. 361: 1676-1687.

11. Ruggenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidney Int. 2001. 60: 831-846.

12. Sallee M., Ismail K., Fakhouri F. et al. Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. BMC Nephrology. 2013. 14(3): 1471-2369.

13. Sellier-Leclerc A.L., Fremeaux-Bacchi V., Dragon-Durey M.A. et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2007. 18 (8): 2392-2400.

14. De Serres S.A., Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. Nephrol Dial Transplant. 2009. 24: 1048-1050.

Дата получения статьи: 01.03.2016

Дата принятия к печати: 18.05.2016