

## Неполная тромботическая микроангиопатия как вариант течения атипичного гемолитико-уремического синдрома

Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ, Н.В. ЧЕБОТАРЕВА, А.Д. НИКОГОСОВА, К. А. ДЕМЬЯНОВА, В.А. ВАРШАВСКИЙ, С.В. РОШУПКИНА

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Представленное наблюдение иллюстрирует трудности диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома (АГУС) при «неполной» форме тромботической микроангиопатии (ТМА) — в отсутствие тромбоцитопении, одного из признаков классической триады АГУС, что привело к отсроченной верификации диагноза и прогрессирующему поражению почек. Обсуждается необходимость проведения биопсии почки и включения в круг диагностического поиска АГУС как при наличии полного набора симптомов этого заболевания, так и в отсутствие одного из них.

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

### Incomplete thrombotic microangiopathy as a variant of hemolytic-uremic syndrome

N.L. KOZLOVSKAYA, N.V. CHEBOTAREVA, A.D. NIKOGOSOVA, K.A. DEMYANOVA, V.A. VARSHAVSKY, S.V. ROSHCHUPKINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The described case illustrates difficulties in diagnosing atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) in incomplete thrombotic microangiopathy (TMA) in the absence of thrombocytopenia, one of the signs of the classic triad of aHUS, which has resulted in the delayed verification of its diagnosis and in progressive kidney injury. The paper discusses the need to carry out kidney biopsy and to include sHUS in both the presence of a complete set of symptoms of this disease and in the absence of one of them into a range of diagnostic search.

*Keywords:* atypical hemolytic-uremic syndrome, incomplete thrombotic microangiopathy, progressive renal failure.

АГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром  
ТМА — тромботическая микроангиопатия  
МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия  
ОПП — острое повреждение почек  
СКр — креатинин сыворотки крови  
Hb — гемоглобин

НС — нефротический синдром  
АД — артериальное давление  
АГ — артериальная гипертензия  
ТПП — тромбоцитопеническая пурпура  
БПГН — быстро прогрессирующий гломерулонефрит  
ГБМ — гломерулярная базальная мембрана

Атипичный гемолитико-уремический синдром (АГУС) — опосредованная комплементом тромботическая микроангиопатия (ТМА), характеризующаяся классической триадой симптомов — микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и острым повреждением почек (ОПП) [1], поскольку именно они являются основной мишенью микро-тромбообразования. В основе АГУС лежит неконтролируемая активация 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, или выработки аутоантител к фактору Н — основному регуляторному белку альтернативного пути [2]. На микроскопическом уровне при ТМА отмечаются отек эндотелиальных клеток с их отслойкой от базальной мембраны, пролиферация клеток интимы, расширение субэндотелиального пространства с отложением в нем фибрина и образованием тромбов, что приводит к окклюзии просвета сосудов, вызывая развитие ишемии органов и тканей [3].

АГУС относят к редким (орфанным) заболеваниям ввиду того что распространенность его составляет 2–7 случаев на 1 млн населения (детей и взрослых) [4]. Заболевание может развиваться в любом возрасте, однако чаще встречается у детей и молодых взрослых [5]. АГУС нередко манифестирует неспецифическими

симптомами: общей слабостью, тошнотой, рвотой, снижением аппетита. У большинства пациентов заболевание дебютирует ОПП с быстрым развитием терминальной стадии почечной недостаточности уже в исходе первого эпизода острой ТМА. У 20% больных наблюдаются экстрауремические повреждения: головного мозга, сердца, легких, в 5% случаев развивается полиорганная недостаточность вследствие генерализованной ТМА [5]. Однако не меньшую опасность представляет скрытое, субклиническое течение болезни с персистенцией на протяжении недель или месяцев слабовыраженной анемии, транзиторной тромбоцитопении при сохранной функции почек [6]. 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 повреждения почек и неблагоприятного прогноза.

Приводим клиническое наблюдение, которое иллюстрирует особенности субклинического течения АГУС и неблагоприятные последствия такой формы заболевания.

Пациент Б., 16 лет. С 2009 г. отмечались анемия (гемоглобин — Hb 110 г/л), увеличение СОЭ (25–34 мм/ч), протеинурия 0,2–0,7 г/л и микрогематурия. В сентябре 2015 г. проведена вакцина-

ция от гриппа, после которой стали беспокоить головные боли, тошнота, рвота. Артериальное давление (АД) не измерял. При амбулаторном обследовании выявлена протеинурия 5 г/л, эритроцитурия 178 кл/мкл (норма до 1 кл/мкл<sup>3</sup>), общий белок 59 г/л, креатинин сыворотки крови (СКр) 179 мкмоль/л, уровень Hb составлял 123 г/л, тромбоциты 282 тыс. в 1 мкл. В связи с этим в конце сентября 2015 г. госпитализирован в стационар по месту жительства. Отмечены появление анемии (Hb 108—103 г/л), число тромбоцитов 178 тыс., нарастание СКр до 316 мкмоль/л, признаки умеренного нефротического синдрома — HС (суточная протеинурия до 3,88 г/сут, общий белок 47 г/л, альбумин 29 г/л). Впервые зарегистрировано повышение АД до 160/100 мм рт.ст. В течение 4 сут после поступления документировано нарастание СКр до 432 мкмоль/л. Маркеры гепатитов, ВИЧ, системной красной волчанки и ANCA отрицательные. С учетом высокого темпа нарастания СКр диагностирован быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН), назначен преднизолон внутрь (40 мг/сут) и внутривенно в виде «пульсов» (суммарно введено 5000 мг). Однако самочувствие пациента ухудшалось, отмечено усиление тошноты, рвоты, появление жидкого стула, повышение температуры тела до 37,2 °С. В связи с прогрессирующим заболеванием направлен в Клинику им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для уточнения диагноза и выбора тактики лечения. При поступлении Hb 91—102 г/л, шизоциты в мазке периферической крови, число тромбоцитов 300—236 тыс. в 1 мкл, повышение активности лактатдегидрогеназы до 803 ед/л. Отмечалась артериальная гипертензия (АГ), сохранялся HС прежней выраженности, СКр 327 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 27 мл/мин в пробе Реберга. Предположен ГУС, в связи с чем для уточнения характера поражения почек выполнена биопсия и определена активность ADAMTS-13 в плазме крови, составившая 85% от уровня в контрольной плазме (референсные значения 93—113%), D-димер 2,18 мкг/мл (норма менее 0,5 мкг/мл).

Гистологическое исследование почечного биоптата выявило склерозированные по ишемическому типу клубочки, диффузно-очаговый склероз интерстициальной ткани и атрофию канальцев, занимающие более 50% площади паренхимы, артериолосклероз/гиалиноз. В единственной обнаруженной в биоптате приносящей артериоле отмечено мукоидное набухание интимы. Иммуногистохимическое исследование выявило лишь очаговое гранулярное свечение фибриногена на гломерулярной базальной мембране (ГБМ). Полученные результаты свидетельствовали о диффузном гломерулосклерозе и нефросклерозе.

Анализ течения заболевания позволил практически сразу установить диагноз АГУС, основанием для которого послужили дебют после вакцинации от гриппа, признаки МАГА, указание в анамнезе на снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного, прогрессирующее поражение почек в отсутствие системных заболеваний. Результаты морфологического исследования ткани почки не противоречили этому диагнозу: выраженные склеротические изменения клубочков ишемического характера, мукоидное набухание эндотелия приносящей артериолы, признаки артериолосклероза/гиалиноза мелких сосудов у подростка без длительной АГ и отложение фибриногена на ГБМ можно рассматривать как следствие почечной ТМА.

Таким образом, особенностью течения АГУС у данного пациента является длительный субклинический период болезни с

персистированием небольшой анемии, минимального мочевого синдрома, неспецифических симптомов (слабость, утомляемость), что не давало оснований задуматься о серьезности их причины и привело к поздней диагностике заболевания. Другим фактором, способствующим отсроченной верификации диагноза, послужила «неполная» форма ТМА без тромбоцитопении. Количество тромбоцитов оставалось нормальным на всем протяжении болезни, лишь однократно снизившись более чем на 25% от исходного в период развития острого эпизода ТМА, но и тогда превышало нижнюю границу нормы. Поскольку тромбоцитопения является одним из ключевых симптомов классической триады любой ТМА наряду с МАГА и ОПП, ее отсутствие не только затрудняет диагностику, но, очевидно, может существенно ухудшить прогноз пациента с АГУС в связи с несвоевременным началом патогенетической терапии или ее отсутствием, как это и произошло в представленном наблюдении. Между тем нормальное число тромбоцитов — нередкая ситуация при первичных ТМА. Хотя истинная распространенность неполной «атромбоцитопенической» ТМА в популяции больных с этим синдромом неизвестна, по данным различных исследований, ее частота варьирует от 13 до 44%. Так, в раннем ретроспективном анализе особенностей ТМА, включавшем 111 взрослых пациентов с тромбоцитопенической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) и ГУС разной этиологии, у 40% больных количество тромбоцитов было нормальным [7]. Тромбоцитопения отсутствовала у 15% пациентов из педиатрической когорты больных АГУС, имевших документированные мутации в генах регуляторных белков комплемента [5]. У 19% пациенток с акушерским АГУС в момент манифестации заболевания число тромбоцитов превышало 150 тыс. в 1 мкл [8]. В смешанной когорте больных с морфологически верифицированной ТМА число тромбоцитов оказалось нормальным в 44% случаев [9]. В исследовании M. Sallee и соавт. [10], проводивших анализ на 2 больших когортах пациентов АГУС во Франции, установлена высокая частота неполной формы болезни (у 20 (13%) 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 [10]. Пример нашего пациента подтверждает их точку зрения.

Мы полагаем, что для наименования описанного варианта течения АГУС, при котором с самого начала заболевания отсутствует тромбоцитопения, целесообразно также использовать термин «субклиническая ТМА», предложенный нами ранее для характеристики ее у пациента, которому диагноз АГУС был установлен в момент первого острого эпизода, а затем отмечалось лишь медленное, но неуклонное нарастание уровня креатинина в крови в отсутствие гематологических проявлений [11].

Эквивалентом этому понятию, с нашей точки зрения, может служить термин «атромбоцитопеническая тромбоцитопеническая микроангиопатия», который несколько лет назад предложили S. De Serres и P. Isenring [9]. Среди 50 пациентов с морфологически подтвержденной ТМА при АГУС авторы выделили группу из 10 больных, у которых показанием к биопсии почки стала почечная недостаточность неустановленной этиологии при очевидных гистологических признаках ТМА. К ним авторы отнесли преимущественное поражение артериол с пролиферацией интимы 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 число пациентов, нуждающихся в диализе, среди «атромбоцитопениче-

#### Сведения об авторах:

*Козловская Наталья Львовна* — д.м.н., проф. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования

*Чеботарева Наталья Викторовна* — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательский отд. нефрологии Научно-исследовательского центра *Никогосова Анна Дмитриевна* — ординатор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней

*Демьянова Ксения Андреевна* — асп. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования

*Варишавский Владимир Анатольевич* — проф. каф. патологической анатомии

*Рошупкина Светлана Васильевна* — зав. отд.-нием нефрологии клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней

#### Контактная информация:

*Чеботарева Наталья Викторовна* — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательский отд. нефрологии Научно-исследовательского центра; e-mail: natasha\_tcheb@mail.ru

ских» больных было выше, чем среди больных с низким числом тромбоцитов, а 5-летняя общая и почечная выживаемость были ниже, чем в группе больных с тромбоцитопенией, по-видимому, из-за более поздней диагностики болезни [9]. Мы полагаем, что причиной отсутствия тромбоцитопении у пациентов этой категории является очаговый, мозаичный характер микротромбообразования в сосудистом русле почек. При этом распространенность и выраженность внутривисцерального тромботического процесса недостаточна для появления тромбоцитопении потребления. Однако персистенция ТМА в микроциркуляторном русле почек может приводить к постепенному нарастанию их ишемии, что проявляется синдромом сосудистой нефропатии — неуклонным снижением функции почек, появлением и/или нарастанием выраженности АГ и протеинурии вплоть до формирования ХС.

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует неполную атромбоцитопеническую форму ТМА как один из возможных клинических фенотипов АГУС. При этом субклиническое течение заболевания в отсутствие тромбоцитопении не означает отсутствия его активности, что подтверждается быстрым формированием почечной недостаточности вследствие нараста-

ющего нефросклероза в условиях персистирующей ишемии почек. Скрытая, атромбоцитопеническая форма АГУС является неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку диагноз в подобных случаях нередко устанавливают уже на додиализной стадии поражения почек. В то же время отсутствие полного спектра гематологических проявлений АГУС 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 ТМА с обязательным исследованием всех лабораторных маркеров МАГА. Проведение биопсии почки больным с установленным микроангиопатическим гемолизом, но без тромбоцитопении, абсолютно необходимо, поскольку служит единственным методом диагностики ТМА, а от своевременно установленного диагноза и безотлагательно начатого лечения зависит не только почечный, но и общий прогноз пациента.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001;60:831-846.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical haemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361:1676-1687.  
doi:10.1056/NEJMra0902814
- Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(6):1126-1133.  
doi:10.5582/ir.2014.01001.
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:687-696.  
doi:10.1007/s00467-008-0964-1.
- Sellier-Leclerc AL, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, Boudailliez B, Bouissou F, Deschenes G, Gie S, Tsimaratos M, Fischbach M, Morin D, Nivet H., Alberti C, Loirat C. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2392-2400.  
doi:10.1681/ASN.2006080811.
- Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S. 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.  
doi:10.2215/CJN.04760512.
- Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor — cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood.* 2001;98(6):1765-1772.  
doi:10.1182/blood.V98.6.1765.
- Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:859-867.  
doi:10.1681/ASN.2009070706.
- De Serres SA, Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1048-1050.  
doi:10.1093/ndt/gfn687.
- Sallee M, Ismail K, Fakhouri F, Vacher-Coponat H, Moussi-Frances J, Fremaux-Bacchi V, Burtay S. Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. *BMC Nephrology.* 2013;14(3):1471-2369.  
doi:10.1186/1471-2369-14-3.
- Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Кузнецов Д.В., Кучиева А.М., Боброва Л.А., Столяревич Е.С. «Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ.* 2014;16(2):280-287.

Поступила 25.02.2016