

«Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность?

Н.Л. Козловская¹, К.А. Демьянова¹, Д.В. Кузнецов¹, А.М. Кучиева¹,
Л.А. Боброва¹, Е.С. Столяревич²

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

² ФГОУ Московский Государственный Медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

Atypical haemolytic uremic syndrome with “subclinical” thrombotic microangiopathy: a single case or regularity?

N.L. Kozlovskaya¹, K.A. Demyanova¹, D.V. Kuznetsov¹, A.M. Kuchieva¹,
L.A. Bobrova¹, E.S. Stolyarevich²

¹ First Moscow State Sechenov Medical University, Moscow

² Moscow State A.I. Evdokimov University of Medicine and Dentistry

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), экулизумаб, хроническая почечная недостаточность

Представлен случай хронического течения атипичного гемолитико-уремического синдрома после купирования острой тромботической микроангиопатии: медленно прогрессирующая почечная недостаточность, резистентная к терапии артериальная гипертензия в отсутствие гематологических признаков заболевания на протяжении 9 лет. Инициальный курс экулизумаба позволил стабилизировать артериальное давление на нормальных цифрах и улучшить функцию почек. На основе клинического наблюдения предложен термин «субклиническая тромботическая микроангиопатия» для обозначения данного варианта течения атипичного гемолитико-уремического синдрома. Обсуждается возможность субклинического тромботической микроангиопатии при аГУС как следствие очаговых микротромбозов в сосудистом русле почек, предлагается подход к диагностике и обосновывается назначение экулизумаба таким больным.

We report a case of atypical haemolytic uremic syndrome with chronic course: slow progression of chronic renal failure, resistant arterial hypertension and stable hematologic parameters during 9 years after the first manifestation. After the initiation of eculizumab therapy hypertension resolved and renal function partially improved. A new term «subclinical thrombotic microangiopathy» is suggested for the definition of this variant of aHUS. The possibility of subclinical course of thrombotic microangiopathy due to thrombotic occlusion of renal microcirculation in aHUS as well as diagnostic methods and treatment options are discussed.

Keywords: thrombotic microangiopathy, atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS), eculizumab, chronic renal failure

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – системное заболевание, обусловленное неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента вследствие генетического дефекта (мутации генов, кодирующих синтез белков-регуляторов системы комплемента) или, реже, аутоиммунной патологии (выработка аутоантител к фактору H – основному регуляторному протеину альтернативного

Адрес для переписки: Козловская Наталья Львовна – д.м.н., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Москва, ул. Россолимо, д. 11, строение 4.
Телефон: 8-499-248-53-11 e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

пути) [4, 12]. Результатом этого является нарушение защиты сосудистого эндотелия от атаки комплемента, приводящее к повреждению эндотелиальных клеток, которое, в свою очередь, индуцирует активацию тромбоцитов с последующим тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла различных органов. Таким образом, по современным представлениям, аГУС – это комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА), характеризующаяся классической триадой симптомов – микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и острым почечным повреждением, поскольку именно почки служат основной (однако не единственной) мишенью микроангиопатического тромбоза [14].

Атипичный ГУС – заболевание, отличающееся неблагоприятным общим и почечным прогнозом: до недавнего времени 48% детей и 67% взрослых больных аГУС умирали или достигали терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) в течение 5 лет с момента острого эпизода даже несмотря на лечение свежзамороженной плазмой, причем от 33 до 40% пациентов приходили к такому исходу уже во время первого эпизода аГУС [7, 13]. На протяжении более чем 3 десятилетий «золотым стандартом» в лечении аГУС оставалось применение свежзамороженной плазмы (СЗП) в режимах инфузий или, предпочтительнее, плазмообмена, что давало возможность восполнить дефицит регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента, а также удалить мутантные компоненты комплемента и анти-СФН-антитела, поддерживающие процессы микроангиопатического тромбообразования [2, 15]. Однако эффективность плазмотерапии не превышает 50%: прекращение лечения приводит к рецидивам аГУС, целый ряд больных демонстрирует плазморезистентность или плазмозависимость, введение больших объемов СЗП, особенно у детей, сопряжено с развитием многочисленных тяжелых осложнений, ограничивающих ее дальнейшее применение [4, 10]. С 2009 г. новым подходом к лечению аГУС стало использование экулизумаба, который сегодня является единственным препаратом группы комплемент-ингибирующих антител и, следовательно, может рассматриваться как средство «первой линии» в терапии аГУС.

Экулизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, направленные против С5 компонента комплемента. Связываясь с ним, препарат блокирует расщепление последнего С5-конвертазой, ингибируя образование анафилотоксина С5а и терминального комплекса комплемента – комплекса мембранной атаки (МАК) С5b-С9, что приводит к блокаде провоспалительного, протромботического и литического действия комплемента [8, 17]. Проведенные к настоящему времени исследования, хотя и выполненные на от-

носительно небольшом контингенте пациентов, продемонстрировали высокую эффективность препарата у больных аГУС. Независимо от того, назначался ли экулизумаб взрослым или детям, пациентам с прогрессирующей ТМА и тяжелым острым повреждением почек (ОПП), требующим диализной терапии, или с более длительным течением заболевания, приведшим к очевидным признакам ХПН в результате резистентности к терапии СЗП, а также пациентам с плазмозависимостью, в подавляющем большинстве случаев (80-93%) лечение приводило к достижению гематологической ремиссии и улучшению функции почек (вплоть до исчезновения потребности в диализе) с ее полной нормализацией у некоторых больных [6, 9, 17]. При этом число пациентов, у которых произошло восстановление функции почек, возрастало по мере увеличения продолжительности лечения экулизумабом, что дает основания продолжать терапию даже в случаях неудовлетворительного ответа на инициальный месячный курс лечения [3]. Оказалось также, что экулизумаб эффективно купирует рецидивы аГУС в трансплантате и предотвращает рецидивирование болезни в пересаженной почке, если начать лечение ещё до выполнения трансплантации, что позволяет кардинально изменить прогноз таких больных [16]. Таким образом, имеющиеся данные дают основания рассматривать экулизумаб как препарат первой линии для лечения педиатрических пациентов с аГУС и взрослых больных с рецидивом болезни, а также плазморезистентных или плазмозависимых [4, 17].

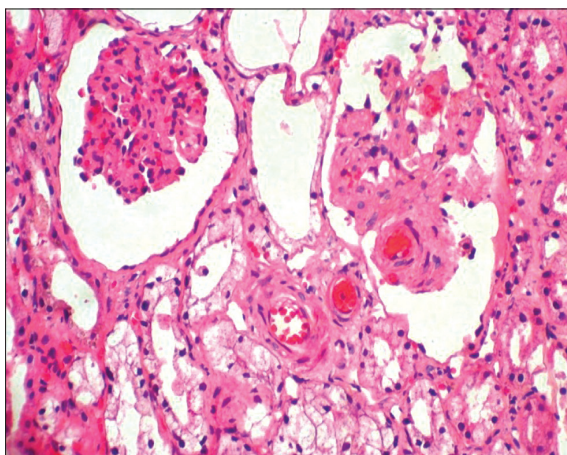
Однако в связи с относительно недолгим (с 2009 г.) использованием препарата в терапии аГУС, остаются нерешенными вопросы о целесообразности его назначения больным с медленно прогрессирующей хронической почечной недостаточностью в исходе первого эпизода болезни или ее рецидива/рецидивов. С ними тесно связан вопрос о возможности хронического субклинического течения аГУС, которое проявляется лишь медленно, но неуклонно, нарастающими признаками нарушения функции почек и тяжелой артериальной гипертензией в отсутствие микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении. Приводимое клиническое наблюдение иллюстрирует возможность именно такого течения аГУС и успешного назначения экулизумаба в данном случае.

Пациент 19 лет. Заболел остро в возрасте 9 лет (2004 г.): внезапно без видимых причин появились тошнота, рвота, боли в животе, желтушность кожных покровов с петехиальными высыпаниями, лихорадка (39-40°C). Был госпитализирован в отделение реанимации районной больницы с предварительным диагнозом «острый гастроэнтероколит». При обследовании выявлены анемия (Hb – 84 г/л), тромбоцитопения (120 тыс. в 1 мкл), протеинурия до 4 г/л, признаки острой почечной недостаточности (ОПН): креатининемия – 466 мкмоль/л, гипер-

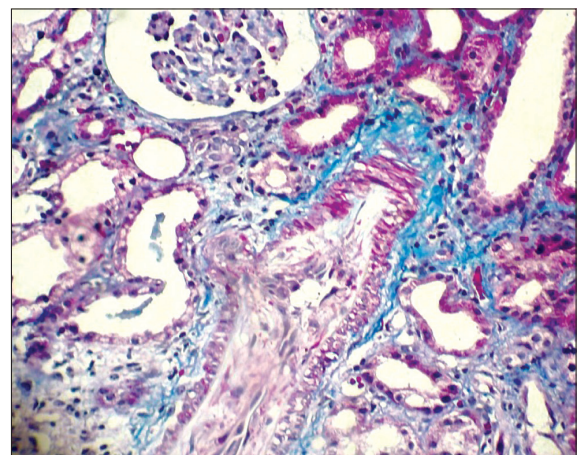
калиемия – 7,31 мэкв/л. Диагностирован ГУС. Проводимая инфузионная (растворы глюкозы, гемодез) и антибактериальная терапия сопровождалась быстрой положительной динамикой (кушированы клинические проявления болезни, нормализовалось число тромбоцитов, наметилась четкая тенденция к снижению уровня креатинина и повышению гемоглобина), что позволило выписать ребенка под амбулаторное наблюдение. К началу 2005 г. отмечены нормализация уровня Hb (128 г/л) и креатинина крови (105-74 мкмоль/л), протеинурия снизилась до 1,5 г/л, изменений мочевого осадка не было. В 2005 г. перенес эпизод инфекции мочевыводящих путей, не приведший к ухудшению функции почек и гематологическим нарушениям и эффективно леченный амоксициклавом. В декабре 2006 г. после перенесенной ОРВИ, осложнившейся фолликулярной ангиной, у пациента уменьшился диурез (не более 500 мл/сут), появились отеки нижних конечностей, рвота, желтушность кожных покровов с петехиальной сыпью, дважды развивались судорожные припадки, сопровождавшиеся потерей сознания (по данным МРТ от января 2007 г. – без органической патологии). Тогда же впервые зарегистрировано повышение АД до 180/100 мм рт.ст. При госпитализации в нефрологическое отделение детской ГКБ №1 г. Нальчик вновь выявлены снижение Hb (92-100 г/л), тромбоцитопения (45-74 тыс. в 1 мкл), гиперкреатининемия (227-204 мкмоль/л), гиперкалиемия (5,7-5,4 мэкв/л). Установлен диагноз атипичного ГУС рецидивирующего течения. Проводилось лечение инфузиями СЗП, альбумина, преднизолоном (несколько раз внутривенно в дозе 90 мг), антибиотиками. В связи с отсутствием эффекта в феврале 2007 г. пациент был переведен в детскую ГКБ Святого Владимира г. Москвы. При обследовании обращали на себя внимание сохраняющаяся тяжелая артериальная гипертензия (АД –

180/100 мм рт.ст.), выраженный отечный синдром (отеки нижних конечностей, мошонки, асцит). Отмечены дальнейшее снижение уровня Hb (88 г/л) при нормальном числе тромбоцитов, гиперкреатининемия (198 мкмоль/л), снижение СКФ (28 мл/мин в пробе Реберга). Мочевой синдром был представлен изолированной протеинурией (0,85 г/сут). Назначены диуретики, антигипертензивная терапия (козаар, коринфар, энап), преднизолон в дозе 60 мг/сут. После стабилизации АД на цифрах 140/90 мм рт.ст. и уменьшения отеков с целью уточнения диагноза проведена биопсия почки. Из 19 клубочков нефробиоптата 2 оказались полностью склерозированными, еще в 6 отмечена ишемия капиллярных петель (рис. 1). Оставшиеся клубочки увеличены в размерах, капиллярные петли почти полностью закрыты отечным эндотелием, в субэндотелиальной области – фрагменты эритроцитов, имеются единичные двухконтурные петли. 3 клубочка с фибриновыми тромбами. В канальцах обнаружены выраженные дегенеративные изменения, в интерстиции – диффузно-очаговый тубуло-интерстициальный склероз с атрофией канальцев и диффузно-очаговой инфильтрацией мононуклеарами. Много интерстициальных “пенистых” клеток. Практически во всех артериолах и артериях мелкого калибра отмечается расширение субэндотелия с интимальной пролиферацией, в значительной мере суживающей просвет сосудов. В 4 артериолах, включая 2 афферентные, – интралюминальный тромбоз. При иммунофлюоресцентном исследовании не выявлено депозитов иммуноглобулинов классов IgG, IgA и IgM. Обнаружены отложения фибрина в стенке сосудов и интерстиции (+++). Заключение: тромботическая микроангиопатия (рис. 1).

Таким образом, не вызывающая сомнений гистологическая картина ТМА позволила утвердиться в диагнозе атипичного ГУС. В связи с этим дозу



а) Окраска Г-Э × 100



б) Окраска трихромом по Массону × 100

Рис. 1. Тромботическая микроангиопатия: Ишемия капиллярных петель клубочка.

Просвет капиллярных петель отсутствует за счет набухания эндотелиальных клеток и интралюминального тромбоза. Тромбоз приносящей артериолы. Расширение субэндотелиального пространства в артерии малого калибра

преднизолона достаточно быстро снизили до полной отмены, к лечению добавили курантил. Постепенно состояние пациента улучшилось, отеки исчезли, АД нормализовалось, отмечено нарастание уровня Hb до 139 г/л, число тромбоцитов было стабильно нормальным (270 тыс. в 1 мкл), СКФ увеличилась до 78 мл/мин, хотя уровень креатинина крови снизился незначительно (до 150 мкмоль/л), значения протеинурии не превышали 0,1-0,3 г/л. В удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное лечение по месту жительства. В дальнейшем продолжал наблюдаться в детской ГКБ Св. Владимира. В течение 2007-2011 гг. состояние пациента оставалось стабильным: сохранялась умеренная артериальная гипертензия (АД не ниже 140/90 мм рт.ст. несмотря на продолжающуюся антигипертензивную терапию эналаприлом), уровень креатинина составлял 130-140 мкмоль/л, гематологические параметры были нормальными, протеинурия не более 0,3 г/л. В 2011-2012 гг. при отсутствии анемии и тромбоцитопении стали постепенно нарастать АД, протеинурия (1,86-2,7 г/л), креатининемия (170-240 мкмоль/л), отмечено снижение расчетной СКФ до 56 мл/мин. В связи с этим в октябре 2012 г. был впервые госпитализирован в клинику нефрологии им. Е.М. Тареева 1 МГМУ им. И.М. Сеченова. При обследовании Hb-122 г/л, тромбоциты – 223 тыс. в 1 мкл, суточная протеинурия 1,9 г/сут, креатинин – 3,7-3,4 мг/дл (0,5-1,2), мочевая кислота – 488-557 мкмоль/л (145-415), ЛДГ – 418-325 ЕД/л (240-480), СКФ – 58-36мл/мин (проба Реберга). Констатирована ХПН в исходе рецидивирующих эпизодов острой ТМА, составляющей морфологическую основу атипичного ГУС. Характер течения заболевания после рецидива в 2007 г. позволял предполагать прогрессирование почечной недостаточности в отсутствие клинико-лабораторных признаков острой ТМА. Для выявления дополнительных факторов риска прогрессирования нефропатии выполнено генетическое исследование полиморфизмов генов гемостаза, выявившее гетерозиготные мутации в генах XII и XIII факторов свертывания крови, β -цепи фибриногена, а также одного из ферментов фолатного цикла – метионинсинтазы. Учитывая выявленные изменения, к назначенной антигипертензивной терапии моноприлом и нормодипином были добавлены антиагреганты: аспирин и кардиомагнил. В стабильном состоянии был выписан под амбулаторное наблюдение по месту жительства.

В ноябре 2012 г., менее чем через месяц после выписки из клиники у пациента, несмотря на постоянный прием рекомендованных препаратов, отмечено внезапное повышение АД до 170/100 мм рт. ст. Одновременно появились нарушение речи, расстройство мимики, слабость и онемение левых конечностей. Был госпитализирован в неврологическое отделение ГУЗ РКБ г. Нальчик, где при МСКТ выявлены

признаки латерального геморрагического инсульта в правой гемисфере большого мозга. При МРТ – признаки внутримозговой гематомы в базальных ядрах справа. Ухудшения функции почек, снижения числа тромбоцитов и нарастания анемии в это время не отмечено. Проведена специфическая сосудистая терапия, выписан с улучшением без остаточных явлений нарушений мозгового кровообращения.

В июне 2013 г. состояние стабильное, сохраняется артериальная гипертензия, в анализах: Hb – 119 г/л, протеинурия 0,21 г/л, креатинин 325 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы. При КТ головного мозга – картина гиподенсного участка в области базальных ядер справа (постинфарктная киста). Учитывая прогрессирующее течение аГУС с крайне высоким риском развития необратимого поражения жизненно важных органов и угрожающих жизни осложнений, пациенту рекомендовано назначение препарата Экулизумаб. В плане подготовки к лечению для профилактики менингококковой инфекции вакцинирован вакциной «Менцевак». В сентябре 2013г. повторно госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева 1 МГМУ им. И.М. Сеченова для проведения инициального курса терапии.

При поступлении: пациент астеничен, заторможен, сонлив. Кожные покровы бледные. Отеков нет. В лёгких дыхание везикулярное. Хрипы не выслушиваются. Левая граница сердца смещена до среднеключичной линии, при аускультации выслушивается систолический шум. Тоны сердца ритмичны, ЧСС 78 в мин., АД до 150/100 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Никтурия. В общем анализе крови: Hb 106 г/л, тромбоциты 233 тыс. в 1 мкл, лейкоциты 6000 в 1 мкл, СОЭ 10 мм/час. В анализе мочи: относительная плотность 1005, белок 0,6 г/л, других изменений нет. Суточная протеинурия 1,7 г. В биохимическом анализе крови: общий белок 71 г/л, альбумин 45 г/л, креатинин 4,5 мг/дл, азот мочевины 18,1 ммоль/л, мочевая кислота 636 мкмоль/л, общий билирубин 5,7 мкмоль/л, АСТ 10 ед/л, АЛТ 5 ед/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, Na 143 мэкв/л, K 5,0 мэкв/л, кальций 2,61 ммоль/л, ионизированный кальций 1,38 ммоль/л (0,9-1,3), неорганический фосфор 1,7 ммоль/л (0,87-1,45), ЛДГ 316 ЕД/л (240-480), гаптоглобин 2,4 пмоль/л (1,26-7,58), железо 19,9 мкмоль/л (9-31), трансферрин 2,4 г/л (2,15-3,8), % насыщения железом 19,9 (20-55), холестерин 4,77 ммоль/л. Парат-гормон 20,40 пмоль/л (1,26-7,58). Проба Реберга: СКФ – 40 мл/мин. Коагулограмма: АЧТВ 1,22 (0,75-1,25), ПИ 91 (86-110), фибриноген 3,17г/л (1,8-4,0), Д-димер 0,19 мг/дл (0-0,55), РФКМ 4,0г/л (0-5,5). Иммунология: РФ – отр, СРБ – отр., Антистрептолизин-О – 0 МЕ/мл (0-125); Комплемент – 31,4 гем.ед (20-40), IgE – 10,3 МЕ/мл (0-100), IgA 0,75 г/л (0,7-4,0), IgM 0,58 г/л (0,4-2,3), IgG 8,77 г/л (7-16).

УЗИ брюшной полости и почек: Печень увеличена, левая доля 63x59 мм, правая доля 141x109 мм,

хвостатая доля 33x23 мм, контуры ровные, эхоструктура ее однородная, диффузно изменена. Сосудистый рисунок печени не изменен. Основной ствол воротной вены 9 мм, направление кровотока правильное. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. **Желчный пузырь** не увеличен. Поперечник 26 мм, стенки 2 мм, в просвете камни не определяется. Гепатико-холедох не расширен. **Поджелудочная железа** не увеличена, контуры ровные, эхоструктура однородная, значительно гиперэхогенна. Главный панкреатический проток не расширен. **Селезенка** не увеличена, размерами 97x52 мм, структура однородная. Селезеночная вена диаметром 5 мм. **Почки** обычно расположены. Контуры достаточно ровные, нормальных размеров: левая 95x45x38мм, толщина паренхимы 13-15 мм, правая 96x48x40 мм, толщина паренхимы 13-14 мм. Кортико-медуллярная дифференциация сохранена. Эхогенность паренхимы обеих почек повышена. ЧЛС расширена. Слева лоханка 11x21 мм, справа 12x21 мм. Подвижность почек при дыхании обычная. В положении стоя смещение почек книзу не определяются. В режиме ЦДК почечный кровоток не изменен, прослеживается до периферических отделов. Область надпочечников не изменена. **Заключение:** незначительные диффузные изменения поджелудочной железы, диффузные изменения почек, признаки двусторонней пиелоктазии.

Эхо-КГ: Камеры сердца: Полость левого желудочка Дд – 4,3 см (N 5,5 см). Толщина стенок ЛЖ: ТМЖП 1,15 см (до 1,0 см), у основания до 1,3 см (норма до 1,0 см), ТЗСЛЖ 1,2-1,3 см (N до 1,1 см). Глобальная сократительная функция ЛЖ не нарушена ФИ 60% (N от 55%). Нарушения локальной сократимости нет. В полости левого желудочка определяется дополнительная хорда, прикрепляющаяся к средней трети межжелудочковой перегородки. Полость правого желудочка 2,2 см (N до 2,6 см). Толщина свободной стенки ПЖ: ТПСЖ 0,7-0,8 см (N до 0,5 см). Зоны гипокинезии не выявлены. Полость левого предсердия 3,4 см (N до 4,0 см) на левом боку. Полость правого предсердия не расширена. Межпредсердная перегородка без особенностей. **Клапанные структуры:** Митральный клапан – не изменен, передняя створка удлинена, прогиб передней створки до фиброзного кольца. Фиброзные кольца митрального клапана не уплотнены. Митральная регургитация 0-I степени. Аортальный клапан – створки не изменены. Фиброзные кольца аортального клапана – не уплотнены. Аортальная регургитация – нет. Трикуспидальный клапан – створки не изменены. Трикуспидальная регургитация – 0-1 степени. Клапан легочной артерии – створки не изменены. Признаков легочной гипертензии нет. Дополнительные наложения на створках, подвижные в токе крови, не определяются. Легочная артерия – не расширена, диаметром 2,2 см. Систолический поток в легочной артерии не изме-

нен. Регургитация через клапан легочной артерии 1 ст. Корень аорты – 3,1 см (N 4,0 см). Стенки аорты – не изменены. Листки перикарда не утолщены, в диастолу смыкаются полностью. **Заключение:** значительная концентрическая симметрическая гипертрофия миокарда без обструкции выходящего тракта левого желудочка, дополнительная хорда в левом желудочке. Прогиб створок митрального клапана до фиброзного кольца с митральной регургитацией 0-1 ст. Недостаточность клапана лёгочной артерии 1 ст. Нарушения гемодинамики не выявлено.

Поскольку пациенту, перенесшему 2 эпизода острой ТМА, ни разу не выполнялось исследование активности ADAMTS-13, было решено исследовать её в момент настоящей госпитализации, несмотря на отсутствие лабораторных признаков микроангиопатического гемолиза и нормальное число тромбоцитов. Активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови пациента составила 77% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме (референсные значения 93-113%).

После завершения обследования начата терапия препаратом Экулизумаб. В соответствии с рекомендациями по лечению взрослых пациентов, проведено 4 внутривенных введения препарата в дозе 900 мг с интервалом в 1 неделю. Через неделю после окончания инициального месячного курса терапии проведена 5-я инфузия Экулизумаба в дозе 1200 мг. Нежелательных явлений при введении препарата не отмечено. Уже после первой инфузии Экулизумаба самочувствие пациента улучшилось, исчезли выраженная слабость и сонливость. В эти же сроки отмечена стабилизация АД на уровне 120-130/80 мм рт. ст. при той же антигипертензивной терапии, не позволявшей ранее нормализовать АД. По завершении курса инициальной терапии отмечено снижение уровня АДГ (с 316 до 247 ед/л), креатинина (с 4,5 до 3,2 мг/дл). Уровень гемоглобина практически не изменился (10,6-10,8г/л). Повторное исследование активности ADAMTS-13 выявило её нарастание до достижения референсных значений – с 77 % до 101 %. В удовлетворительном состоянии пациент выписан для продолжения лечения Экулизумабом по месту жительства с рекомендациями проводить инфузии препарата в дозе 1200 мг раз в 2 недели под ежемесячным контролем показателей гемоглобина и креатинина крови, общего анализа мочи.

Обсуждение

У представленного пациента диагноз атипичного ГУС не вызывает сомнений и основан на сочетании микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении, признаков поражения почек и ЦНС, которые имели рецидивирующее течение. Ренальная ТМА подтверждена морфологически в 2007 г. во время первого рецидива болезни. В тот момент МАГА и тромбоцитопения были купированы, одна-

ко функция почек не восстановилась. С этого времени отмечено медленное, но неуклонное нарастание креатинина крови в отсутствие анемии и тромбоцитопении, а также стойкая артериальная гипертензия, резистентная к 2 антигипертензивным препаратам. Мы полагаем, что такой характер течения заболевания может свидетельствовать о субклиническом течении почечной ТМА у пациента с аГУС. При этом сам атипичный ГУС у описываемого больного, безусловно, прогрессировал, что подтверждает развитие ОНМК в ноябре 2012 г. Этот эпизод, с нашей точки зрения, можно рассматривать как очередную, второй рецидив аГУС (первый – в 2007 г. – также протекал с неврологической симптоматикой в виде эпилептиформных приступов), особенностью которого, по-видимому, следует считать изолированное поражение ЦНС в отсутствие гематологических нарушений и явных признаков рецидива почечной ТМА. С другой стороны, нельзя исключить, что внезапное резкое повышение АД (несмотря на продолжающуюся антигипертензивную терапию) могло быть связано именно с таким рецидивом и стало триггером ОНМК. К сожалению, данные о состоянии функции почек на тот момент отсутствуют, что не позволяет ни подтвердить, ни опровергнуть последнее предположение. Хотя нам представляется, что показатели креатинина крови в июне 2013 г., спустя 6 мес. после перенесенного инсульта, практически не отличающиеся от таковых в октябре 2012 г., при первом обследовании в клинике им. Е.М. Тареева, можно считать косвенным аргументом в пользу того, что ОНМК, скорее, следует рассматривать именно как проявление генерализации микроангиопатического тромбообразования с вовлечением нового сосудистого бассейна у пациента с субклиническим течением почечной ТМА.

По-видимому, термин «субклиническая ТМА» целесообразно было бы использовать в случае отсутствия МАГА и тромбоцитопении у больных с установленным ранее диагнозом аГУС и медленно прогрессирующей почечной недостаточностью. Эквивалентом этому понятию, с нашей точки зрения, может служить термин «атромбоцитопеническая тромботическая микроангиопатия», который несколько лет назад предложили S.A. DeSerres и P. Isenring [5]. Авторы выделили среди 50 пациентов с морфологически подтвержденной ТМА группу из 10 больных, у которых показанием к биопсии почки стала почечная недостаточность неустановленной этиологии, причем при очевидных гистологических признаках ТМА (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) число тромбоцитов было нормальным, а у одного из больных отсутствовали также признаки МАГА.

Интересно, что в момент постановки диагноза процент пациентов, нуждающихся в диализе, среди «атромбоцитопенических» больных был выше, чем среди больных, имевших низкое число тромбоцитов, а 5-летняя общая и почечная выживаемость в этой группе оказалась хуже, чем в группе больных с тромбоцитопенией. Нужно отметить, что нозологический диагноз пациентам без тромбоцитопении так и не был установлен, хотя ГУС и ТГП, как следует из текста публикации, обсуждались. С точки зрения авторов, такая «неполная», «атромбоцитопеническая» ТМА также требует применения плазма-терапии, эффективность которой следует оценить в проспективных исследованиях. Мы полагаем, что, по аналогии с описанной S.A. DeSerres и P. Isenring ситуацией, ТМА у представленного нами пациента (и, возможно, у целого ряда других больных аГУС, у которых гематологические проявления были купированы СЗП и в дальнейшем не рецидивировали, тогда как функция почек постепенно ухудшалась) можно рассматривать как «атромбоцитопеническую» или «субклиническую». Причиной отсутствия тромбоцитопении и МАГА, скорее всего, является очаговый, мозаичный характер микротромбообразования в сосудистом русле почек. При этом, по-видимому, распространенность и выраженность внутривисцерального тромботического процесса не достаточна для появления в системной циркуляции тромбоцитопении потребления и, тем более, признаков микроангиопатического гемолиза, которые можно было бы выявить рутинными лабораторными методами. Однако персистенция этого процесса, которое, возможно, поддерживается сохраняющейся активацией комплемента, свойственной аГУС, вполне достаточно, чтобы привести к постепенно нарастающей ишемии почек, что будет проявляться синдромом сосудистой нефропатии – неуклонным, хотя и медленным, ухудшением функции почек, тяжелой артериальной гипертензией при относительно небольшой протеинурии, как это имеет место у нашего пациента. Таким образом, характер течения нефропатии у пациентов с «излеченным» аГУС более всего напоминает таковой при нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом (АФС-нефропатия) [1, 11]. Предположение о субклиническом течении ТМА у нашего больного можно подтвердить некоторыми объективными фактами. Во-первых, биопсия почки, выполненная после 2х лет ремиссии заболевания с нормальными гематологическими показателями, показателями функции почек, АД и минимальной протеинурией, выявила у пациента, наряду с признаками острой ТМА, которые и следовало ожидать в момент рецидива аГУС, гистологические признаки хронической ТМА. Последние были представлены глобальным склерозом и ишемией капиллярных петель более чем в 40 % клубочков, диффузно-очаговым склерозом интерстиция с атрофией канальцев, что, с на-

шей точки зрения, соответствует ишемическому характеру поражения почечной ткани посттромботического генеза даже в отсутствие четких гематологических признаков ТМА. Во-вторых, результаты исследования ADAMTS-13, выполненного впервые спустя 6 лет после рецидива аГУС при нормальном числе тромбоцитов, продемонстрировали некоторое снижение активности металлопротеиназы, что может свидетельствовать о потреблении этого фактора в текущем процессе локального внутрипочечного микротромбообразования. Наши данные согласуются с предложением S.A. DeSerres и P. Isenring [5] исследовать ADAMTS-13 как более точный маркер наличия микротромбозов у пациентов с морфологической картиной ТМА, не имеющих тромбоцитопении. Дополнительным аргументом в пользу правомерности этого предложения является нормализация показателя ADAMTS-13 у нашего больного с достижением уровня референсных значений после первых инфузий экулизумаба, что подтверждает эффективность препарата по блокированию процесса тромбообразования в мелких сосудах почек. В-третьих, ответ на экулизумаб у нашего пациента, помимо нормализации уровня ADAMTS-13, включал в себя снижение уровня ЛДГ почти на 30% по сравнению с исходными, хотя и нормальными, значениями, нормализацию и стабилизацию АД и уменьшение показателя креатинина крови на 25%. Кроме того, уже после первого введения препарата у пациента исчезли слабость и сонливость, что он трактовал как улучшение качества жизни. Таким образом, сравнение в динамике (до и после завершения инициального курса экулизумаба) показателей ADAMTS-13 и ЛДГ (первый вырос до нормальных значений, второй, хотя и бывший в пределах нормы исходно, снизился более чем на четверть) подтверждает предположение о возможности субклинического течения почечной ТМА, которую успешно купировал экулизумаб. Нормализация АД и снижение уровня креатинина крови у нашего пациента, по-видимому, связаны с уменьшением выраженности ишемии почек за счет прекращения микротромбообразования. И этот факт, с нашей точки зрения, можно рассматривать как еще один, хотя и косвенный, аргумент в пользу возможного субклинического течения ТМА при аГУС. Если бы ишемия почечной ткани была следствием не микротромбообразования, а фиброзной посттромботической окклюзии сосудов микроциркуляторного русла, вряд ли возможно было надеяться на столь значимый эффект экулизумаба у больного с длительно существующей (около 7 лет) ХПН. По-видимому, у нашего пациента имела место также ТМА сосудов головного мозга, результатом которой могла стать его ишемия, что проявляло себя лишь постоянной сонливостью, исчезновение которой свидетельствует об эффективности экулизумаба и в отношении экстракренальной ТМА. Таким образом, ответ на экулизумаб в данном

случае также свидетельствует в пользу правомерности предположения о возможности субклинического течения ТМА при аГУС.

Заключение

Представленное наблюдение свидетельствует о возможности существования субклинической ТМА у больных атипичным ГУС. Термин «субклиническая ТМА» целесообразно применять в тех случаях, когда у пациентов с аГУС, перенесших острый эпизод ТМА (или его рецидивы), при дальнейшем динамическом наблюдении в отсутствие тромбоцитопении и признаков микроангиопатического гемолиза отмечается медленное прогрессирование хронической почечной недостаточности и имеется трудно контролируемая артериальная гипертензия при минимальном или умеренном мочевого синдроме. Маркером микроангиопатического тромбообразования в подобных ситуациях может быть несколько сниженная активность ADAMTS-13, которую следует определять в динамике. Субклиническую ТМА у пациентов, перенесших аГУС, можно рассматривать как показание для назначения экулизумаба. Применение препарата в этом случае сможет затормозить прогрессирование ХПН и предотвратить развитие угрожающего жизни больного рецидива болезни. Однако это нуждается в подтверждении в ходе дальнейших исследований.

Н.Л. Козловская и Е.С. Столяревич являются экспертами компании «Алексион Фарма».

Другие соавторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А и соавт. Клинико-морфологические особенности нефропатии при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме // Тер.архив. 2007. № 6. С. 16-25.
2. Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome // *Pediatr Nephrol*. 2009. Vol. 24. P. 687-696.
3. Asif A, Haqqie SS, Ghate K et al. Continued eculizumab therapy for persistent atypical hemolytic uremic syndrome // *Open Urol Nephrol J*. 2013. Vol. 6. P. 44-46.
4. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uremic syndrome: diagnosis and treatment // *A consensus document. Nefrologia*. 2013. Vol. 33. P. 27-45.
5. De Serres SA, Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria // *Nephrol Dial Transplant*. 2009. Vol. 24. P. 1048-1050.
6. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an

analysis of 19 cases // *Am J Kidney Dis*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.11>

7. *Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A et al*. Genetic and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults // *ClinJAmSocNephrol*. 2012. Vol. 8. P. 554-562.

8. *Gruppo RA, Rother RP*. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 362. P. 1746-1748.

9. *Legendre CM, Licht C, Muus P. et al*. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome // *NEnglJMed*. 2013. Vol. 368. P. 2169-2181.

10. *Лора Ш., Фремю-Бачи В.* Атипичный ГУС // *Нефрология*. 2012. Т. 16. №2. С. 16-48.

11. *Nochy D, Dangas E., Droz D. et al*. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome // *J Am SocNephrol*. 1999. Vol. 10. P. 507-518.

12. *Noris M, Remuzzi G*. Atypical hemolytic-uremic syndrome // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361. P. 1676-1687.

13. *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 SocNephrol*. 2010. Vol. 5. P. 1844-1859.

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

15. *Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH*. Clinical practice guideline for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in the United Kingdom // *BrJHaematol*. 2010. Vol. 148. P. 37-47.

16. *Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R. et al*. New insights into post-renal transplant hemolytic uremic syndrome // *Nat Rev Nephrol*. 2011. Vol. 7. P. 23-35.

17. *Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT et al*. Use of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathies // *NatRevNephrol*. 2012. Vol. 8. P. 643-657.

Дата получения статьи: 8.3.14

Дата принятия к печати: 5.5.14