

# Тромботическая микроангиопатия при ювенильном дерматомиозите (Клиническое наблюдение)

М.Ю. Каган<sup>1</sup>, Н.Н. Бервина<sup>1</sup>, О.А. Воробьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Оренбург,

<sup>2</sup> ГУЗ «Ленинградское областное патолого-анатомическое бюро», г. Санкт-Петербург

## Thrombotic microangiopathy associated with juvenile dermatomyositis

M. Yu. Kagan, N.N. Bervina, O.A. Vorobyeva

*Ключевые слова:* тромботическая микроангиопатия, дерматомиозит, острое повреждение почек.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – редкое проявление ювенильного дерматомиозита (ЮДМ). Своевременная диагностика этого состояния имеет важное терапевтическое значение, так как дополнительно к иммуносупрессивной терапии дерматомиозита может потребоваться применение инфузий свежзамороженной плазмы, плазмафереза и диализа. Мы приводим наблюдение 4-летнего мальчика с ЮДМ, у которого развилась ТМА. Начальная терапия высокими дозами метилпреднизолона в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина не дала положительного эффекта. Были добавлены инфузии свежзамороженной плазмы и циклофосфан. Отмечался ответ на терапию с достижением полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Thrombotic microangiopathy is a rare manifestation of juvenile dermatomyositis. Such patients can develop acute kidney injury. Recognition of this manifestation has important therapeutic implications as the patients may require therapy with plasma exchange and dialysis in addition to the treatment of dermatomyositis. Here, we report a case of a 4-year-old boy with juvenile dermatomyositis with thrombotic microangiopathy. The patient initially received pulses of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin which did not induce a significant improvement. He was given infusion of fresh frozen plasma and pulse of cyclophosphamide. The patient responded successfully to this therapy and achieved total remission.

*Key words:* thrombotic microangiopathy, dermatomyositis, acute renal failure.

### Введение

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) – идиопатическая хроническая воспалительная миопатия, которая встречается с частотой 2–3 случая на миллион детского населения в год [11]. Для этого мультисистемного заболевания наиболее характерно поражение мышц и кожи [9]. Диагностика ЮДМ основана на выявлении диагностических критериев, разработанных в 1977 г. Bohan et al. [3]. К этим критериям относятся характерные кожные проявления с сыпью цвета гелиотропа, симметричная слабость проксимальной мускулатуры, увеличение активности мышечных энзимов в сыворотке, миопатические изменения на электромиографии и воспалительные и некротические изменения при гистологическом исследовании мышечного биоптата. Для верификации диагноза достаточно сочетания патогномоничной сыпи с любыми другими тремя критериями из четырех оставшихся [3, 5, 11, 14].

При ЮДМ возможно поражение внутренних органов, обусловленное системной васкулопатией. Интерстициальное

заболевание легких и желудочно-кишечные проявления хорошо известны и описаны во многих публикациях [3, 9, 11]. В то же время поражение сердца, центральной нервной системы и почек встречаются редко. Трудно найти описание сочетания тромботической микроангиопатии (ТМА) с ЮДМ. Патогенез и прогноз этой патологии при данных обстоятельствах остаются неясными [8]. Мы приводим клиническое наблюдение случая ТМА у ребенка с ЮДМ, причем агрессивная иммуносупрессивная терапия в комбинации с инфузиями свежзамороженной плазмы и низкомолекулярным гепарином привела к ремиссии заболевания.

### Клинико-лабораторные данные

**Пациент К.М. – 4-летний мальчик был госпитализирован в ГУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга 22.10.2008 г. в связи с длительной фебрильной лихорадкой, отеками на лице, макрогематурией, распространенными высыпаниями и общей слабостью. Из анамнеза: болен с 03.10.2008 г. Развилась лихорадка до 39–40 °С, выраженная слабость. Были выявлены язвы на**

Адрес для переписки: 460024, г. Оренбург, ул. Туркестанская, 15а, кв. 37

Телефон: 8 (3532) 57-20-04. Каган Михаил Юдович

E-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

слизистой ротовой полости и миндалинах. Получал амбулаторно жаропонижающие препараты, антибиотики, нистатин. В последующие дни появились отеки на лице, значительная мышечная слабость, боли в мышцах и высыпания.

При поступлении в ГУЗ «ОДКБ» общее состояние пациента было тяжелым. Отмечалась фебрильная лихорадка, распространенные миалгии, распространенная мышечная слабость, явления хейлита и язвенного стоматита. Были выявлены высыпания: эритема век цвета гелиотропа (симптом «лиловых очков»), эритема лба, подбородка, щек, ушных раковин, шеи, подмышечных впадин. На ладонях имелись явления капиллярита. В локтевых сгибах и на коленях единичные петехии. Отмечалась дисфония и дисфагия, выраженная гиперсаливация. На лице, передней брюшной стенке и конечностях были значительные отеки. Определялось наличие свободной жидкости в брюшной полости. Отмечалась артериальная гипертензия 140/100 мм рт. ст., макрогематурия, олигурия с диурезом 400 мл за сутки. В последующие несколько дней развился тяжелый миопатический криз с абсолютной невозможностью каких-либо активных движений, афонией, прекращением глотания и необходимостью зондового питания.

В общем анализе крови отмечалось ускорение СОЭ до 30 мм/час; анемия: Hb 86 г/л, эритроциты  $2,86 \times 10^{12}/л$ , тромбоцитопения  $100 \times 10^9/л$ . При микроскопии мазка периферической крови были найдены фрагментированные эритроциты (2%). В общем анализе мочи отмечалось большое количество эритроцитов и протеинурия 1,06 г/л. В биохимическом анализе крови была выявлена азотемия с креатинином 200 мкмоль/л и мочевиной 29 ммоль/л и значительное повышение активности энзимов: креатининфосфокиназа (КФК) – 7371 Е/л (норма до 229 Е/л), АЛТ 289 Е/л (норма – до 29 Е/л), АСТ до 869 Е/л (норма до 36 Е/л), ЛДГ – 1552 Е/л (норма до 480 Е/л). Общий белок плазмы составлял 34 г/л, альбумин 22 г/л. Уровень общего билирубина сыворотки составил 37,0 мкмоль/л (норма до 17,1 мкмоль/л), прямая фракция 3,3 мкмоль/л (норма до 3,4 мкмоль/л) и непрямая 33,7 мкмоль/л (норма до 17,1 мкмоль/л).

Ультразвуковое исследование обнаружило умеренное увеличение размеров обеих почек с выраженным повышением эхогенности паренхимы. УЗИ верхних и нижних конечностей: эхогенность мышц диффузно повышена. Электромиография определила тяжелые миопатические изменения.

Серологическое исследование не выявило отклонений в титрах антинуклеарных антител, антител к ДНК, антител к кардиолипину, антител к  $\beta_2$ -гликопротеиду, антител к гепатитам В, С и ВИЧ. Волчаночный антикоагулянт не был обнаружен. АСЛО, С3–С4, фибриноген сыворотки, протромбиновое время, АЧТВ были в пределах нормы. Ревматоидный фактор и С-реактивный белок были отрицательными. Отмечалось повышение уровня Д-димера до 7,03 мкг/дл (норма 0,1–0,5). Прямая и непрямая реакции Кумбса были отрицательными.

#### Биопсия почки

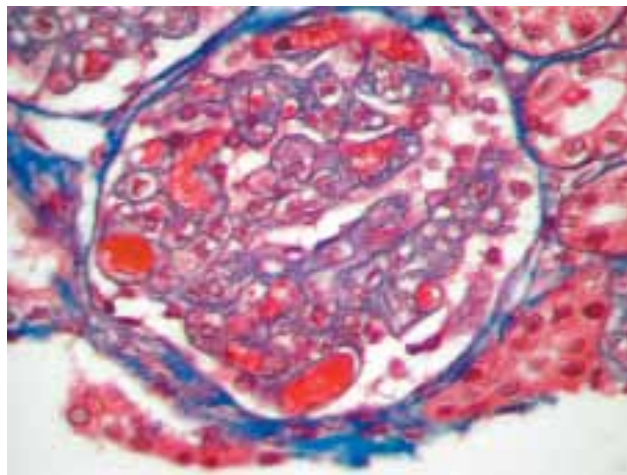


Рис. 1. Множественные фибрино-эритроцитарные тромбы в просветах капилляров клубочка. Окраска трихромом по Массону.  $\times 400$

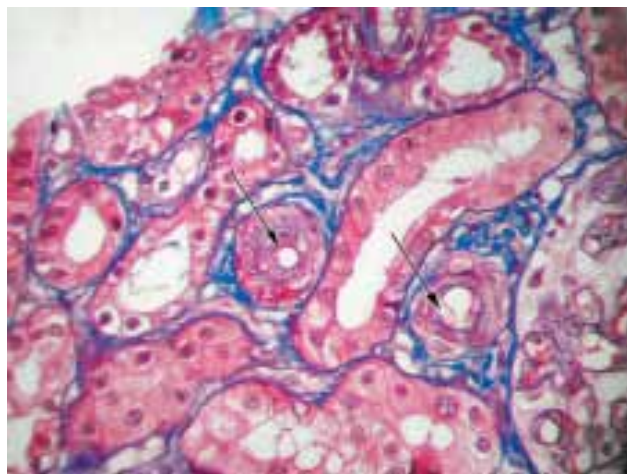


Рис. 2. Субэндотелиальный отек и выпадение фибрина в субэндотелиальном пространстве стенок артериол – стрелки. Окраска трихромом по Массону.  $\times 400$

Светооптическое исследование было выполнено с использованием следующих окрасок: гематоксилин-эозин, PAS-реакция, трихром по Массону, импрегнация солями серебра по Джонсу, Конго-красный.

В материале нефробиопсии было представлено 43 клубочка. Все клубочки были резко увеличены, без признаков сегментарного склероза и формирования полулуний. Отмечался выраженный внутрикапиллярный эндотелиоз с набуханием цитоплазмы, ядерными изменениями и участками просветления между гломерулярной базальной мембраной (ГБМ) и эндотелием. ГБМ выглядела преимущественно одноконтурной, с неизменной структурой, с фокальными мелкими участками удвоения контура. Определялись фокальный сегментарный мезангиолиз с нарушением структуры капиллярных петель клубочков. В просветах капилляров клубочков и сосудистом полюсе клубочков отмечались диффузные фибрино-тромбоцитарные тромбы (рис. 1); фрагментация эритроцитов с формированием неправильных форм (шистоцитов). Просвет мелких артерий был сужен

за счет набухания эндотелия (эндотелиоза) (рис. 2). Иммунофлюоресцентное исследование было выполнено на парафиновых срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриногену,  $\lambda$  и  $\kappa$  легким цепям. В просветах отдельных капилляров клубочков была выявлена экспрессия фибрина ++. С остальными реагентами результат отрицательный.

**Заключение:** гистологическая картина тромботической микроангиопатии (ТМА) – мезангиолиз, эндотелиоз и тромбоз капилляров клубочков и артериол, фрагментация эритроцитов.

#### *Лечение и катамнез*

Пациенту было проведено три ежедневных внутривенных пульса метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг на одно введение в сочетании с тремя ежедневными введениями внутривенного иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг на одно введение. Эта терапия не привела к положительному результату, в связи с чем было проведено еще семь пульсов метилпреднизолона в той же разовой дозе в режиме через день. Терапия была усилена внутривенным пульсовым введением циклофосфана в дозе 750 мг/м<sup>2</sup>. В течение семи дней пациенту были назначены ежедневные инфузии свежемороженой плазмы в разовой дозе 15 мл/г и введение низкомолекулярного гепарина (препарат фрагмин®) в дозе 1500 МЕ подкожно 1 раз в день. Антигипертензивная терапия включала в себя энalapрил 5 мг в сутки и нифедипин 5 мг × 3 раза в день. Отмечалась постепенная положительная динамика: в течение последующих двух недель восстановилось самостоятельное глотание, появилась возможность самостоятельных движений, увеличился диурез, исчезла сыпь и отеки, нормализовались уровни мочевины и креатинина. Отмечалось значительное улучшение анализов мочи.

Пациенту была назначена длительная ежедневная пероральная терапия преднизолоном. Он получил в общей сложности шесть ежемесячных пульсов циклофосфана в дозе 750 мг/м<sup>2</sup>. В течение шести месяцев от начала заболевания была достигнута ремиссия с полным восстановлением функции и силы мышц, нормализацией общих анализов крови, нормальной активностью энзимов сыворотки. В общем анализе мочи сохранялась протеинурия (0,33–0,66 г/л) и микрогематурия (15–20 эритроцитов в поле зрения). В связи с сохраняющейся артериальной гипертензией пациент продолжал получать прежнюю антигипертензивную терапию. После проведения шестого пульса циклофосфана был осуществлен переход на длительный пероральный прием метотрексата в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю. К моменту подготовки данной статьи к печати сохранялась ремиссия заболевания и пациент получал перорально метотрексат в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю и преднизолон 5 мг ежедневно. В общем анализе мочи изменений не было. Сохранялась умеренная артериальная гипертензия, которая контролировалась пероральным приемом 2,5 мг энalapрила в сутки. При УЗИ отмечалось умеренное повышение эхогенности почечной паренхимы при нормальных размерах обеих почек.

#### **Обсуждение**

Мы выявили у нашего пациента сочетание патогномичной сыпи цвета гелиотропа вокруг глаз с тремя диагностическими критериями в виде распространенной симметричной мышечной слабости, высокого уровня мышечных ферментов сыворотки (КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ) и миопатических изменений при электромиографии. В соответствии с международным консенсусом этого достаточно для диагностики ЮДМ [5]. В настоящее время биопсия мышц не считается обязательной при типичном ЮДМ [5, 11]. В 2006 г. при анкетировании 257 детских ревматологов, которые представляли 35 стран из Северной Америки, Европы и Азии и являлись членами the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), 145 (61%) заявили о том, что используют этот метод только для диагностики атипичного ЮДМ, протекающего без высыпаний [5]. Мы отказались от применения этого метода, стараясь минимизировать инвазивные процедуры у нашего пациента, находившегося в крайне тяжелом состоянии.

Поражение почек – редкое, но возможное проявление дерматомиозита. До недавнего времени этой проблеме было посвящено всего несколько публикаций, в которых были описаны, в основном, случаи острого канальцевого некроза [6, 7, 12, 13]. В 2005 г. была опубликована работа Yen et al. [16], в которой авторы наблюдали за группой из 65 пациентов с дерматомиозитом и полимиозитом, госпитализированных в Тайване с 1992 по 2002 гг. Авторы выявили изменения в почках у 14 (21,5%) из них. У всех 14 пациентов отмечалась гематурия и протеинурия. У четырех пациентов с полимиозитом и у пяти с дерматомиозитом развилась почечная недостаточность на фоне острого канальцевого некроза, вызванного рабдомиолизом. Морфологическое исследование, проводившееся у двух других пациентов с дерматомиозитом, определило у одного из них IgA-нефропатию и мембранозную нефропатию у другого. В представленном нами случае отмечалась острая почечная недостаточность, сопровождавшаяся гематурией и протеинурией. Первым нашим предположением было наличие у больного острого канальцевого некроза вследствие острого рабдомиолиза. Однако у пациента была выявлена неиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения и наличие фрагментированных эритроцитов в мазке периферической крови, что, наряду с отсутствием типичного для острого рабдомиолиза изменения цвета мочи, не вполне соответствовало указанной выше концепции и заставило нас выполнить диагностическую нефробиопсию. Гистологическое исследование почечной ткани выявило ТМА. ТМА – это клинко-морфологический синдром, для которого характерно сочетание образования тромбов в артериолах и гломерулах с развитием тромбоцитопении, потребления, гемолитической анемии с фрагментированными эритроцитами, острого повреждения почек и ишемических изменений других органов [17]. ТМА объединяет различные варианты гемолитико-уремического синдрома (ГУС), тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и ряд других патологических состояний, в основе которых лежат нарушения тромбоцитарно-эндотелиальных взаимодействий [8]. Прямое повреждение эндотелия сосудов различными факторами (веротоксин, циклоспорин, радиация и т. д.) и дефект регуляторных систем плазмы (ADAMTS-13, факторы Н и I системы комплемента) являются наиболее изученными механизмами ТМА [8, 17]. ТМА при аутоиммунных заболеваниях встречается, в основном, при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном

синдроме [1, 8, 10]. В последних публикациях указывается на возможность возникновения ТМА и при других системных аутоиммунных заболеваниях, включая дерматомиозит [8, 17], но нам не удалось найти ни одного подобного клинического наблюдения, и мы не встретили описания предполагаемых патологических механизмов. Мы исключили у нашего пациента антифосфолипидный синдром, но у нас не было возможности исследовать уровни ADAMTS-13, факторы Н и I комплемента, что не позволяет нам определенно высказаться о механизмах ТМА в данном конкретном случае. Одним из пусковых механизмов, на наш взгляд, может быть повреждение эндотелия иммунными комплексами. В представленном нами случае окклюзия капилляров клубочка тромбами, богатыми фибрином, и высокий показатель Д-димера, свидетельствующий об активации фибринолиза, заставили нас задуматься о возможном развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Мы исключили ДВС-синдром у нашего пациента, основываясь на нормальном значении протромбинового времени, фибриногена и АЧТВ. Изолированное значительное возрастание уровней Д-димера без развития ДВС-синдрома было описано при различных патологических процессах у детей, включая геморрагический васкулит и гемолитико-уремический синдром (ГУС) [2, 4, 15]. Van Geet et al. [15] выявили превышение уровня Д-димера у младенцев с ГУС, ассоциированным с диареей. Причем имелась прямая корреляция абсолютной величины этого показателя с тяжестью ГУС. Biran et al. [2] определили значительное возрастание величины Д-димера у новорожденных с атипичным ГУС, развившимся на фоне перинатальной асфиксии. ДВС-синдром у пациентов был исключен в обеих этих публикациях. Авторы этих сообщений расценили активацию фибринолиза как компенсаторную реакцию на гиперкоагуляцию, развивавшуюся локально в участках выраженного повреждения эндотелия и не имевшую тенденции к диссеминации [2, 15]. Возможно, подобный механизм повышения показателя Д-димера имелся и у нашего пациента, у которого, несомненно, существовали определенные предпосылки для возникновения ДВС-синдрома. Поэтому ежедневные инфузии свежзамороженной плазмы и низкомолекулярный гепарин были добавлены к той агрессивной иммуносупрессивной терапии, которая была назначена для лечения ЮДМ. Нашего больного удалось вывести в ремиссию, но отдаленный прогноз, в том числе и ренальный, остается неопределенным.

Представленный нами редкий вариант тяжелого поражения почек при ЮДМ заставляет задуматься о возможном разнообразии ренальной патологии при этом заболевании и ее влиянии на прогноз и исход.

### Литература

1. Asherson R.A., Pierangeli S., Cervera R. Microangiopathic antiphospholipid associated syndromes revisited – new concepts relating to antiphospholipid antibodies and syndromes // *J Rheumatol*. 2007. Vol. 34. P. 1793–1795.
2. Biran V., Fau S., Jamal T. et al. Perinatal asphyxia may present with features of neonatal atypical hemolytic uremic syndrome // *Pediatr Nephrol*. 2007. Vol. 22. P. 2129–2132.
3. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis // *N Engl J Med*. 1975. Vol. 292. P. 403–407.
4. Brendel-Muller K., Hahn A., Schnepfenheim R. et al. Laboratory signs of activated coagulation are common in Henoch-Schonlein purpura // *Pediatr Nephrol*. 2001. Vol. 16. P. 1084–1088.
5. Brown V.E., Pilkington C.A., Feldman B.M. et al. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis // *Rheumatology*. 2006. Vol. 45. P. 990–993.
6. Caccamo D.V., Keene C.Y., Durham J. et al. Fulminant rhabdomyolysis in a patient with dermatomyositis // *Neurology*. 1993. Vol. 43. P. 844–845.
7. Chie A., Seji T., Hajime H., Kenji K. et al. A case of acute renal failure due to myoglobinuria with dermatomyositis // *Kyushu J Rheumatol*. 2001. Vol. 20. P. 51–53.
8. Copelovitch L., Kaplan B.S. The thrombotic microangiopathies // *Pediatr Nephrol*. 2008. Vol. 23. P. 1761–1767.
9. Dalakas M.C., Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis // *Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 971–982.
10. Espinoza G., Bucciarelli S., Ervera R. et al. Thrombotic microangiopathic hemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies // *Ann Rheum Dis*. 2004. Vol. 63. P. 730–736.
11. Murray K.J. Juvenile dermatomyositis: advances in understanding and management // *J Rheumatol*. 2003. Vol. 6. P. 50–63.
12. Singhal P.C., Narayanan-Nampoory M.R., Vishwesharan R.K. et al. Myoglobinuric renal failure associated with dermatomyositis // *J Assoc Physicians India*. 1985. Vol. 33. P. 672–673.
13. Park S.K., Cho K.H., Kang S.K. Acute renal failure associated with dermatomyositis and colon cancer // *Nephron*. 1990. Vol. 55. P. 225–226.
14. Pachman L.M. Juvenile dermatomyositis: pathophysiology and disease expression // *Pediatr Clin North Am*. 1995. Vol. 42. P. 1071–1098.
15. 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.
16. Yen T.H., Lai P.C., Chen C.C. et al. Renal involvement in patients with polymyositis and dermatomyositis // *Int J Clin Pract*. 2005. Vol. 59. P. 188–193.
17. Zheng X.L., Sadler J.E. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies // *Annu Rev Pathol*. 2008. Vol. 3. P. 249–277.