

Вторичная тромботическая микроангиопатия или вторичный ГУС: виноваты наркотики или злокачественная артериальная гипертензия?

Клиническое наблюдение и обзор литературы

Н.Л. Козловская^{1,2}, Д.В. Стариков¹, Т.В. Бондаренко², О.А. Волкова², Е.С. Столяревич^{3,4}, Е.И. Краснолуцкая⁵, Т.В. Смирнова⁵

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ», 129327, Москва, ул. Ленская, д. 15, Российская Федерация

³ ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова", 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ "ГКБ №52 ДЗМ", 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Российская Федерация

⁵ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А, Российская Федерация

Для цитирования: Козловская Н.Л., Стариков Д.В., Бондаренко Т.В. и соавт. Вторичная тромботическая микроангиопатия или вторичный ГУС: виноваты наркотики или злокачественная артериальная гипертензия? Клиническое наблюдение и обзор литературы. Нефрология и диализ. 2022; 24(3):510-518. doi: 10.28996/2618-9801-2022-3-510-518

Secondary thrombotic microangiopathy or secondary HUS: drugs or malignant hypertension to blame?

Case report and review of the literature

N.L. Kozlovskaya^{1,2}, D.V. Starikov¹, T.V. Bondarenko², O.A. Volkova², E.S. Stolyarevich^{3,4}, E.I. Krasnolutsкая⁵, T.V. Smirnova⁵

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

² Eramishantsev City Clinical Hospital, 15 Lenskaya str., Moscow, 129327, Russian Federation

³ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

⁴ Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

⁵ Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation

For citation: Kozlovskaya N.L., Starikov D.V., Bondarenko T.V. et al. Secondary thrombotic microangiopathy or secondary HUS: drugs or malignant hypertension to blame? Case report and review of the literature. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(3):510-518. doi: 10.28996/2618-9801-2022-3-510-518

Адрес для переписки: Дмитрий Валерьевич Стариков
e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com тел.: +7-901-284-96-05

Corresponding author: Dmitry V. Starikov
e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0604-9521>

Ключевые слова: *тромботическая микроангиопатия, вторичный гемолитико-уремический синдром, терминальная почечная недостаточность*

Резюме

В настоящее время тромботическая микроангиопатия (ТМА) является нередкой находкой при гистологическом исследовании нефробиоптатов, при этом верификация нозологического диагноза затруднена ввиду множества этиологических факторов и разнообразия клинических фенотипов. Сегодня наряду с первичными ТМА, к которым относятся тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС), всё большее внимание привлекает большая группа вторичных ТМА, ассоциированных с самыми разными заболеваниями и состояниями, рассматриваемых как вторичный ГУС. В статье представлен клинический случай развития ТМА у 48-летнего мужчины – анамнестически потребителя внутривенных наркотиков, длительно страдавшего тяжелой артериальной гипертензией. Особенностью заболевания явились клинически – практически полное отсутствие гематологических проявлений при прогрессирующем характере нефропатии с исходом в терминальную почечную недостаточность, морфологически – преимущественно хронические изменения мелких экстрагломерулярных сосудов (артерий и артериол), приведшие к выраженному ишемическому повреждению клубочков. Принимая во внимание преимущественно хронический характер морфологических проявлений ТМА, отсутствие признаков острой ТМА и гематологического синдрома, плазматерапия не проводилась. В связи с развитием терминальной почечной недостаточности инициирован программный гемодиализ. Представленное наблюдение иллюстрирует сложный генез вторичной ТМА у пациента с наркоманией в анамнезе и тяжелой артериальной гипертензией, приближающейся по течению к злокачественной. Наличие в анамнезе таких комплемент-активирующих состояний, как внутривенное применение наркотиков, тяжелая артериальная гипертензия, а также вакцинация против новой коронавирусной инфекции, предшествующая клинической манифестации, позволяет трактовать данное состояние как вторичный ГУС, что, однако, не исключает наличия мутаций генов белков-регуляторов альтернативного пути активации комплемента, которые могли выступать в роли предрасполагающего фактора, что требует проведения генетического исследования системы комплемента для определения тактики дальнейшего ведения с учетом возможной трансплантации почки. Кроме того, данное клиническое наблюдение демонстрирует важность тщательного сбора анамнеза, анализ которого поможет выявить все комплемент-активирующие состояния и тем самым ускорить верификацию диагноза.

Abstract

Currently, thrombotic microangiopathy (TMA) is a common finding in the histological examination of kidney biopsy specimens, while verification of the nosological diagnosis is difficult due to the many etiological factors and the variety of clinical phenotypes. Today, along with primary TMAs, which include thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS), a large group of secondary TMAs associated with a variety of diseases and conditions, considered secondary HUS, is attracting more and more attention. The article presents a clinical case of the development of thrombotic microangiopathy in a 48-year-old man with a history of intravenous drug user who suffered from severe arterial hypertension for a long time. A feature of the disease was clinically – the almost complete absence of hematological manifestations with a progressive nature of nephropathy with an outcome in end-stage kidney disease, morphologically – mainly chronic changes in small extraglomerular vessels (arteries and arterioles), which led to severe ischemic damage to the glomeruli. Considering the predominantly chronic nature of the morphological manifestations of TMA, the absence of signs of acute TMA, and hematological syndrome, the patient did not undergo plasma therapy. In connection with the development of end-stage kidney disease, hemodialysis was initiated. The presented observation illustrates the complex genesis of secondary TMA in a patient with a history of drug addiction and severe arterial hypertension approaching malignant downstream. The presence in the anamnesis of such complement-activating conditions as intravenous drug use, severe arterial hypertension, as well as vaccination against a new coronavirus infection preceding the clinical manifestation, allowed us to interpret this condition as secondary HUS, which, however, does not exclude the presence of protein gene mutations, regulators of the alternative pathway of complement activation, which could act as a predisposing factor, which requires a genetic study of the complement system, since the information obtained will determine the tactics of management in case of kidney transplantation. In addition, this clinical observation demonstrates the importance of a thorough history taking in such patients, the analysis of which will help to identify complement-activating conditions and thereby accelerate the verification of the diagnosis.

Key words: *thrombotic microangiopathy, secondary hemolytic-uremic syndrome, end-stage kidney disease*

Введение

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – гетерогенная группа заболеваний, имеющих сходную клинико-морфологическую картину при различных патогенетических механизмах. Наряду с первичными ТМА, к которым относятся тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС), выделяют большую группу вторичных ТМА, ассоциированных с самыми разными заболеваниями и состояниями [1]. В настоящее время эту форму ТМА стали рассматривать как вторичный ГУС, который, как и атипичный ГУС (аГУС), обусловлен избыточной активацией альтернативного пути комплемента (АПК). В отличие от аГУС, эта активация связана не с генетическим дефектом АПК, а с воздействием комплемент-активирующих состояний (КАС), которыми являются инфекции, аутоиммунные заболевания, беременность, различные лекарственные средства, гломерулонефриты, злокачественная артериальная гипертензия (ЗАГ), новообразования, трансплантация костного мозга и солидных органов. Таким образом, и аГУС, и вторичный ГУС представляют собой варианты комплемент-опосредованной ТМА. Только при аГУС ключевым механизмом повреждения эндотелия, лежащим в основе ТМА, служит нарушенная вследствие генетического дефекта регуляция комплемента, а при вторичном ГУС, напротив, повреждение эндотелия, индуцированное различными механизмами, вызывает активацию АПК (так называемый «второй удар»), что усиливает уже имеющееся повреждение [2-4]. Еще одним, хотя и более редким, индуктором повреждения эндотелия, оказались наркотические вещества. К настоящему времени описаны немногочисленные наблюдения ТМА у пациентов, употреблявших внутривенные наркотики. Большинство публикаций посвящено развитию ТМА при употреблении кокаина, прием которого ассоциирован с развитием ЗАГ [5]. В меньшем числе работ представлены описания случаев ТМА у потребителей производных морфина, в том числе, на фоне внутривенного применения пролонгированных их форм (оксиморфона гидрохлорида). Клинический фенотип таких ТМА варьирует от ТТП-подобного заболевания с глубокой тромбоцитопенией без поражения почек [6, 7] до изолированной тяжелой нефропатии с исходом в терминальную почечную недостаточность без выраженных гематологических проявлений или при полном их отсутствии [8]. Случаи ТМА при применении героина до настоящего времени в литературе описаны не были. Представляем собственное клиническое наблюдение изолированной почечной ТМА, предположительно ассоциированной с внутривенным применением героина и/или злокачественной артериальной гипертензией.

Пациент – мужчина 48 лет, госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ им. А.К. Ерами-

шанцева г. Москвы в ноябре 2021 г. с картиной быстро прогрессирующей почечной недостаточности.

В возрасте 18 лет (1991 г.) впервые отметил повышение артериального давления (АД) до 150/90 мм рт.ст. на фоне психоэмоционального стресса. В дальнейшем АД не контролировал, к врачам не обращался. С 1999 по 2000 гг. употреблял героин внутривенно, затем, со слов, самостоятельно отказался от приема наркотика. На протяжении многих лет считал себя абсолютно здоровым. Летом 2021 г. вакцинирован Гам-КОВИД-Вак против новой коронавирусной инфекции. Через неделю после введения 2-го компонента отметил никтурию, в связи с чем обратился к урологу, при осмотре данных за патологию предстательной железы не получено, ПСА в пределах референсного интервала. Тогда же отметил ухудшение зрения в виде нечеткости, но за медицинской помощью не обращался. В начале сентября 2021 г. появилась макрогематурия, чему предшествовала интенсивная боль в поясничной области. В связи с подозрением на мочекаменную болезнь направлен в ГКБ №29, где по данным лабораторного обследования в приемном отделении обнаружены нормальный уровень гемоглобина (Hb) 125 г/л, тромбоцитопения 114 тыс/мкл, креатинин сыворотки (СКр) 255 мкмоль/л, мочевины 10,4 ммоль/л, в моче белок ++, эритроциты сплошь в п/з. По данным УЗИ почки нормальных размеров, в среднем сегменте правой почки киста 5,8×5,8 мм, ЧЛС не расширена, конкрементов нет. ПЦР SARS-CoV-2 – отрицательно. От госпитализации отказался. В дальнейшем состояние быстро ухудшалось, появились нарастающая одышка, кашель с трудноотделяемой мокротой, отеки голеней, персистировал субфебрилитет. В начале октября впервые развился приступ удушья, который врач вызванной БСМП распенил как проявление бронхиальной астмы. Приступ был купирован ингаляцией сальбутамола. В дальнейшем одышка рецидивировала, назначенное в связи с диагнозом бронхиальной астмы лечение сальбутамолом с последующим добавлением беродуала оказалось неэффективным. При повторном обращении к терапевту по месту жительства, кроме рассеянных сухих свистящих хрипов, обращало на себя внимание повышение АД до 200/100 мм рт.ст., которое пациент не ощущал. Дополнительно назначен беклометазон, что несколько уменьшило выраженность одышки, проводилась антибиотикотерапия, однако субфебрилитет персистировал. Амбулаторно дообследован. По данным ФВД выявлена среднетяжелая обратимая бронхообструкция (ОФВ1 54%, тест с бронхолитиком + 24%), а также умеренные рестриктивные нарушения (ФЖЕЛ 79%). В анализах нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени (Hb 96 г/л), тромбоциты 174 тыс/мкл; СКр 685 мкмоль/л, мочевины 29,4 ммоль/л, в связи с чем экстренно госпитализирован в ГКБ им. А.К. Ерамышанцева. При поступлении

обращала себя внимание выраженная артериальная гипертония до 190/100 мм рт.ст., лабораторно отмечено повышение СКр до 686 мкмоль/л, мочевины до 36,8 ммоль/л; выполнена имплантация временного ЦВК, инициирована ЗПТ методом ГД. При обследовании в нефрологическом отделении выявлены нормохромная нормоцитарная Кумбс-отрицательная анемия легкой степени (гемоглобин 93 г/л), повышение ЛДГ до 659 МЕ/л (208-378 МЕ/л), с последующим снижением до 309 МЕ/л, нормальный уровень гаптоглобина 0,9 г/л (0,4-2,4 г/л) при отсутствии тромбоцитопении (число тромбоцитов 177 тыс/мкл с последующим подъемом до 310 тыс/мкл), протеинурия до 0,3 г/л без изменений мочевого осадка. Суточная протеинурия составила 1,16 г. Повышенный уровень ППТ до 383 нг/мл (12-88 нг/мл) и гиперфосфатемия до 2,3 ммоль/л (0,78-1,65 ммоль/л) позволяли предполагать длительный анамнез ХБП. На фоне проведения сеансов ГД отмечено быстрое исчезновение одышки и потребности в использовании бронхолитиков, в связи с чем диагноз бронхиальной астмы был снят, состояние трактовано как обусловленная гипергидратацией левожелудочковая недостаточность. По данным УЗИ почки размерами: правая – 100×40 мм, левая – 100×50 мм, толщина паренхимы 14 и 18 мм соответственно, ЧЛС не расширена. По данным КТ органов грудной клетки легкие без инфильтративных изменений, выявлен невыраженный локальный фиброз в области язычковых сегментов с обеих сторон. По данным ЭхоКГ отмечена гипертрофия миокарда левого желудочка с утолщением межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка до 15 мм, ИММЛЖ составил 216 г/м² (норма у мужчин до 115 г/м²); систолическая функция сохранна (ФВ 64%). В связи с жалобами на нечеткость зрения и появление темных пятен перед глазами дополнительно обследован в НИИ Глазных болезней. При офтальмоскопии выявлены симптомы билатеральной гипертонической ангиоретинопатии 3 степени: побледнение стенок артерий, симптом артериовенозного перекреста 3 степени (черная рамка), единичные очаги твердых экссудатов (желтая стрелка) и интравитреальных кровоизлияний (голубая стрелка) (рис. 1).

При цветовом доплеровском сканировании (ЦДС) отмечалось снижение скоростных показателей кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС) обоих глаз (больше левого). Проведенная оптическая когерентная томография сетчатки обоих глаз в режиме ангиографии (ОКТА)

обнаружила локальные участки снижения сосудистой плотности глубокого и поверхностного сосудистых сплетений, имевшие мозаичный характер. В ходе проведенного для уточнения причины прогрессирующей почечной недостаточности обследования исключены системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), ANCA-вакулит. Несмотря на отсутствие тромбоцитопении и значения АД, не достигавшие при поступлении критериев для ЗАГ, обсуждался диагноз ТМА, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертонией, что требовало морфологического подтверждения, в связи с чем была выполнена пункционная нефробиопсия (рис. 2).

Из 29 клубочков в препарате 2 полностью склерозированы, еще в одном имеется участок склероза капиллярных петель. В оставшихся отмечается ишемия капиллярных петель различной степени выраженности. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция с атрофией канальцев, занимающие более 50% площади паренхимы. Выраженные изменения артерий и артериол, просвет которых резко сужен вплоть до полной окклюзии, за счет расширения субэндотелиального пространства, миоинтимальной пролиферации и склероза интимы по типу «луковой шелухи». По данным иммунофлюоресценции свечения иммунореактантов не получено. Заключение: Тромботическая микроангиопатия (хроническая стадия).

Хотя диагноз ТМА был подтвержден гистологически, причина ее оставалась до конца не ясной. Данные для верификации первичных форм ТМА (ГТП, аГУС, STEC-ГУС) отсутствовали, кроме того, в ходе обследования были исключены системные заболевания и инфекции. Не вызывающая сомнений ЗАГ, подтвержденная характерными изменениями глазного дна, давала основания обсуждать диагноз ТМА, ассоциированной с ЗАГ. Однако данные анам-

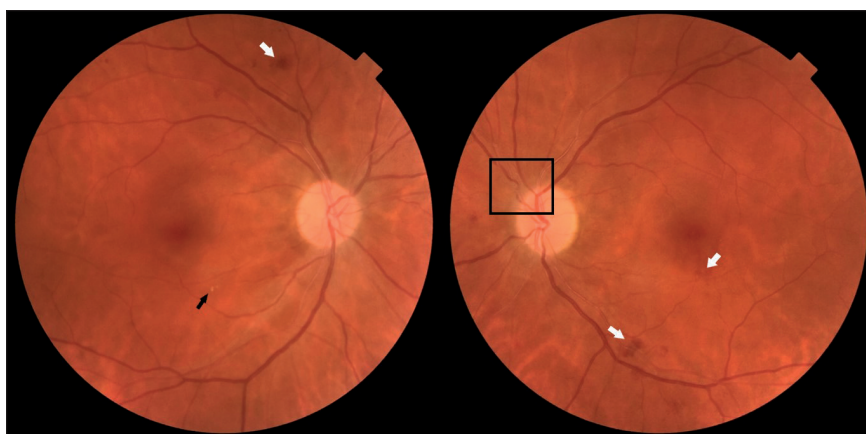


Рис. 1. Офтальмоскопия: побледнение стенок артерий, симптом артериовенозного перекреста 3 степени (черная рамка), единичные очаги твердых экссудатов (черная стрелка) и интравитреальных кровоизлияний (белая стрелка).

Fig. 1. Ophthalmoscopy: arterial blanching, grade 3 arteriovenous chiasm (black box), isolated foci of solid exudates (black arrow) and intraretinal hemorrhages (white arrow).

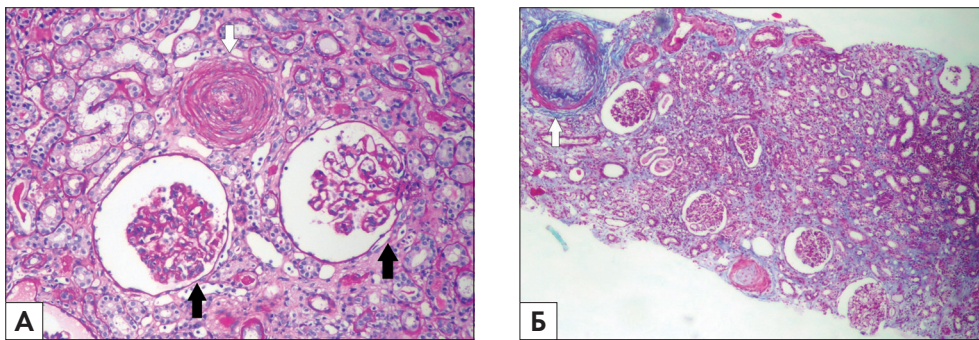


Рис. 2. А. Клубочки с ишемией капиллярных петель (черные стрелки). Артерия малого/среднего калибра, просвет которой резко сужен за счет миоинтимальной пролиферации и склероза интимы по типу «луковой шелухи» (Белая стрелка). Окраска PAS * Увеличение 200.

Б. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция, атрофия и субатрофия канальцев. Артерия среднего калибра с расширением субэндотелиального пространства, миоинтимальной пролиферацией и склерозом интимы (Белая стрелка). Окраска Трихром по Массону * Увеличение 100.

Fig. 2. A. Glomeruli with ischemia of capillary loops (black arrows). Artery of small/medium caliber, the lumen of which is sharply narrowed due to myointimal proliferation and «onion skin» intimal sclerosis (White arrow). Staining PAS * Magnification 200.

B. Diffuse focal interstitial fibrosis, tubular atrophy and subatrophy. Medium-caliber artery with subendothelial space expansion, myointimal proliferation and intimal sclerosis (White arrow). Masson Trichrome Staining * Magnification 100.

неза позволяли также предполагать возможность другой вторичной формы ТМА – ассоциированной с внутривенным применением героина. Учитывая отсутствие признаков острой ТМА, в первую очередь, минимальную выраженность гемолиза и нормальное число тромбоцитов, преимущественно хронический характер морфологических признаков ТМА, проведение плазмотерапии представлялось нецелесообразным. Пациенту проводилась комбинированная антигипертензивная терапия, позволившая достичь удовлетворительного контроля артериального давления (менее 140/90 мм рт.ст.). Пациент был выписан для продолжения лечения программным гемодиализом амбулаторно.

Обсуждение

Представленное наблюдение иллюстрирует сложный генез вторичной ТМА у пациента с наркоманией в анамнезе и тяжелой артериальной гипертензией, приближающейся по течению к злокачественной. Спектр героин-ассоциированного поражения почек, по данным литературы, включает в себя тубулоинтерстициальный нефрит, кристаллическую нефропатию, иммунокомплексный мембранопротеративный гломерулонефрит, фокальный сегментарный гломерулосклероз, в том числе коллабирующий его вариант, АА амилоидоз, однако случаев ТМА, ассоциированной с внутривенным применением героина, до сих пор описано не было [9]. Тромботическая микроангиопатия может быть вызвана производным морфина – оксиморфона гидрохлоридом или употреблением кокаина [9]. Хорошо известна роль рабдомиолиза и вазоконстрикции в развитии ОПП, ассоциированного с употреблением кокаина. Несмотря на то, что злоупотребление кокаином ассоциировано с артериальной гипертензией,

ТМА при ЗАГ, вызванной кокаином, редко описывается в литературе [5]. Однако установленное в исследованиях *in vitro* прямое повреждающее действие кокаина на эндотелий [10, 11] дает основание полагать, что опосредованное наркотиком повреждение эндотелия и активация тромбоцитов могут играть важную патогенетическую роль в развитии ТМА [5]. Ренальная ТМА, ассоциированная с ЗАГ, у потребителей кокаина морфологически характеризуется выраженным изменением артерий и артериол в виде мукоидного набухания интимы, гиперпластических изменений стенки мелких сосудов (в т.ч. по типу «луковой шелухи») [5]. Аналогичные изменения в биоптате почки были выявлены и у нашего пациента, что дает основания предполагать возможность развития ТМА, ассоциированной с ЗАГ, и в данном случае, несмотря на употребление другого наркотического средства. Это представляется вполне вероятным, поскольку случаи ТМА, описываемые как ТТП-подобное заболевание, наблюдались у пациентов, принимавших оксиморфона гидрохлорид (относящийся, как и героин, к группе полусинтетических опиоидов) внутривенно [6]. В дальнейшем также были описаны 3 случая ТМА, ассоциированной с применением оксиморфона гидрохлоридом, протекавших как классическая острая триада ТМА с развитием ОПП, морфологически характеризовавшихся выраженным мукоидным набуханием интимы междольковых артерий и артериол вплоть до полной обструкции просвета сосуда, с последующим исходом в ХБП [8]. Предполагается, что причина развития ТМА в подобных случаях связана с возможной прямой эндотелиотоксичностью покрытия из полиэтиленоксида (который применяется при изготовлении таблетированных форм оксиморфона гидрохлоридом и, как полагают, попадает в кровоток при внутривенном введении предварительно переработанных

путем измельчения, нагревания и растворения таблетированных форм) [6, 7]. Следует отметить, что ТМА, ассоциированная с употреблением наркотиков, может манифестировать по-разному и в одних случаях имеет фенотип ТГП-подобного заболевания с глубокой тромбоцитопенией, но без поражения почек [6, 7], а в других случаях на первый план выходит именно поражение почек без выраженных гематологических проявлений или при полном их отсутствии, но прогрессирующее до терминальной почечной недостаточности [8, 12]. Причина этого не вполне ясна, но нельзя исключить возможный вклад генетической предрасположенности в виде наличия мутаций в генах белков-регуляторов альтернативного пути активации комплемента в развитие того или иного клинического фенотипа.

В представленном наблюдении на первый план в клинической картине заболевания выходит именно ишемическое поражение почек в рамках ТМА. Сочетание тяжелой артериальной гипертензии и нарушения функции почек, причина которого не очевидна, с умеренной протеинурией (СПУ 1,16 г) и скудным мочевым осадком убедительно свидетельствует в пользу сосудистого генеза нефропатии. Принимая во внимание данные анамнеза, лабораторную динамику, развитие минерально-костных нарушений, преобладание в нефробιοпате гистологических признаков хронической ТМА, мы расценили настоящую ситуацию как острое повреждение почек, наложившееся на хроническую болезнь почек (ХБП), с исходом в терминальную почечную недостаточность.

Несмотря на то, что диагноз синдрома ТМА был верифицирован морфологически, генез её оставался предметом обсуждений. Дополнительные диагностические сложности создавало практически полное отсутствие гематологических симптомов: незначительная тромбоцитопения, однократно зарегистрированная на амбулаторном этапе, регрессировала самостоятельно еще до поступления в стационар. Повышенный уровень АДГ, выявленный в момент госпитализации и быстро нормализовавшийся, фактически можно было считать единственным проявлением микроангиопатического гемолиза. Таким образом, у нас отсутствовали основания для постановки диагноза первичной формы ТМА – ТГП или аГУС, в связи с чем наиболее вероятным представлялся диагноз вторичной ТМА, особенно учитывая результаты гистологического исследования нефробιοпата. Обилие признаков хронической ТМА у нашего пациента согласуется с наблюдением Tsai НМ, подчеркнувшим высокую частоту последних при морфологических исследованиях, хотя аГУС и ТГП являются орфанными заболеваниями [13]. Исходя из этого заключения и собственного опыта, можно предполагать вероятность первично хронического течения микроангиопатического процесса, длительно остающегося нераспознанным до развития

острого эпизода ТМА даже в тех случаях, когда гематологические проявления отсутствуют или выражены нечетко, как это отмечалось у нашего пациента. Ранее для обозначения такого варианта хронической ТМА S.A. DeSerres и P. Isenring предложили термин «атромбоцитопеническая тромботическая микроангиопатия», поскольку в большинстве случаев отсутствует именно тромбоцитопения, и подчеркнули связь его с неблагоприятным почечным исходом [14]. Мы полагаем, что подобный вариант ТМА можно также именовать термином «субклиническая ТМА», предложенным в нашей предшествующей работе [15], хотя первоначально использовали его для характеристики прогрессирующего течения почечной микроангиопатии у пациентов с установленным ранее диагнозом аГУС, у которых при дальнейшем динамическом наблюдении отмечалось прогрессирование ХБП в сочетании с трудно контролируемой артериальной гипертензией при минимальном или умеренном мочевом синдроме в отсутствие тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА). На наш взгляд, оба термина имеют схожее клиническое значение и правомочны при описании особенностей настоящего клинического наблюдения. Отсутствие тромбоцитопении и МАГА, по-видимому, обусловлено очаговым характером тромбообразования в почечном микроциркуляторном русле, что, с одной стороны, способно обеспечить прогрессирующее ишемическое поражение почек, но, с другой стороны, недостаточно для развития в системной циркуляции тромбоцитопении потребления и микроангиопатического гемолиза [15]. Можно предполагать, что морфологической основой «атромбоцитопенического» или «субклинического» фенотипа ТМА у нашего пациента является артериально-артериолярный тип повреждения внутрипочечной микроциркуляции: резкое сужение, вплоть до полной окклюзии, мелких артерий и артериол вследствие набухания эндотелия, интимальной пролиферации, расширения субэндотелиального пространства и склероза интимы без формирования тромбов, т.е. нетромботическое стенозирование, которое, по-видимому, не будет вызывать тромбоцитопению потребления.

После исключения системных заболеваний и инфекции в качестве возможных причин хронической ТМА мы рассматривали тяжелую АГ и длительное применение внутривенных наркотиков в анамнезе. Клинический фенотип заболевания у нашего пациента, представленный преимущественным поражением почек в отсутствие гематологических проявлений, согласуется с рядом случаев вторичной ТМА, ассоциированной с внутривенным применением наркотиков, описанных в литературе [8, 12]. Однако такой же фенотип нередко встречается и у пациентов с ЗАГ-ассоциированной ТМА. Так, В. Van den Born и соавт. выявили полный симптомокомплекс ТМА лишь у 27% из 97 больных ЗАГ с по-

чечной недостаточностью при морфологической картине ТМА у большинства из них [16]. В работе Т. Akimoto и соавт. 9 из 16 обследованных пациентов с ЗАГ, ТМА и почечной недостаточностью не имели тромбоцитопении и МАГА [17]. Ранее мы также описали двоих пациентов с ЗАГ-ассоциированной ТМА, не имевших гематологических признаков этого синдрома [18]. На первый взгляд, может показаться, что артериальная гипертония у нашего пациента не соответствовала критериям ЗАГ, поскольку значения диастолического АД не достигали критерияльных 120 мм рт.ст., а в последующем удовлетворительно контролировались комбинированной антигипертензивной терапией. Однако особенности поражения органов-мишеней – почек и глаз – тем не менее, позволяют отнести подобную форму гипертонии к разряду ЗАГ. Особенно наглядно это подтверждают результаты офтальмологического обследования пациента. Выявленные при офтальмоскопии очаги твердых экссудатов и интравитреальных кровоизлияний, характерные для картины глазного дна при ЗАГ, уже подкрепляли это предположение. Применение современных методов исследования внутриглазной гемодинамики – ЦДС и ОКТА – позволило обнаружить признаки ишемического поражения микроциркуляторного русла сетчатки в виде снижения скоростей кровотока в центральной артерии сетчатки с обеих сторон и уменьшения сосудистой плотности глубокого и поверхностного сосудистых сплетений, характерные для ТМА, ассоциированной с ЗАГ [19]. В связи с этим мы полагаем, что зарегистрированная у пациента ранее, еще до употребления наркотиков, артериальная гипертония, вероятнее всего, имела длительное тяжелое течение, в пользу чего свидетельствуют наличие выраженной гипертрофии левого желудочка, изменений глазного дна по типу ангиоретинопатии 2-3 ст. с петехиальными кровоизлияниями в макулу, а также хорошая переносимость высокого АД. Такая гипертония, безусловно, могла стать триггером ТМА у нашего пациента, индуцируя повреждение эндотелия внутрипочечных сосудов, опосредованное механизмом shear stress [20-23]. В дальнейшем длительное употребление героина, по-видимому, способствовало усилению эндотелиальной дисфункции как через прямое эндотелиотоксическое воздействие [6, 7, 10, 11], так и, возможно, усугубляя тяжесть артериальной гипертонии (по аналогии с кокаином), что в конечном итоге могло привести к микроангиопатическому повреждению внутрипочечного сосудистого русла.

Помимо обеих описанных причин эндотелиальной дисфункции, у нашего пациента можно обсуждать еще одну, относительно новую. Так, обращает на себя внимание хронологическая связь между вакцинацией против новой коронавирусной инфекции и последующим ухудшением состояния пациента, послужившим поводом для обращения за медицинской помощью. И хотя в литературе до настоящего

времени не сообщалось о корреляции между вакцинацией против SARS-CoV-2 и развитием ТМА, тем не менее описан ряд наблюдений её развития после вакцинации, в частности вакциной Oxford-AstraZeneca AZD1222 [24], а также Pfizer-BioNTech BNT162b2 [25, 26], исходя из чего правомерно предположение о возможной взаимосвязи между вакцинацией пациента и обострением существующей ренальной ТМА.

Несмотря на отсутствие у нашего пациента гематологической составляющей ТМА, клиническая острота патологического процесса сомнений не вызывала, что подтверждается и гистологическими признаками острой ТМА в виде мукоидного набухания интимы экстрагломерулярных сосудов по данным нефробиопсии. В связи с этим обоснованно возникает вопрос, возможно ли в данном случае установить диагноз вторичного ГУС, поскольку очевидно наличие нескольких триггеров ТМА, каждый из которых, включая и внутривенное применение наркотиков, можно рассматривать как комплемент-активирующее состояние. С нашей точки зрения, для этого имеются все основания, поскольку независимо от механизма воздействия, поврежденные эндотелиальные клетки способны вызвать вторичную активацию комплемента (т.н. гиперактивация, индуцированная повреждением), что приводит к развитию «комплементарного шторма» даже в отсутствие генетического дефекта в системе комплемента [27, 2, 4]. Следует также подчеркнуть, что сочетание нескольких КАС, вызвавших избыточную активацию комплемента с развитием ТМА, не исключает наличие мутаций генов белков-регуляторов альтернативного пути активации комплемента, которые могли выступать в роли предрасполагающего фактора, поскольку установлено, что наследственная и приобретенная ТМА, независимо от её патогенеза, могут иметь перекресты. Так, для развития классического аГУС могут потребоваться триггеры, а вторичный ГУС может иметь генетическую основу [28]. В связи с этим представляется целесообразным проведение нашему пациенту генетического исследования системы комплемента с целью оценки прогноза возможной трансплантации почки.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует трудности в определении нозологической принадлежности синдрома ТМА, которые усугубляются его «неполным» фенотипом – без гематологических проявлений. Подобный фенотип встречается как при ТМА, ассоциированной с ЗАГ, так и при ТМА, ассоциированной с внутривенным применением наркотических веществ, поэтому при наличии обоих комплемент-активирующих состояний очень сложно определить, какое из них было доминирующим, а какое могло усугубить уже имеющееся эндо-

телиальное повреждение. Ранее столь необычную ситуацию рассматривали бы как вторичную ТМА. Сегодня, когда доказана возможность активации альтернативного пути комплемента в ответ на повреждение эндотелия независимо от механизма этого повреждения, представляется оправданным применение термина «вторичный ГУС», который, как и классический аГУС, принадлежит к группе комплемент-опосредованной ТМА. Принимая во внимание вовлеченность комплемента в патогенез обеих этих форм, оправданы попытки применения комплемент-блокирующих препаратов у пациентов с вторичным ГУС. Однако, как мы полагаем, такая терапия может оказаться эффективной лишь в случаях полного клинико-лабораторного симптомокомплекса ТМА. В отсутствие гематологических проявлений заподозрить ТМА достаточно трудно. Тем не менее, следует помнить, что развитие тяжелой артериальной гипертензии в сочетании с прогрессирующей почечной недостаточностью у молодых пациентов даже в отсутствие тромбоцитопении и/или МАГА, должно наводить на мысль о возможной ТМА. Не менее важное значение у таких пациентов имеет тщательный сбор анамнеза, анализ которого поможет выявить комплемент-активирующие состояния и тем самым ускорить верификацию диагноза. И, безусловно, в любом случае окончательный диагноз в подобных случаях будет зависеть от генетического исследования системы комплемента, которое сейчас становится все более доступным.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Авторы:

Наталья Львовна Козловская,
e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-4275-0315

Дмитрий Валерьевич Стариков,
e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-0604-9521

Татьяна Витальевна Бондаренко,
e-mail: tatiana.v.bondarenko@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-0701-1805

Ольга Александровна Волкова,
e-mail: volchik2604@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-1996-2133

Екатерина Сергеевна Столяревич,
e-mail: stolyarevich@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-0402-8348

Елизавета Игоревна Краснолуцкая,
e-mail: liza.krasnolutskaia@mail.ru,
ORCID: 0000-0001-9681-4129

Татьяна Вячеславовна Смирнова,
e-mail: t_smirnova66@mail.ru,
ORCID: 0000-0001-5137-6786

Authors:

Prof. Natalia L. Kozlovskaya,
e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-4275-0315

Dmitry V. Starikov,
e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-0604-9521

Tatiana V. Bondarenko,
e-mail: tatiana.v.bondarenko@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-0701-1805

Olga A. Volkova,
e-mail: volchik2604@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-1996-2133

Prof. Ekaterina S. Stolyarevich,
e-mail: stolyarevich@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-0402-8348

Elizaveta I. Krasnolutskaia,
e-mail: liza.krasnolutskaia@mail.ru,
ORCID: 0000-0001-9681-4129

Tatiana V. Smirnova,
e-mail: t_smirnova66@mail.ru,
ORCID: 0000-0001-5137-6786

Вклад авторов: Н.Л.К. – концепция и дизайн работы; написание текста; Д.В.С. – написание текста; сбор и обработка клинических данных; оформление окончательного варианта текста работы; Т.В.Б. и О.А.В. – сбор и обработка клинических данных; Е.С.С. – выполнение и обработка результатов гистологического исследования нефробиоптата; подготовка иллюстраций; Е.И.К. и Т.В.С. – выполнение и обработка результатов офтальмологического обследования; подготовка иллюстраций.

Authors contribution: N.L.K. – concept and design of the work; writing text; D.V.S. – writing the text; collection and processing of clinical data; preparation of the final version of the text of the work; T.V.B. and O.A.V. – collection and processing of clinical data; E.S.S. – execution and processing of the results of histological examination of the nephrobiopate; preparation of illustrations; E.I.K. and T.V.S. – performing and processing the results of an ophthalmological examination; preparing illustrations.

Список литературы

1. Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13(2): 300–317. doi: 10.2215/CJN.00620117.
2. Praga M., Rodríguez de Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. Kidney Int. 2019; 95(6): 1298–1300. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.043.
3. Olson S.R., Lu E., Sulpizio E. et al. TG. When to Stop Eculizumab in Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. Am J Nephrol. 2018; 48(2): 96–107. doi: 10.1159/000492033.

4. Berger B.E. Atypical hemolytic uremic syndrome: a syndrome in need of clarity. *Clin Kidney J.* 2018; 12(3): 338–347. doi: 10.1093/ckj/sfy066.
5. Gu X., Herrera G.A. Thrombotic microangiopathy in cocaine abuse-associated malignant hypertension: report of 2 cases with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131(12): 1817–20. doi: 10.5858/2007-131-1817-TMICAM.
6. Nataatmadja M., Divi D. Relapsing thrombotic microangiopathy and intravenous sustained-release oxycodone. *Clin Kidney J.* 2016; 9(4): 580–2. doi: 10.1093/ckj/sfw039.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). “Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)-like illness associated with intravenous Opana ER abuse--Tennessee, 2012.” *MMWR. Morbidity and mortality weekly report vol. 62,1 (2013):* 1–4.
8. Ambruzs J.M., Serrell P.B., Rabim N. et al. Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury associated with intravenous abuse of an oral extended-release formulation of oxycodone hydrochloride: kidney biopsy findings and report of 3 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(6): 1022–6. doi: 10.1053/ajkd.2014.01.015.
9. Sethi S. The Changing Spectrum of Heroin-Associated Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(7): 975–976. doi: 10.2215/CJN.06080518.
10. Tacker D.H., Okorodudu A.O. Evidence for injurious effect of cocaethylene in human microvascular endothelial cells. *Clin Chim Acta.* 2004; 345(1-2): 69–77. doi: 10.1016/j.cccn.2004.02.031.
11. Kolodgie F.D., Wilson P.S., Mergner W.J. et al. Cocaine-induced increase in the permeability function of human vascular endothelial cell monolayers. *Exp Mol Pathol.* 1999; 66(2): 109–22. doi: 10.1006/exmp.1999.2253.
12. Robson K.J., Clucas D., Filshie R. et al. Thrombotic microangiopathy associated with intravenous injection of extended-release oxycodone. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017: bcr2017220977. doi: 10.1136/bcr-2017-220977.
13. Tsai H.M. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus Med Rev.* 2014; 28(4): 187–97. doi: 10.1016/j.tmr.2014.08.004.
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(3): 1048–50. doi: 10.1093/ndt/gfn687.
15. Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Кузнецов Д.В. и соавт. 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.
16. van den Born B.J., Honnebiel U.P., Koopmans R.P. et al. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension.* 2005; 45(2): 246–51. doi: 10.1161/01.HYP.0000151620.17905.ee.
17. Akimoto T., Muto S., Ito C. et al. Clinical features of malignant hypertension with thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Hypertens.* 2011; 33(2): 77–83. doi: 10.3109/10641963.2010.503303.
18. Козловская Н.Л., Акаева М.И., Столяревич Е.С. и др. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная со злокачественной артериальной гипертензией. *Клиническая нефрология.* 2017; 1: 49–56.
Kozlovskaya N.L., Akaeva M.I., Stolyarevich E.S. et al. Thrombotic microangiopathy associated with malignant arterial hypertension. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2017; 1: 49–56.
19. Шелудченко В.М., Козловская Н.Л., Смирнова Т.В. и др. Офтальмологические аспекты сосудистых и функциональных изменений при злокачественной артериальной гипертензии почечного генеза. *Вестник офтальмологии.* 2020; 136(4-2): 324–332. doi: 10.17116/oftalma2020136042324.
Sheludchenko V.M., Kozlovskaya N.L., Smirnova T.V. et al. Oftalmologicheskie aspekty sosudistykh i funktsional'nykh izmenenii pri zlokachestvennoi arterial'noi gipertonii pochechnogo geneza [Ophthalmic aspects of vascular and functional changes in malignant arterial hypertension of renal origin]. *Vestn Oftalmol.* 2020; 136(4.Vyp.2): 324–332. Russian. doi: 10.17116/oftalma2020136042324.
20. Ruggenti P., Remuzzi G. Malignant vascular disease of the kidney: nature of the lesions, mediators of disease progression, and the case for bilateral nephrectomy. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27(4): 459–75. doi: 10.1016/s0272-6386(96)90155-9.
21. Shibagaki Y., Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): can we differentiate one from the other? *Hypertens Res.* 2005; 28(1): 89–95. doi: 10.1291/hypres.28.89.
22. Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet.* 2000; 356(9227): 411–7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02539-3.
23. Mathew R.O., Nayer A., Asif A. The endothelium as the common denominator in malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Hypertens.* 2016; 10(4): 352–9. doi: 10.1016/j.jash.2015.12.007.
24. Tiede A., Sachs U.J., Czypalinn A. et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood.* 2021; 138(4): 350–353. doi: 10.1182/blood.2021011958.
25. De Fabritiis M., Angelini M.L., Fabbriozio B. et al. Renal Thrombotic Microangiopathy in Concurrent COVID-19 Vaccination and Infection. *Pathogens.* 2021; 10(8): 1045. doi: 10.3390/pathogens10081045.
26. Tanaka F., Katayama K., Job K. et al. Minimal change disease with thrombotic microangiopathy following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Clin Kidney J.* 2021; 15(3): 567–568. doi: 10.1093/ckj/sfab234.
27. Jokiranta T.S. HUS and atypical HUS. *Blood.* 2017; 129(21): 2847–2856. doi: 10.1182/blood-2016-11-709865.
28. Aigner C., Schmidt A., Gaggl M. et al. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clin Kidney J.* 2019; 12(3): 333–337. doi: 10.1093/ckj/sfz040.

Дата получения статьи: 28.04.2022

Дата принятия к печати: 25.06.2022

Submitted: 28.04.2022

Accepted: 25.06.2022