

53. *Sadler J.E., Moake J.L., Miyata T. et al.* Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura // Broudy V.C., Berliner N., Larson R.A., Leung L.L.K. Hematology. 2004. Washington, D.C.: American Society of Hematology. 2004. P. 407–423.
54. *Savage B., Almous-Jacobs F., Ruggeri Z.M.* Specific synergy of multiple substrate-receptor interaction in platelet thrombus formation under flow // Cell. 1998. Vol. 94. P. 657–666.
55. *Savage B., Sixma J.J., Ruggeri Z.M.* Functional self-association of von Willebrand factor during platelet adhesion under flow // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002. Vol. 99. P. 425–430.
56. *Scully M.F., Cohen H., Cavenagh J.D. et al.* Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS 13 // Br. J. Haematol. 2006. Vol. 136 (3). P. 451–461.
57. *Siedlecki C.A., Lestini B.J., Kottke-Marchant K.K. et al.* Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor // Blood. 1996. Vol. 88. P. 2939–2950.
58. *Smith J.W., Weinstein R.* Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and American Society for Apheresis // Transfusion. 2003. Vol. 43. P. 820–822.
59. *Souto J.C., Almasy L., Muniz-Diaz E. et al.* Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. Vol. 20. P. 2024–2028.
60. *Souto J.C., Almasy L., Soria J.M. et al.* Genome-wide linkage analysis of von Willebrand factor plasma levels: Results from the GAIT project // Thromb. Haemost. 2003. Vol. 89. P. 468–474.
61. *Sutor G.C., Schmidt R.E., Albrecht H.* Thrombotic microangiopathies and HIV infection: Report of two typical cases, features of HUS and TTP, and review of the literature // Infection. 1999. Vol. 27. P. 12–15.
62. *Suzuki M., Murata M., Matsubara Y. et al.* Detection of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in human platelets // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. Vol. 313. P. 212–216.
63. *Tangelder G.J., Slaaf D.W., Arts T. et al.* Wall shear rate in arterioles in vivo: Least estimates from platelet velocity profiles // Am. J. Physiol. 1988. Vol. 254. P. H1059–H1064.
64. *Vesely S.K., Li X., McMinn J.R. et al.* Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura – haemolytic uremic syndrome // Transfusion. 2004. Vol. 44. P. 1149–1158.
65. *Veyradier A., Lavergne J.M., Ribba A.S. et al.* Ten candidate ADAMTS 13 mutations in six French families with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upschaw–Schulman syndrome) // J. Thromb. Haemost. 2004. Vol. 2. P. 424–429.
66. *Wada H., Kaneko T., Obiwa M. et al.* Plasma cytokine levels in thrombotic thrombocytopenic purpura // Am. J. Hematol. 1992. Vol. 40. P. 167–170.
67. *Wagner D.D., Lawrence S.O., Ohlsson-Wilhelm B.M. et al.* Topology and order of formation of interchain disulfide bonds in von Willebrand factor // Blood. 1987. Vol. 69. P. 27–32.
68. *Zeigler Z.R., Shaddock R.K., Gryn J.F. et al.* Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) // J. Clin. Apher. 2001. Vol. 16. P. 19–22.
69. *Zheng X., Chung D., Takayama T.K. et al.* Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. P. 41059–41063.
70. *Zheng X., Majerus E.M., Sadler J.E.* ADAMTS 13 and TTP // Curr. Opin. Hematol. 2002. Vol. 9. P. 389–394.
71. *Ziman A., Mitri M., Klapper E. et al.* Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature // Transfusion. 2005. Vol. 45. P. 41–49.

Дата получения статьи: 9.01.12
Дата принятия к печати: 25.03.12

Тромботическая микроангиопатия почек как единственное проявление наследственной тромбофилии; особенности клинического течения (Клинические наблюдения)

Е.И. Баранникова, О.Н. Понкина
**ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»,
уронефрологический центр, г. Краснодар**

Thrombotic kidney microangiopathy as the sole manifestation of hereditary thrombophilia, clinical features

Clinical observations

E.I. Barannikova, O.N. Ponkina
GUZ «Regional Clinical Hospital № 1, S. Ochapovsky», kidney center, Krasnodar

Ключевые слова: тромбофилия, наследственная тромбофилия, тромботическая микроангиопатия.

Тромботическая микроангиопатия почек – особая болезнь почек, сосудистого генеза, диагностировать которую стало возможно лишь в последние годы с развитием и распространением функциональной нефро-

Адрес для переписки: 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, 167. ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского, отделение нефрологии
Телефон: (861) 252-74-81, (861) 253-32-79. Баранникова Елена Ильинична
E-mail: barannikov-a@mail.ru

биопсии. Не менее важным для клинициста и практического врача является возможность дифференцировать первичные и вторичные формы тромботической микроангиопатии почек, а также выделять ее наследственные формы путем исследования полиморфизма генов.

Приводим клинические наблюдения развития тромботической микроангиопатии почек как единственного клинического проявления наследственной тромбофилии.

Thrombotic kidney microangiopathy is a special kidney disease of vascular origin. Its diagnostics became possible only recently thanks to the development and advancement of diagnostic puncture nephrobiopsy. The differentiation between primary and secondary forms of thrombotic microangiopathy kidney are very important for a clinician as well as the ability to allocate its hereditary forms by studying gene polymorphisms.

We present clinical observations of thrombotic microangiopathy kidney as the single clinical manifestation of hereditary thrombophilia.

Key words: *thrombophilia, inherited thrombophilia, thrombotic microangiopathy.*

Введение

Впервые термин «тромботическая микроангиопатия» был применен в 1952 году W.S. Symmers для определения повреждения микрососудов при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП). Основной чертой этого типа повреждения является утолщение сосудистой стенки (в основном капилляров и артериол) с отеком и отслойкой эндотелиальных клеток от базальной мембраны, накоплением ворсинчатого материала в субэндотелии. Расширение субэндотелиального пространства и образование тромбоцитарных тромбов в просвете ведет к частичной или полной окклюзии сосудов, механическому разрушению эритроцитов при прохождении крови через суженное сосудистое пространство с развитием Кумбс-отрицательной микроангиопатической гемолитической анемии. [7]. То есть тромботическая микроангиопатия – понятие морфологическое, поэтому столь велико значение пункционной прижизненной нефробиопсии при установлении клинического диагноза, а вернее клинико-морфологического диагноза. Особенностью окклюзивного поражения мелких артерий, артериол и капилляров является отсутствие периваскулярной клеточной инфильтрации и других признаков васкулита [7], клубочки с утолщенными стенками капилляров, главным образом из-за набухания эндотелия и субэндотелиальной ткани, а также из-за отложения вещества, содержащего фибрин в просвете капилляров, под эндотелием и в мезангии. В междольковых и приносящих артериолах развиваются фибриноидный некроз и гиперплазия интимы. Просветы этих артериол бывают закрыты тромбами [9, 10, 8]. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата почки обнаруживают диффузные или очаговые отложения фибрина вдоль стенки капилляров и в мезангии, могут выявляться депозиты IgG, IgM, C3, C1q [7]. Сходные сосудистые изменения обнаруживают в почках и при гемолитико-уремическом синдроме (ГУС), что дало основание объединить ГУС и ТТП под общим названием «тромботическая микроангиопатия» [7]. Основные клинические проявления тромботической микроангиопатии – тромбоцитопения, потребление, гемолитическая анемия, нарушение функции почек ишемического генеза [6]. Умеренный мочевого синдром сопровождается тяжелой артериальной гипертензией [6]. ТТП и ГУС представляют собой острые терапевтические ситуации, при которых помимо поражения почек развиваются сходные поражения других различных органов и систем: центральной нервной системы, желу-

дочно-кишечного тракта, сердца с развитием инфаркта миокарда, нарушений ритма и проводимости [6].

В настоящее время перечень болезней, в основе которых лежит тромботическая микроангиопатия, значительно расширился, в связи с чем возникло разделение на первичные формы ТМА, к которым традиционно относятся гемолитико-уремический синдром (типичный, ассоциированный с диареей и атипичный, не ассоциированный с диареей, наследственный), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (острая, хроническая рецидивирующая, наследственная) и вторичные формы ТМА, ассоциированные с беременностью и родами, СКВ, системной склеродермией, злокачественной артериальной гипертензией, АФС, злокачественными опухолями, трансплантацией, ВИЧ-инфекцией, приемом лекарств, гломерулонефритами, аортокоронарным шунтированием, искусственными сердечными клапанами [6]. 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 [2].

Таким образом, ТМА – это клинико-морфологический синдром. С целью верификации диагноза и проведения дифференциального диагноза необходимо прежде всего детальное изучение анамнеза, выделение ведущих синдромов, изучение гемограммы, коагулограммы, иммунного статуса, выполнение прижизненной диагностической нефробиопсии.

Проявлениями тромбофилии служат множественные и рецидивирующие тромбозы различной локализации, часто возникающие после физического перенапряжения, хирургического вмешательства, травмы в связи с беременностью.

Риск развития тромбофилии увеличивается при наличии генетической предрасположенности (наследственные тромбофилии), некоторых приобретенных заболеваниях: тромбоцитозы, эритремия, антифосфолипидный синдром, злокачественные новообразования, атеросклероз, мерцательная аритмия, варикозная болезнь конечностей, ряд аутоиммунных заболеваний, артериальная гипертензия.

Наследственные тромбофилии следует подозревать у молодых, при семейной предрасположенности к тромбозам. Чаще всего речь идет о дефекте фактора V, примерно в 10 раз реже встречаются мутации генов антитромбина III и протеинов С и S. Риск тромбоза у гетерозигот по какой-либо из этих мутаций составляет 1–2% в год.

Публикации, описывающие поражение почек у

больных, имеющих генетическую тромбофилию, очень малочисленны и появились в последние годы в связи с возможностью выявлять аллельный полиморфизм генов и морфологически оценивать характер нефропатии.

Так, наблюдения клиники им. Е.М. Тареева свидетельствуют о возможности поражения почек у лиц с наследственной тромбофилией [3]. У 25 наблюдаемых больных с генетической тромбофилией, у 3 пациентов при биопсии почки выявлены только гистологические признаки ТМА, у 22 пациентов – сочетающиеся с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита [3]. Из 25 пациентов у 19 (76%) больных выявлена мультигенная форма тромбофилии и наиболее часто встречались мутации генов MTHFR и PAI-1 [3]. Генотип C/T MTHFR обнаружен – у 15 (60%) больных, генотип T/T MTHFR – у 4 (16%) больных, генотип 4G/5G гена PAI-1 у 11 (48%), а 4G/4G – у 8 (35%) пациентов [3]. Реже отмечены другие мутации: гетерозиготная мутация генов PTG – у 3 (12%) больных, гетерозиготная мутация Leiden – у 2 (8%) больных [3]. Таким образом, эти данные не только свидетельствуют о возможности поражения почек у лиц с наследственной тромбофилией, но и подтверждают роль микроангиопатического тромбообразования в генезе нефропатии [3]. В этой же клинике описан клинический случай сочетания нодулярного гломерулосклероза у больной сахарным диабетом 2-го типа и ТМА на фоне наследственной тромбофилии [4]. Каган М.Ю. и соавторы представили пациента с развитием тромботической микроангиопатии при ювенильном дерматомиозите [2]. В 2008 г. нами был представлен уникальный клинический случай одновременного развития артериальных и венозных тромбозов у больного, страдающего генетической гипергомоцистеинемией и иммунокомплексным гломерулонефритом с нефротическим синдромом [1]. В многочисленных работах, посвященных проблеме гипергомоцистеинемии, было показано, что она является фактором риска для развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, тромбоза артерий среднего и мелкого калибра, приводит к гломерулярной дисфункции и гломерулярному склерозу [5]. Однако механизм, приводящий к таким последствиям гипергомоцистеинемии, до сих пор остается недостаточно изученным [5].

Представляем клинические наблюдения изолированной почечной ТМА в рамках генетической тромбофилии у пациентов нефрологического отделения Краевой клинической больницы № 1 г. Краснодара, особенности клиники и течения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент 53 лет поступил в нефрологическое отделение в плановом порядке в сентябре 2008 года с целью уточнения характера впервые развившейся нефропатии, осложненной почечной дисфункцией. Ранее заболеванием почек не страдал, анализы мочи не контролировались. В 1976 году перенес аппендэктомию, в 23-летнем возрасте пролечен по поводу острого гайморита, в августе 2007 года по поводу пневмонии. Тогда же впервые, со слов больного, выявлена артериальная гипертензия, которая расценена как эссенциальная. Гипотензивные препараты принимал нерегулярно. О проводимом лечении не знает. Состо-

яние резко ухудшилось в конце июля 2008 года, когда появились периферические отеки лица, рук, нижних конечностей. В течение месяца отеки нарастали, что заставило больного обратиться за медицинской помощью. 26.08.08 г. госпитализирован в стационар по месту жительства, где находился по 10.09.08 г. Согласно представленному направлению из центральной районной больницы: гемоглобин крови – 141 г/л, протеинурия – следовая, осадок мочи – без особенностей, общий белок сыворотки – 83,3 г/л, креатинин сыворотки в динамике: 190,3–218–220–198–188 мкмоль/л, глюкоза крови – 3,5–5,5–4,5–5,9 ммоль/л. Артериальная гипертензия имела свои особенности течения: высокий уровень при поступлении в дебюте заболевания, с постепенным спонтанным регрессом вплоть до нормализации артериального давления: 200/120–190/100–150/100–130/90–120/80–120/80 мм рт. ст. Стабилизации состояния удалось добиться, применив только лишь симптоматическое лечение: эуфиллин, лазикс, кардиаск, верошпирон, престариум, диувер. Отеки в динамике регрессировали, артериальное давление снизилось и стабилизировалось в пределах 120/80 мм рт. ст. Учитывая неясный характер нефропатии, сохраняющуюся азотемию, направлен в специализированное нефрологическое отделение Краевой клинической больницы № 1 г. Краснодара. При поступлении, по данным УЗИ, почки нормальных размеров: правая – 113 × 65 мм, левая – 112 × 67 мм, паренхима сохранная – 19–18 мм, нарушений оттока мочи не выявлено. Гемоглобин крови в динамике – 144 г/л, тромбоциты крови – 210×10^9 /л, СОЭ – 16 мм/ч, общий холестерин 7,15 ммоль/л, креатинин сыворотки в динамике с тенденцией к снижению – 163 мкмоль/л, мочевины сыворотки 8,39 ммоль/л, фибриноген крови – 5,8 г/л, протеинурия 0,1 г/л, в осадке мочи эритроциты неизмененные 0–1–2 в п/зрения, лейкоциты 3–5 в п/зрения, суточная протеинурия 0,16 г/сут, относительная плотность мочи в пробе Зимницкого 1007–1018.

Характер нефропатии остался неясным. Учитывая протеинурию субнефротического уровня, отеки, почечную дисфункцию, тяжелую артериальную гипертензию в дебюте, заболевание расценено как острый нефритический синдром. Обращала внимание острота болезни и тяжесть течения в дебюте и наметившаяся положительная динамика на фоне симптоматического лечения без применения какой-либо иммунодепрессивной терапии. В то же время прогноз болезни вызывал опасение. Сохраняющаяся почечная дисфункция указывала на тяжелое почечное повреждение. Экстренно начата индукционная иммунодепрессивная терапия кортикостероидами: преднизолон в дозе 60 мг/сут ежедневно внутрь. Продолжен прием ингибиторов АПФ в малых дозах. В связи с неясными этиологией и патогенезом данного повреждения почек, с целью верификации острого нефритического синдрома и почечной дисфункции выполнена диагностическая пункционная нефробиопсия. Светооптическое исследование выполнено с использованием следующих окрасок: гематоксилин-эозин, PAS-реакция, трихром по Массону, импрегнация солями серебра по Джонсу, Конго-красный. В биоптате получено 20 клубочков, из них 1 склерозирован, в 2 утолщенные капиллярные петли, остальные 17 клубочков не изменены. В интерстиции очаговый фиброз и лимфогистиоцитарная инфильтрация. Дистрофия эпителия канальцев, в отдельных – зернистые цилиндры. Интимальный фиброз отдельных артериол, периваскулярный фиброз, парциальный фибриноидный некроз стенки артериол (рис. 1–3). Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием FITC – конъюгированных антител к человеческим IgA, IgM, IgG, C1q, C3, фибриногену, каппа и лямбда легким цепям. По периферии клубочков выявлена экспрессия C3 (+++). С остальными реагентами результат отрицательный.

Учитывая данные иммунофлюоресценции, утолщенные стенки

капилляров, парциальный фибриноидный некроз стенки артериол, морфологические изменения нефробиоптата расценены как проявления тромботической микроангиопатии почек. При дополнительном обследовании выявлена умеренная гипергомоцистеинемия. Уровень гомоцистеина составил 23,33 мкмоль/л. Волчаночный антикоагулянт не обнаружен, LE-феномен отрицательный, уровень антител к кардиолипину в пределах нормы.

Острый характер нефропатии, морфологические признаки тромботической микроангиопатии, гипергомоцистеинемия позволили предположить у больного наследственную тромбофилию. При генетическом исследовании образца ДНК обнаружена мутация С677Т в гене МТНFR в гетерозиготном состоянии. Исследуемые мутации в генах FV и FII не обнаружены.

Заключительный клинический и морфологический диагноз у данного пациента был сформулирован следующим образом: «Ренальная тромботическая микроангиопатия. Нефробиопсия (сентябрь 2008 г.). Неолигурическая ОПН от 26.08.08 г., восстановительный период. Наследственная тромбофилия, носительство мутации С677Т в гене МТНFR в гетерозиготном состоянии. Гипергомоцистеинемия».

Наследственная тромбофилия и гипергомоцистеинемия, ассоциированная с генными мутациями, являются предрасполагающими факторами. Вероятно, основным триггерным фактором, приведшим к развитию микроциркуляторного тромбообразования у данного пациента, явилось перегревание и обезвоживание в результате длительной и интенсивной физической работы (пациент по профессии комбайнер) в условиях летней жары (в это время дневная температура воздуха достигала на Кубани около 40 °С).

Из стационара пациент выписан с положительной динамикой: практически исчезли отеки, нормализовалось артериальное давление, снизилась масса тела (минус 10 кг). Амбулаторно продолжено постепенное снижение дозы преднизолона до полной отмены в связи с отсутствием показаний, прием ингибиторов АПФ в малых дозах, прием курантила в дозе 150 мг/сут. С целью коррекции гипергомоцистеинемии рекомендован постоянный прием фолиевой кислоты 5 мг + пиридоксин 4 мг + цианкобаламин 6 мкг (ангиовит 1 табл. в сутки), с целью коррекции гиперхолестеринемии прием статинов. В связи с невозможностью в амбулаторных условиях обеспечить длительное лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами, а также должный контроль лечения, антикоагулянтная терапия не назначалась.

Пациент активно наблюдался в течение года, динамика уровня креатинина сыворотки выглядела следующим образом: 134–118,7–125,10–110,30–99,90–107,9–98,4 мкмоль/л. Через год уровень креатинина сыворотки составил 98,4 мкмоль/л при норме до 115 мкмоль/л, СКФ по Cockcroft Gault – 115 мл/мин, но сохранялось стойкое снижение концентрационной функции почек, на что указывала относительная плотность мочи в пределах 1003–1011, раздельная СКФ по данным ангиореносцинтиграфии – 38,3–38,6 мл/мин, протеинурия не достигала 1,0 г/сут, сохраняясь в пределах 0,20–0,125–0,145 г/сут, осадок мочи без особенностей. На фоне длительного приема ангиовита замечено значимое снижение уровня гомоцистеина до 19,37 мкмоль/л и до 14,10 мкмоль/л к маю 2009 г. Сохранялась стойкая гиперхолестеринемия – 7,83–8,02–7,21–5,22 ммоль/л, вероятно, обусловленная неадекватной дозой статинов и нарушением диеты, умеренная гиперфибриногенемия – 4,81–4,8–5,09 г/л, вероятно, обусловленная отсутствием должной антикоагулянтной терапии, тромбоциты крови – 190×10^9 /л. Пациент в настоящее время стабилен, в удовлетворительном состоянии. Продолжает получать ангиовит 1 т в день, ингибиторы АПФ в малых дозах, статины, курантил заменен на ацетилсалициловую кислоту, ки-

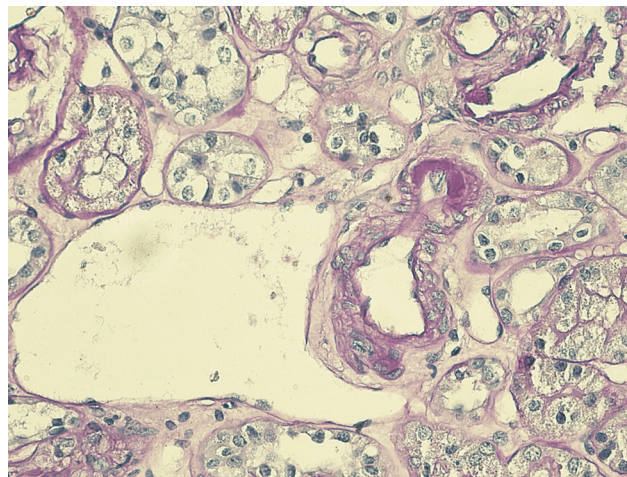


Рис. 1. Стенка артериолы неравномерно утолщена с сегментарным фибриноидным некрозом. Окраска PAS-реакция, $\times 400$

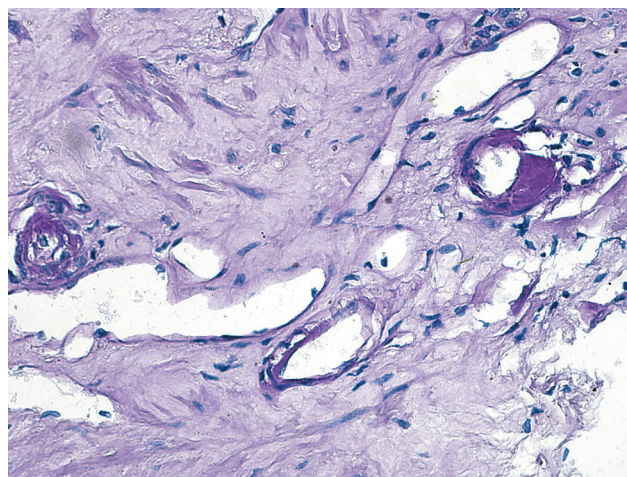


Рис. 2. В интерстиции очаговый фиброз и лимфоцитарная инфильтрация. Интимальный фиброз отдельных артериол, периваскулярный фиброз, парциальный фибриноидный некроз стенки артериол. Окраска PAS-реакция, $\times 400$

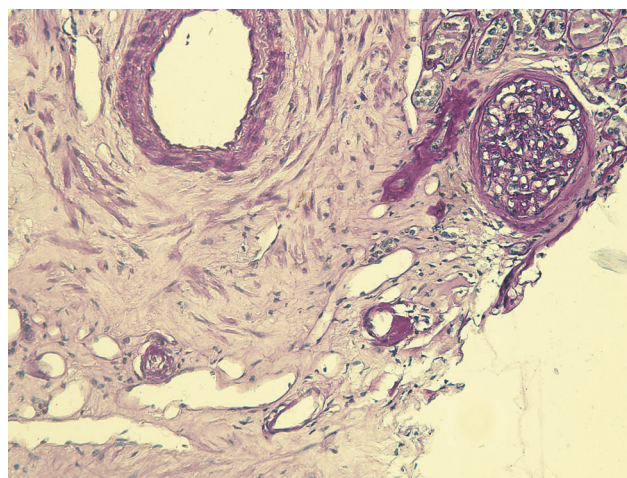


Рис. 3. В интерстиции очаговый фиброз, перигломерулярный склероз, стенки капиллярных петель клубочка утолщены, инсудативные изменения стенок артериол (фибриноидный некроз, гиалиноз). Окраска PAS-реакция, $\times 400$

шечнорастворимую форму 100 мг/сут.

Клиническое наблюдение 2

Молодой человек, 1984 года рождения, армянской национальности, поступил в нефрологическое отделение Краевой клинической больницы № 1 г. Краснодара в октябре 2010 года. Со слов больного, в 2005 году перенес острую почечную недостаточность с последующим полным восстановлением функции. Тяжесть течения ОПН потребовала проведения заместительной почечной терапии (гемодиализ № 1). Диагностическая нефробиопсия с целью верификации острого повреждения почек не выполнялась, клинически, со слов больного, диагностирован острый интерстициальный нефрит. Иммуносупрессивная терапия не проводилась. По мере восстановления функции почек выписан на амбулаторное лечение. Медицинская документация из стационара и поликлиники не представлена в связи с утратой. В течение пяти лет чувствовал себя удовлетворительно, анализы мочи не контролировал. С лета 2010 года сформировалась артериальная гипертензия, легко корригируемая одним гипотензивным препа-

ратом. Регулярность приема препарата не соблюдалась. Резкое и внезапное ухудшение состояния 3.10.10 г., когда без видимой причины появился озноб, повысилась температура тела до субфебрильных цифр, а к вечеру до 39 градусов. Одновременно обратил внимание на появление мочи цвета «мясных помоев». Эпизод макрогематурии кратковременный. Диагностическая цистоскопия по месту жительства на момент макрогематурии не выполнена. При динамическом контроле: протеинурия 1,5–3,0–0,28 г/л, микрогематурия до 10–12 в п/зр. Суточная протеинурия в динамике 1,22–0,78 г/сут, общий белок сыворотки – 74,43 г/л, альбумин сыворотки – 44,59 г/л, креатинин сыворотки – 96,2 мкмоль/л. Развитие макрогематурии на фоне гипертермии и стойкая протеинурия наводили на предположение об иммунной болезни почек. Но при морфологическом исследовании нефробиоптата выявлена тромботическая микроангиопатия почек с ишемическим сморщиванием 14% клубочков. Светооптическое исследование выполнено с использованием следующих окрасок: гематоксилин-эозин, PAS-реакция, трихром по Массону, импрегнация солями серебра по Джонсу, Конго-красный. В материале нефробиопсии представлено 14 клубочков, склерозированных не выявлено, два клубочка в состоянии ишемического сморщивания, остальные клубочки с раскрытыми капиллярными петлями, в отдельных приносящих артериолах фибриноидный некроз интимы, очаговая вакуолярная дистрофия эпителия канальцев, в отдельных канальцах зернистые цилиндры, в интерстиции очаговый периваскулярный фиброз (рис. 4, 5). Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием FITC – конъюгированных антител к человеческим IgA, IgM, IgG, C1q, C3, фибриногену, каппа и лямбда легким цепям. По данным иммунофлюоресценции с антисыворотками результат отрицательный.

С целью дифференциального диагноза проведено дополнительное обследование на маркеры АФС, уровень гомоцистеина, генетический анализ с целью выявления аллельного полиморфизма методом ПЦР: MTHFR (гомоцистеин) (C677T), фактор V (Лейдена) (G169A), фактор II (протромбин) (G2021A), ингибитор активатора плазминогена (PAI) 1-675 5G\4G, коагуляционный фактор VII F7 Arg 353 Gin, фибриноген бета FGB – 455 G – A, редуктазу метионинсинтетазу MTRR II e 22 Met (66a – g). В результате проведенного обследования выявлена гетерозиготная мутация ингибитора активатора плазминогена (PAI) 1-675 5G\4G, гетерозиготная мутация редуктазы метионинсинтетазы MTRR II e 22 Met (66a – g), что подтвердило наследственную тромбофилию с развитием ренальной тромботической микроангиопатии. Исключены АФС. В динамике сохранился стойкий мочевого синдром с умеренной протеинурией – 0,76 г/сут, эритроцитурией до 15 в п/зр, по Нечипоренко 10–12,5–37,75 × 10⁶/л, при сохранной функции почек. Гиперхолестеринемия – 6,4 ммоль/л. Гемоглобин крови – 145 г/л, СОЭ – 11 мм/ч, тромбоциты крови – 230 × 10⁹/л. Гомоцистеин и показатели коагулограммы в пределах нормы. Маркеры азотемии: креатинин сыворотки – 94 мкмоль/л, мочевины сыворотки – 6,63 ммоль/л. Расчетная СКФ по Cockcroft Gault – 145 мл/мин, при норме у мужчин 100–150 мл/мин. Раздельная СКФ по данным ангиореносцинтиграфии – 54,7–59,3 мл/мин. По УЗИ почки нормальных размеров, паренхима – 18–16 мм, динамика не нарушена.

С учетом клиники, генетического исследования, данных морфологии почки заключительный клинический диагноз сформулирован следующим образом: «Ренальная тромботическая микроангиопатия с ишемическим сморщиванием клубочков 14%. ХПН 0 ст. ХБП I ст. Наследственная тромбофилия. Носительство мутации II e 22 Met (66a – g) в гене MTRR в гетерозиготном состоянии, носительство мутации 1-675 5G\4G в гене (PAI), в гетерозиготном состоянии. Гиперхолестеринемия».

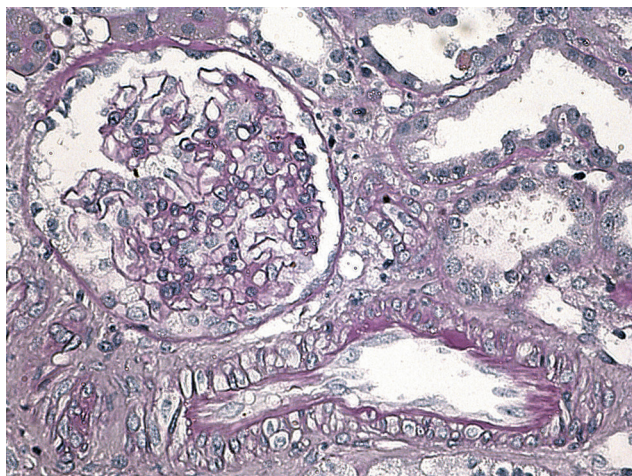


Рис. 4. Тромбоз приносящей артериолы, на поперечном срезе – набухание эндотелия, субинтимальные гиалиновые депозиты. В клубочке – спавшиеся капиллярные петли, очаговая реакция париетального эпителия. Окраска PAS-реакция, ×400

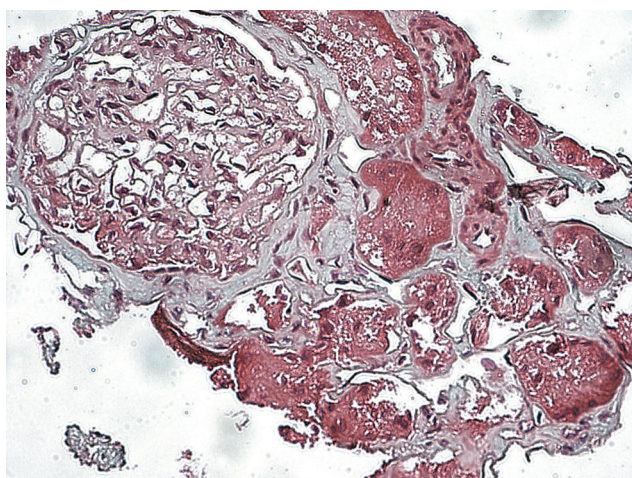


Рис. 5. Клубочек с неравномерно утолщенными стенками капиллярных петель. Окраска трихромом по Массону, ×400

Иммунный генез нефропатии не подтвердился. Характер перенесенной ОПН в 2005 г. остался неясным. Отсутствие иммунной патологии по данным морфологического исследования нефробиоптата, полный выход из ОПН без использования иммуносупрессивной терапии, единственная процедура гемодиализа позволяют предположить преренальный генез ОПН. Версия о тяжелой перенесенной ТМА в 2005 году была отвергнута, так как тяжелая ТМА, потребовавшая диализного лечения, привела бы к гибели значительной части клубочков.

Тромботическая микроангиопатия почек стала единственным проявлением наследственной тромбофилии. Вероятно, гипертермия и обезвоживание у данного пациента явились триггерным механизмом тромбообразования. 14% ишемически сморщенных клубочков позволяют говорить о хронической ренальной тромботической микроангиопатии. В настоящее время пациент в стабильном состоянии, в амбулаторных условиях постоянно принимает ингибиторы АПФ, ацетилсалициловую кислоту, кишечнорастворимую форму, в дозе 100 мг/сут, статины. В связи с невозможностью в амбулаторных условиях обеспечить длительное лечение гепарином (или низкомолекулярными гепаринами) с должным контролем, как и в первом случае, антикоагулянтная терапия не назначалась.

Заключение

В последнее время отмечается неуклонно возрастающий интерес к проблеме тромботической микроангиопатии (ТМА), чему способствовала расшифровка патогенеза атипичного ГУС и ТТП как вариантов ТМА, ассоциированных с патологией регуляторных белков системы комплемента и дефицитом ADAMTS 13 соответственно. Параллельно с изучением классических форм внимание исследователей привлекают новые, в ряде случаев необычные варианты ТМА, ярким примером которых являются, в частности, нефропатия, ассоциированная с АФС, и «атромбоцитопеническая ТМА» [11]. Убедительными примерами такой «атромбоцитопенической ТМА» и стали представленные клинические наблюдения.

Особенность представляемых клинических наблюдений в том, что тромботическая микроангиопатия почек, подтвержденная морфологически, не обусловлена ГУС, ТТП и другими вариантами вторичной ТМА, а ассоциирована с генетической формой тромбофилии. При этих клинических наблюдениях не отмечалось характерной тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии, а ведущим клиническим синдромом стало острое повреждение почек разной степени выраженности и тяжести течения при умеренном мочевоом синдроме, а также артериальная гипертензия. Тромботическая микроангиопатия почек стала первым и единственным проявлением наследственной тромбофилии.

У обоих пациентов отсутствовала клиника тромботического поражения сосудов крупного и среднего калибра. У обоих пациентов органом-мишенью стали почки с развитием изолированной ТМА и их ишемическим повреждением, клинически проявившимся острой почечной недостаточностью, в одном случае потребовавшей выполнения гемодиализа. Характерным стало доброкачественное течение нефропатии. Несмотря на бурный и внезапный дебют болезни, в обоих случаях отмечался выход из почечной недостаточности, полное

восстановление функции почек. Отеки, макрогематурия, артериальная гипертензия, почечная дисфункция делают клиническую картину сходной с таковой при остром нефритическом синдроме, обусловленном иммунным повреждением почек. И только лишь посредством диагностической нефробиопсии и исследования полиморфизма генов стало возможным проведение дифференциального диагноза.

Данные клинические наблюдения лишней раз подтвердили правомерность гипотезы «двойного удара» для объяснения причин возникновения тромбозов при любой наследственной форме тромбофилии при условии сочетания с приобретенными факторами риска тромбозов [3].

Представленные клинические наблюдения подтверждают, что генетическая тромбофилия, особенно при носительстве множественных полиморфизмов факторов свертывания крови, как это имело место у второго больного, вероятно, может привести к развитию ТМА в отсутствие основных лабораторных проявлений – микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении [11]. Таким образом, сам факт морфологической диагностики ТМА должен быть показанием к проведению генетического исследования на маркеры тромбофилии.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Баранникова Е.И., Козловская Н.Л., Понкина О.Н., Семенченко Н.А. Генетическая гипергомоцистеинемия как причина артериальных и венозных тромбозов у больного хроническим гломерулонефритом // Нефрология и диализ. 2008. Т. 10. № 3–4. С. 254–258.
2. Каган М.Ю., Бервина Н.Н., Воробьева О.А. Тромботическая микроангиопатия при ювенильном дерматомиозите (Клиническое наблюдение) // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12. № 2. С. 117.
3. Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Генетическая тромбофилия и почки // Клиническая нефрология. 2009. № 3. С. 28–29.
4. Козловская Н.Л., Савельева С.А., Бобкова И.Н. и др. Нодулярный гломерулосклероз у больной сахарным диабетом 2 типа и комбинированной формой тромбофилии // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 2. С. 129–131.
5. Лебеденкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 4. С. 322–334.
6. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с. (Серия «Национальные руководства»). С. 346–353.
7. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. 2-е изд., перераб. и доп. 688 с.: ил.
8. Ardalan M.R. Review of Thrombotic Microangiopathy (TMA), and Post-Renal Transplant TMA // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2006. Vol. 17. P. 235–244.
9. Ardalan M.R., Ruggenti P., Noris M. and Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // Kidney International. 2001. Vol. 60. P. 831–846.
10. Benz K., Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2010. Vol. 19 (3). P. 142–147.
11. De Serres S.A., 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.

Дата получения статьи: 22.11.11
Дата принятия к печати: 19.04.12