

© Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева, К.А. Демьянова, 2020
УДК 616.611-002 : 616.63-008.6

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-80-87

Н.Л. Козловская^{1,2}, Ю.В. Коротчаева^{3,2}, К.А. Демьянова^{1,2}*

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯХ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева, Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²Центр помощи беременным с патологией почек, Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва, Россия; ³кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕФЕРАТ

По современным представлениям, для развития атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) у предрасположенных лиц необходимо воздействие дополнительных факторов, которые сегодня рассматривают как комплемент-активирующие состояния. Наиболее частыми из них являются инфекции, беременность и роды, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, трансплантация костного мозга и солидных органов, некоторые лекарственные препараты. Гораздо реже развитию аГУС предшествуют злокачественная артериальная гипертензия и гломерулярные заболевания почек. Приводится клиническое наблюдение пациентки, в течение 10 лет страдающей стероидчувствительным нефротическим синдромом (НС) рецидивирующего течения, у которой после перенесенной вирусной инфекции впервые появились повышение артериального давления, нарушение функции почек, а также развился симптомокомплекс гематологических проявлений тромботической микроангиопатии (ТМА). В представленном наблюдении аГУС развился как «вторая болезнь» у пациентки, с ранее диагностированным гломерулярным заболеванием почек, что привело к быстрому прогрессированию хронической болезни почек с развитием терминальной почечной недостаточности. В пользу этого предположения свидетельствовал характер течения заболевания – на протяжении 10 лет рецидивирующий после вирусной инфекции НС, не сопровождающийся изменениями осадка мочи, артериальной гипертензией, нарушением функции почек, легко купируемый стероидами с быстрым исчезновением протеинурии и нормализацией белковых показателей крови. Изменение клинической картины нефрита после перенесенной инфекции herpes zoster заставило задуматься о развитии второго почечного заболевания иной природы, отличной от хронического гломерулонефрита. Несомненное острое повреждение почек, сочетающееся с тяжелой анемией и тромбоцитопенией, явилось основанием для исключения, в первую очередь, ТМА. Исключение тромботической тромбоцитопенической пурпуры, типичного ГУС и наиболее частых причин вторичной ТМА позволило диагностировать аГУС. Обсуждается роль НС в развитии ТМА. В качестве возможных механизмов рассматриваются гемокоагуляционные нарушения и роль эндотелиального сосудистого фактора роста.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, нефротический синдром, гломерулопатии

N.L. Kozlovskaya^{1,2}, Y.V. Korotchaeva^{3,2}, K.A. Demyanova^{1,2}*

ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME AND GLOMERULOPATHIES. CLINICAL OBSERVATION AND A BRIEF LITERATURE REVIEW

¹Department of Internal Medicine with a course of functional diagnostics and cardiology. V.S. Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²Center for renal care for pregnant women, Clinical City Hospital named after A.K. Eramishantsev, Moscow, Russia; ³ Department of Internal, Occupational Medicine and Rheumatology, Institute of Clinical Medicine, First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

According to modern concepts, for the development of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in predisposed individuals, additional factors are necessary, which today are considered as complement-activating states. The most common of them are infections, pregnancy and childbirth, autoimmune diseases, transplantation of bone marrow and solid organs, some medications. Less commonly, aHUS is preceded by malignant arterial hypertension and glomerular kidney disease. Clinical observation of a patient suffering from a steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome (NS) for 10 years, in which after a viral infection first increased blood pressure, developed impaired renal function and hematological manifestations of thrombotic microangiopathy (TMA), is given. In the presented observation, aHUS developed as a "second disease" in a patient with previously diagnosed glomerular kidney disease, which led to the rapid progression of chronic kidney disease with the development of terminal renal failure. This is evidenced by the nature of the course of the disease – NS recurring after acute respiratory viral infections, not accompanied by changes in urine sediment, arterial hypertension, impaired renal function and easily stopped

* Коротчаева Ю.В. 119991, Россия, Москва, ул. Трубетцкая, д. 2, стр.1.
lumis-j@bk.ru. Тел.: 8-916-181-04-67 ORCID0000-0002-0880-6346

* Y.V. Korotchaeva. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2, Phone
8-916-181-04-67, e-mail: lumis-j@bk.ru ORCID 0000-0002-0880-6346

by corticosteroids with rapid disappearance of proteinuria and normalization of protein blood counts. The change in the clinical picture of nephritis after a herpes zoster infection made us think about the development of a second renal disease of a different nature, other than glomerulonephritis. Undoubted AKI, combined with severe anemia and thrombocytopenia, was the basis for the exclusion of primarily TMA. The exclusion of TTP, STEC-HUS and the most common causes of secondary TMA made it possible to diagnose atypical HUS. The role of NS in the development of TMA is discussed. Blood coagulation disorders and VEGF-dependent mechanisms are considered as possible mechanisms.

Keywords: atypical hemolytic uremic syndrome, nephrotic syndrome, glomerulopathy

Для цитирования: Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром при гломерулопатиях. клиническое наблюдение и краткий обзор литературы. *Нефрология* 2020;24(2):80-87. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-80-87

For citation: Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Yu.V., Demyanova K.A. Atypical hemolytic-uremic syndrome with glomerulopathy. Clinical observation and a brief review of the literature. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):80-87. (In Russ.) doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-2-80-87

ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – классическая тромботическая микроангиопатия (ТМА), представленная микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и острым повреждением почек (ОПП). Примерно в 60% случаев у пациентов с аГУС идентифицируют мутации в генах системы комплемента, что обосновывает термин «комплемент-опосредованная ТМА», который некоторые авторы предпочитают историческому названию «атипичный ГУС» [1]. Установлено, что генетический дефект системы комплемента не является причиной аГУС, а лишь предрасполагает к его развитию. Для инициации острой ТМА у предрасположенных лиц необходимо воздействие дополнительных факторов, которые сегодня рассматривают как комплемент-активирующие состояния (КАС). Наиболее частыми из них являются инфекции, беременность и роды, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, трансплантация костного мозга и солидных органов, некоторые лекарственные препараты. Гораздо реже развитию аГУС предшествуют злокачественная артериальная гипертензия и гломерулярные заболевания почек. Приводим собственное наблюдение аГУС у взрослой пациентки со стероидчувствительным нефротическим синдромом (НС) рецидивирующего течения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 32 года, до 2003 г. считала себя здоровой, изменений в анализах мочи не было. Осенью 2003 г. после ОРВИ впервые появилась протеинурия до 10 г/л без изменения осадка мочи, сформировался НС. Артериальное давление (АД) и функция почек оставались нормальными (креатинин сыворотки – СКр – 66 мкмоль/л). В стационаре по месту жительства диагностирован хронический гломерулонефрит (ХГН) нефротического

типа. Начато лечение преднизолоном (ПЗ) внутрь в дозе 60 мг/сут, проведена «пульс»-терапия метипредом (1500 мг) с быстрым, в течение 2 нед, достижением ремиссии НС (снижение протеинурии до 0,6 г/сут, восстановление нормального уровня сывороточных белков), после чего стероидная терапия была отменена. Последующие 10 лет у пациентки после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) отмечались ежегодные рецидивы НС, которые, аналогично первому эпизоду, быстро купировались глюкокортикостероидами (ГКС). Функция почек оставалась сохранной в течение всего периода наблюдения.

Резкое ухудшение состояния с изменением клинической картины болезни произошло в октябре 2013 г. После перенесенного герпеса zoster, одновременно с очередным рецидивом НС (суточная протеинурия – 3,3 г/сут, альбумин сыворотки 22 г/л) впервые развился остроснефритический синдром с эпизодами макрогематурии, повышением АД до 140–150/90 мм рт. ст. и СКр до 280 мкмоль/л. В стационаре по месту жительства была возобновлена монотерапия ПЗ в дозе 50 мг/сут, назначены диуретики. Несмотря на кратковременное улучшение состояния пациентки в виде исчезновения отеков, тенденции к снижению СКр (до 170 мкмоль/л) и повышению общего белка и альбумина, в конце ноября вновь отмечено резкое нарастание отёчного синдрома до степени анасарки (больная прибавила в массе тела около 20 кг за 10 дней), уровня АД (180/100 мм рт. ст.) и СКр до 382 мкмоль/л. Добавление к терапии эндоксана в дозе 150 мг/сут эффекта не имело, у пациентки развилась олигурия (диурез 300 мл/сут), нарастала гипергидратация, в связи с чем была начата терапия гемодиализом, проводимая в течение 1,5 мес. В этот период состояние больной оставалось стабильно тяжелым, хотя выраженность отеков уменьшилась, а уровень СКр снизился до 270 мкмоль/л. Восстановление диуреза позволи-

ло прекратить диализную терапию. Тяжесть состояния усугубило развитие выраженной анемии со снижением гемоглобина до 49 г/л в отсутствие признаков кровотечения, тромбоцитопении (число тромбоцитов до 70 тыс./мкл), лейкопении (до 1,5 тыс./мкл). Последняя была расценена как проявление нежелательного эффекта эндоксана, в связи с чем препарат был отменен.

В феврале 2014 г. пациентка была госпитализирована в клинику нефрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в связи с тяжестью состояния и неясностью диагноза, продолжая получать лечение ПЗ, доза которого к этому моменту составляла 30 мг/сут.

При поступлении в клинику обращали на себя внимание выраженная гипергидратация (отеки степени анасарки, гидроперикард по данным ЭХО-КГ и компьютерной томографии органов грудной клетки, одышка до 26–28 в 1 мин), тяжелая артериальная гипертония (АД 180–190/100–110 мм рт. ст.), резистентная к 4-компонентной антигипертензивной терапии, сохраняющаяся анемия с признаками микроангиопатического гемолиза (Hb 70 г/л, ЛДГ 920 ЕД/л при норме 260–480 ЕД/л, отрицательная проба Кумбса), тромбоцитопения (130 тыс./мкл), умеренно выраженный НС (суточная протеинурия 5,2 г/сут, альбумин сыворотки 28,4 г/л), повышенный до 2,2 мг/дл СКр. Общая гемолитическая активность комплемента СН50 составила 32% (норма 20–40%). На основании сочетания острого повреждения почек (ОПП) с МАГА и тромбоцитопенией была диагностирована ТМА, в связи с чем начата плазмотерапия. Однако первая же трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) осложнилась развитием аллергической реакции с повышением температуры тела до 38 °С. Предпринятая через день вторая попытка трансфузии СЗП также была неуспешной – у пациентки развились судорожный синдром и лихорадка, что послужило причиной прекращения терапии СЗП. Проведенное для уточнения причины ТМА обследование (определение АНФ, антител к двуспиральной ДНК, кардиолипину, β 2-гликопротеину1, волчаночного антикоагулянта) позволило отвергнуть диагнозы системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома, на основании нормальной активности ADAMTS 13 (123%) была исключена тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Отсутствие признаков поражения желудочно-кишечного тракта в дебюте заболевания и по мере его развития исключало диагноз типичного гемолитико-уремического синдрома (СТЕС–ГУС). Таким образом, исключение

наиболее частых причин ТМА позволило диагностировать аГУС у пациентки, в течение длительного времени страдающей ХГН нефротического типа (рецидивирующий стероидчувствительный НС), предположительно соответствующим болезням минимальных изменений (БМИ).

Из-за невозможности проведения плазмотерапии состояние пациентки в динамике прогрессивно ухудшалось: усугубилась анемия (Hb 70–59 г/л), выросла выраженность тромбоцитопении (130–85 тыс./мкл), появился кожный геморрагический синдром, продолжал повышаться креатинин (2,2–3,3 мг/дл), сохранялась резистентная к многокомпонентной антигипертензивной терапии артериальная гипертония, хотя уровень альбумина крови нормализовался (альбумин 28–30–35 г/л). Сочетание тяжелой артериальной гипертонии с нарастающей анемией и тромбоцитопенией не позволило выполнить биопсию почки, безусловно показанную для верификации диагноза.

В клинике пациентке проводилась симптоматическая терапия: трансфузии эритроцитарной массы, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин 80 мг/сут), диуретики; продолжена терапия ПЗ с постепенным снижением дозы. Было рекомендовано назначение по месту жительства комбинированного препарата «Экулизумаб» как средства патогенетической терапии аГУС, что давало основание рассчитывать не только на купирование гематологических проявлений заболевания, но и на возможность восстановления функции почек, учитывая относительно небольшой срок от дебюта ТМА. Однако в нефрологическом стационаре по месту жительства, куда пациентка была госпитализирована после выписки из клиники, экулизумаб назначен не был. Это привело к дальнейшему прогрессированию заболевания с развитием анурии и быстрым нарастанием азотемии (СКр 350–540 мкмоль/л), что потребовало начала лечения программным гемодиализом. В отсутствие комбинированной терапии ОПП не разрешилось, хотя гематологические проявления болезни регрессировали в течение 2 мес от начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). Количество тромбоцитов постепенно нормализовалось, анемия была купирована после назначения эпоэтинов и венофера, АД стабилизировано на уровне 120–130/80 мм рт. ст., в связи с чем объем антигипертензивной терапии удалось минимизировать. Через 6 мес ЗПТ пациентка оставалась диализзависимой, что позволило констатировать развитие терминальной почечной недостаточности в исходе острого эпизода ТМА.

В связи с планируемой трансплантацией почки в 2017 г. в лаборатории ГЕНОТЕК пациентке было выполнено генетическое исследование системы комплемента, не выявившее патогенных мутаций, ассоциированных с аГУС. Однако в гене фактора комплемента Н (CFH) и гене ADAMTS13 были обнаружены генетические варианты с неустановленным клиническим значением: CFH с.2016A>G, CFH с.2808G>T, ADAMTS13 с.19C>T, ADAMTS13 с.1342C>G, ADAMTS13 с.1852C>G. К настоящему времени пациентка в течение 6 лет получает лечение программным гемодиализом. Лабораторные показатели стабильны: гемоглобин 120 г/л, число тромбоцитов 222 тыс./мкл. Пациентка внесена в лист ожидания трансплантации почки, которую планируется выполнить с использованием экулизумаба для профилактики рецидива аГУС, риск развития которого оценен как средний, учитывая носительство нескольких генетических вариантов системы комплемента и ADAMTS13, хотя и с неустановленным клиническим значением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное наблюдение иллюстрирует развитие аГУС как «второй болезни» у пациентки, с высокой вероятностью страдавшей болезнью минимальных изменений. В пользу этого предположения свидетельствует характер течения заболевания – на протяжении 10 лет рецидивирующий после ОРВИ нефротический синдром, не сопровождающийся изменениями осадка мочи, артериальной гипертонией, нарушением функции почек и легко купируемый ГКС с быстрым, в течение 2–3 нед, исчезновением протеинурии и нормализацией белковых показателей крови. Именно изменение клинической картины нефрита, произошедшее после перенесенной инфекции herpes zoster, заставило задуматься о развитии второго почечного заболевания иной природы, отличной от ХГН. Несомненное ОПП, сочетающееся с тяжелой анемией и тромбоцитопенией, явилось основанием для исключения в первую очередь ТМА. Исключение ТТП, STEC–ГУС и наиболее частых причин вторичной ТМА позволило диагностировать аГУС.

Кроме этой больной, мы наблюдали еще четырех пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с ранее диагностированными гломерулярными болезнями. Клиническая картина в трех случаях была представлена НС, и только у одной пациентки с АНЦА-васкулитом отмечалась протеинурия субнефротического уровня. Биопсия почки была

выполнена двум больным, у одного из них выявлена картина IgA-нефропатии, у второго с тяжелым стероидорезистентным НС – фокально-сегментарного гломерулосклероза.

Первые описания аГУС у пациентов с ХГН появились в 80-х годах прошлого века [2]. Собственный, хотя и небольшой опыт и анализ опубликованных с тех пор единичных наблюдений и реже малых серий позволяет утверждать, что любой гломерулонефрит у детей и взрослых независимо от его морфологического варианта может осложниться развитием аГУС. Острая комплемент-опосредованная ТМА была описана при IgA-нефропатии [3, 4], болезни минимальных изменений (БМИ), фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС), мембранозной нефропатии (МН) [2, 5, 6], остром постстрептококковом ГН [7–9]. Имеются также описания аГУС, развившегося у больных АНЦА-васкулитом с поражением почек, в том числе и наше собственное наблюдение [6, 10, 11]. Особую группу наблюдений представляют собой случаи острой ТМА у пациентов с волчаночным нефритом (ВН). Эти случаи представлены не только ТМА, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом, но также ТТП и аГУС. Интересно, что независимо от причины ТМА (антитела к фосфолипидам, дефицит ADAMTS13, гиперактивация комплемента) последняя развивается преимущественно при ВН IV класса [12–14]. Как оказалось, развитие аГУС возможно даже у пациентов с наследственной патологией почек: недавно было опубликовано уникальное наблюдение сочетания аГУС с синдромом Альпорта и АНЦА-негативным экстракапиллярным ГН с полулуниями [15]. Однако чаще всего описывают сочетание аГУС и мембранопротеративного ГН (МПГН) [2, 6, 16, 17]. Следует отметить, что подобное сочетание возможно не только при С3-гломерулопатии, что вполне ожидаемо, учитывая роль избыточной активации альтернативного пути комплемента в развитии обоих видов патологии, но и при иммунокомплексном МПГН. Так, L. Manenty и соавт., наблюдавшие 248 больных с морфологически верифицированным диагнозом ХГН в течение в среднем 31 мес, описали развитие аГУС у 6 из них, причем в 3 случаях из 6 – именно МПГН: у двух пациентов иммунокомплексный, у одного – С3-нефропатия. У всех троих пациентов отмечены низкий уровень С3 в сыворотке и мезангиальные депозиты С3 в биоптате почки. Интересно, что при генетическом исследовании патогенная мутация гена CFH была выявлена только у одного пациента, при-

чем с иммунокомплексным МПГН, тогда как у двоих других больных идентифицированы риск-гаплотипы CFH-H3 (CFHtggt), описанные ранее как ассоциированные с аГУС [6]. Принимая во внимание возможность развития аГУС при столь разных видах гломерулярной патологии почек, представляется важным поиск какого-то общего фактора и/или механизма, который обеспечивал бы реализацию процесса микроциркуляторного тромбообразования в почечном сосудистом русле независимо от патогенеза сосуществующей с ним гломерулопатии.

Анализ опубликованных к настоящему времени наблюдений аГУС, сочетающегося с тем или иным морфологическим вариантом гломерулопатии как у взрослых, так и у детей, показал, что в подавляющем большинстве случаев заболевание развивалось у пациентов, имевших к моменту дебюта острой ТМА нефротический синдром. Наше мнение совпадает с точкой зрения L. Manenty и соавт., которые, проанализировав опубликованные к 2013 г. наблюдения, обнаружили, что аГУС был диагностирован у 17 пациентов с НС, 10 из которых – с ранее установленными диагнозами ФСГС и БМИ и 7 – с диагнозом МН. В той же публикации авторы сообщили о 17 больных МПГН, из которых у 9 атипичному ГУС предшествовал НС, причем у семерых из них ранее был диагностирован иммунокомплексный МПГН [6]. Таким образом, мы полагаем, что НС можно рассматривать как еще один триггер, хотя и редкий, атипичного ГУС у предрасположенных лиц.

В приведенном наблюдении НС также предшествовал развитию аГУС. Характер течения нефропатии у нашей пациентки аналогичен описанному R.L. Siegler и соавт. 20 лет назад у молодого человека 22 лет, долгие годы страдавшего частыми рецидивами стероидчувствительного НС. После пятилетней ремиссии у него возник очередной рецидив заболевания, который не ответил на своевременно назначенные высокие дозы преднизолона. Состояние пациента осложнилось развитием тяжелой анемии, тромбоцитопении с кожным геморрагическим синдромом, нарушением функции почек с повышением СКр до 5,9 мг/дл и артериальной гипертонией. Уровни С3- и С4-компонентов комплемента в сыворотке были нормальными. В результате проводимой симптоматической терапии состояние пациента удалось стабилизировать, и после нормализации количества тромбоцитов ему выполнили биопсию почки. Светооптическая картина соответствовала острой ТМА с тромбозом капиллярных петель клубочков,

при электронно-микроскопическом исследовании выявлены распластывание ножек подоцитов и отек эндотелиальных клеток, что позволило диагностировать ГУС у пациента с болезнью минимальных изменений [2]. В то время аГУС был мало известен клиницистам и чаще всего обозначался термином «вторичный ГУС», которым и пользовались авторы в своем описании. Они попытались объяснить связь первичной гломерулярной болезни и вторичного ГУС наличием гиперкоагуляционных изменений, свойственных НС, и предположили, что ТМА может быть следствием дисбаланса между повышенным уровнем прокоагулянтных белков (факторы V, VII, фон Виллебранда) и сниженным уровнем естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C) и плазминогена, а также активацией тромбоцитов, аналогично тому, как это имеет место при венозных тромбозах, нередко осложняющих НС [2]. Такое объяснение представляется нам вполне оправданным и обосновывает возможность применения антикоагулянтной терапии у пациентов с сочетанием НС и аГУС. Именно поэтому мы и назначили нашей пациентке низкомолекулярный гепарин, однако симптоматическая терапия вряд ли могла оказаться эффективной в отсутствие терапии патогенетической.

Сегодня признана возможность развития ТМА у пациентов с массивной протеинурией, которая приводит к потере белков-антикоагулянтов, регулирующих активность системы гемостаза, и, напротив, избыточному синтезу печенью прокоагулянтных факторов свертывания. Результатом этого становится формирование протромботического состояния, реализуемого тромбообразованием в сосудах разного калибра, включая микроциркуляторное русло [18]. Кроме того, имеются клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о важной роли дисфункции эндотелия в развитии тромбозов при протеинурических гломерулопатиях [18–23]. Установлено, что протеинурия нефротического уровня ассоциирована с избыточным освобождением из эндотелиальных клеток тромбомодулина, фактора фон Виллебранда и экспрессией на их мембранах молекул адгезии PЕСАМ-1 [20, 22]. Имеются также доказательства того, что поврежденный эндотелий, независимо от механизма повреждения, становится источником образования эндотелиальных микрочастиц (ЕМР), содержащих мощный прокоагулянтный белок – тканевой фактор (ТФ), являющийся индуктором активации плазменного каскада коагуляции [18, 21, 22]. Таким образом, при НС во внутривен-

ном микроциркуляторном русле создаются условия для локальной активации системы гемостаза, включая как эндотелиально-тромбоцитарное, так и плазменное звено, с последующим микротромбообразованием [19]. Образовавшиеся тромбы, в свою очередь, поддерживают дисфункцию эндотелия, формируя, таким образом, порочный круг, приводящий к персистенции ТМА.

Гемокоагуляционные нарушения, характерные для НС, бесспорно, вносят серьезный вклад в развитие аГУС при протеинурических гломерулопатиях, однако, по-видимому, этот механизм не может считаться основным, поскольку он в значительной степени вторичен по отношению к патологии эндотелия. А главную роль, с нашей точки зрения, играет опосредованная дефицитом внутриклубочкового сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) дисфункция эндотелия гломерулярных капилляров. Последняя развивается как следствие подоцитопатии, свойственной всем протеинурическим гломерулопатиям, и в первую очередь, – БМИ, ФСГС и МН, что и подтверждается опубликованными наблюдениями аГУС, развившегося преимущественно у пациентов с данными морфологическими вариантами нефрита [2, 5, 6]. Известно, что VEGF секретируют отростки подоцитов, а рецепторы к нему экспрессируют клетки эндотелия клубочков. Это обуславливает важнейшее локально-почечное значение VEGF как фактора, способствующего поддержанию нормальной структуры и функции эндотелиальных клеток за счет регуляции клубочковой проницаемости, образования и сохранения фенестрации эндотелия капилляров клубочков. Таким образом, повреждение подоцитов, характерное для протеинурических гломерулопатий, по-видимому, вызывает нарушение продукции VEGF и его диффузии к клеткам эндотелия клубочков, что может привести к их повреждению или усугубить уже имеющееся, индуцируя развитие острой ТМА [19]. Нефротический синдром является не единственным состоянием, приводящим к ренальной ТМА через VEGF-зависимый механизм. Впервые существование подобного пути формирования ТМА было доказано при применении так называемой анти-VEGF-терапии для лечения пациентов с злокачественными опухолями. Блокада VEGF моноклональными антителами (бевацизумаб) вызывала развитие артериальной гипертонии и нарушения функции почек с морфологической картиной острой ТМА, которые регрессировали после отмены препарата. Аналогичный эффект был получен в эксперименте при введении мышам анти-VEGF-

антител, однако последующее введение препарата VEGF устраняло его [24]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что локальный дефицит VEGF в почках способствует развитию ТМА. Несколько лет назад были получены новые данные, дополняющие наши представления о роли VEGF в развитии ТМА. В эксперименте на мышинных моделях было показано, что VEGF подоцитарной природы индуцирует локальный синтез фактора комплемента Н (CFH) в клетках гломерулярного эндотелия. Блокада VEGF приводит к снижению экспрессии CFH в клубочках, что ослабляет защиту от атаки комплемента и может индуцировать развитие комплемент-опосредованной ТМА, о чем свидетельствуют депозиты C3d и C4d в клубочках [25, 26]. Таким образом, ослабление паракринного действия подоцитарного VEGF в отношении эндотелия клубочков, спровоцированное подоцитопатией, вызывает не только повреждение эндотелиальных клеток, но и нарушает их антикомплементарную защиту в результате снижения активности локальных механизмов регуляции альтернативного пути комплемента, что может способствовать развитию аГУС в особенности у лиц с генетическим дефектом системы комплемента. С дефицитом клубочкового VEGF может быть связано также развитие аГУС у пациентов с IgA-нефропатией, поскольку, как было установлено, гликозилированный иммуноглобулин А способен нарушать синтез VEGF [19, 27].

В представленном нами наблюдении у пациентки отсутствовали мутации, ассоциированные с развитием аГУС, однако были выявлены 2 генетических варианта CFH с неясным клиническим значением. Можно предполагать, что их сочетание с описанными выше механизмами и привело к развитию аГУС в момент рецидива НС после тяжелой вирусной инфекции herpes zoster, которая и сама по себе могла быть триггером комплемент-опосредованной ТМА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атипичный ГУС может развиваться как «вторая болезнь» как у ребенка, так и у взрослого пациента с ранее диагностированным гломерулярным заболеванием почек. Наиболее частыми первичными заболеваниями следует считать болезнь минимальных изменений и ФСГС, а также мембранопрлиферативный ГН. Однако следует помнить, что аГУС может осложнить любой морфологический вариант нефрита как первичного, так и при системных заболеваниях – системной красной волчанке и АНЦА- васкулитах. Клиническая

картина нефрита, предшествующего развитию комплемент-опосредованной ТМА, чаще всего бывает представлена нефротическим синдромом, который на несколько лет опережает развитие аГУС и может иметь рецидивирующий характер. Диагноз аГУС необходимо предполагать на основании трансформации клинической картины заболевания – присоединения к нефротическому синдрому признаков остронефритического синдрома, артериальной гипертензии и/или нарушения функции почек, а также приобретения НС свойства стероидрезистентности. Сочетание перечисленных симптомов с быстрым развитием анемии в отсутствие очевидной ее причины и появлением тромбоцитопении прямо указывает на присоединение ТМА. В этом случае пациента необходимо обследовать в соответствии с рекомендациями, принятыми для ТМА, и незамедлительно начинать терапию свежезамороженной плазмой, предпочтительнее в режиме плазмообмена. Биопсия почки для окончательной верификации диагноза может быть выполнена после нормализации количества тромбоцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Смирнов АВ, Карунная АВ, Добронравов ВА. Нефрологические аспекты комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии. *Терапевтический архив* 2017;89(6):34–40. doi: 10.17116/terarkh201789634-40
- Smirnov AV, Karunnaya AV, Dobronravov VA. Nephrological aspects of complement-mediated thrombotic microangiopathy. *Ter arh* 2017;89(6):34–40. (In Russ.)
- Siegler RL, Brewer ED, Pysher TJ. Hemolytic uremic syndrome associated with glomerular disease. *Am Journ Kidney Diseases* 1989; XIII(2):144–147. doi: 10.2169/internalmedicine.38.495
- Morita S, Sakai T, Okamoto N et al. Hemolytic uremic syndrome associated with Immunoglobulin A nephropathy: a case report and review of cases of hemolytic uremic syndrome with glomerular disease. *Intern Med* 1999;38(6):495–499. doi: 10.2169/internalmedicine.38.495
- Sürmeli-Döven S, Delibaş A, Gürses İ et al. Hemolytic uremic syndrome and IgA nephropathy in a child: Coincidence or not? *The Turkish Journal of Pediatrics* 2018;60:81–85. doi: 10.24953/turkped.2018.01.012.
- Benz K, Amann K, Dittrich K. Thrombotic microangiopathy as a complication in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2125–2128. doi: 10.1007/s00467-007-0563-6
- Manenti L, Gnappi E, Vaglio A et al. Atypical hemolytic uremic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2246–2259. doi: 10.1093/ndt/gft220.
- Izumi T, Hyodo T, Kikuchi Y et al. An adult with Acute post-streptococcal glomerulonephritis complicated by hemolytic uremic syndrome and nephrotic syndrome. *Am Journ Kidney Diseases* 2005;46(4):E59–E63. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.06.010
- Kakajiwala A, Bhatti T, Kaplan BS et al. Post-streptococcal glomerulonephritis associated with atypical hemolytic uremic syndrome: to treat or not to treat with eculizumab? *Clinical Kidney Journal* 2016;9(1):90–96. doi: 10.1093/ckj/sfv119.
- Parekh M, Konnur A, Gang S. Poststreptococcal Glomerulonephritis with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: An Unusual Presentation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29(3):728–731. doi: 10.4103/1319-2442.235201.
- Буланов НМ, Козловская НЛ, Моисеев СВ и др. Сочетание АНЦА-васкулита и атипичного гемолитико-уремического синдрома у пациентки с мутацией гена DGKE (Клинический разбор). *Нефрология и диализ* 2018;20(2):212–224. doi: 10.28996/2618-9801-2018-2-212-224
- Bulanov NM, Kozlovskaya NL, Moiseev SV. ANCA-associated vasculitis and atypical hemolytic uremic syndrome in a patient with DGKE mutation (Clinical discussion). *Nefrologiya i dializ* 2018;20(2):212–224. (In Russ.)
- Sathe KP, Mehta KP. Coexistence of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome with Membranoproliferative Glomerulonephritis and Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-associated Vasculitis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(4):800–804. doi: 10.4103/1319-2442.185267
- Song D, Wu L, Wang F et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in Lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy* 2013;15:R12–R23. doi: 10.1186/ar4142.
- Blum D, Blake G. Lupus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-like microangiopathy. *World J Nephrol* 2015;4(5):528–531. doi: 10.5527/wjn.v4.i5.528.
- Ono M, Ohashi N, Namikawa A et al. A Rare Case of Lupus Nephritis Presenting as Thrombotic Microangiopathy with Diffuse Pseudotubulization Possibly Caused by Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Intern Med* 2018;57:1617–1623. doi: 10.2169/internalmedicine.0228-17
- Tao J, Lieberman J, Lafayette RA, Kambham N. A rare case of Alport syndrome, atypical hemolytic uremic syndrome and Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *BMC Nephrology* 2018;19:355–361. doi: 10.1186/s12882-018-1170-4.
- Noris M, Remuzzi G. Glomerular Diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2015;66:359–375. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.040.
- Ankawi GA, Clark WF. Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), different diseases or a spectrum of complement mediated glomerular diseases? *BMJ Case Rep* 2017. doi:10.1136/bcr-2017-220974
- Chen G, Liu H, Liu F. A glimpse of the glomerular milieu: from endothelial cells to thrombotic disease in nephrotic syndrome. *Microvascular research* 2013;89:1–6. doi: 10.1016/j.mvr.2013.06.011
- Noris M, Mele C, Remuzzi G. Podocyte dysfunction in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nature Reviews Nephrology* 2015. doi:10.1038/nrneph.2014.250
- Tkaczyk M, Czupryniak A, Owczarek D et al. Markers of endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2008;28:197–202. doi: 10.1159/000110088
- Gao C, Xie R, Yu C et al. Procoagulant activity of erythrocytes and platelets through phosphatidylserine exposure and microparticles release in patients with nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 2012;107:681–689. doi: 10.1160/TH11-09-0673
- Burger D, Schok S, Thompson CS et al. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clin Sci (London)* 2013;124:423–441. doi: 10.1042/CS20120309
- Khan F, Yamakami K, Machmood J et al. Alteration of cell adhesion molecules in human glomerular endothelial cells in response to nephritis-associated plasminogen receptor. *Nephron Exp Nephrol* 2007;105:e53–e64. doi:10.1159/000097840
- Eremina V, Jefferson J, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129–1136. doi: 10.1056/NEJMoa0707330
- Keir LS, Firth R, Aponic L et al. VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. *J Clin Invest* 2017;127(1):199–214. doi: 10.1172/JCI86418
- Allison SJ. VEGF-complement interactions. *Nature Reviews Nephrology* 2016. doi:10.1038/nrneph.2016.184

27. Amore A, Conti G, Cirina P et al. Aberrantly glycosylated IgA molecules downregulate the synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in human mesangial cells. *Am J Kidney Disease* 2000;36:1242–1252. doi: 10.1053/ajkd.2000.19840

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Козловская Наталья Львовна, д-р мед. наук
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева. 129327, Москва, Россия, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента Здравоохранения Москвы», центр помощи беременным с патологией почек, руководитель. Тел.: 8-985-998-63-92, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4275-0315

Доц. Коротчаева Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук
119991, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины. 129327, Москва, Россия, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента Здравоохранения Москвы», центр помощи беременным с патологией почек, руководитель. Тел.: 8-916-181-04-67, e-mail: lumis-j@bk.ru, ORCID 0000-0002-0880-6346

Асс. Демьянова Ксения Андреевна, канд. мед. наук
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева. 129327, Москва, Россия, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города

Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента Здравоохранения Москвы», центр помощи беременным с патологией почек, врач-нефролог. Тел.: 8-906-753-11-61, e-mail: ksedem@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8927-5841

About the authors:

Prof. Natalia L.Kozlovskaya MD, PhD, DMedSci.
117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St.,61, Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology n.a.V.S.Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia. 29327, Russia, Moscow,Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev” of the Healthcare Department of the Moscow city, nephrology center for pregnant women with kidney disease. Phone 8-985-998-63-92, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4275-0315

Associate prof. Yulia V. Korotchaeva MD, PhD
119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Medicine and Occupational Medicine. 29327, Russia, Moscow,Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev” of the Healthcare Department of the Moscow city, nephrology center for pregnant women with kidney disease. Phone 8-916-181-04-67, e-mail: lumis-j@bk.ru, ORCID 0000-0002-0880-6346

Assistant professor Kseniya A.Demyanova, MD, PhD
Affiliations: 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St.,6. Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology n.a.V.S.Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia. 129327, Russia, Moscow,Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev” of the Healthcare Department of the Moscow city, nephrology center for pregnant women with kidney disease. Phone 8-906-753-11-61, e-mail: ksedem@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8927-5841

Поступила в редакцию: 20.12.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 20.12.2019

Accepted for publication: 31.01.2020