

МУТАЦИЯ DGKε – РЕДКАЯ ПРИЧИНА ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ

Абасеева Т.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Детская городская клиническая больница святого Владимира.

Попа А.В.

Детская городская клиническая больница святого Владимира.
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Эмирова Х.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Детская городская клиническая больница святого Владимира.

Мстиславская С.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Детская городская клиническая больница святого Владимира.

Музуров А.Л.

Детская городская клиническая больница святого Владимира.
Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования.

Панкратенко Т.Е.

Детская городская клиническая больница святого Владимира.
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. М.Ф. Владимирского».

Генералова Г.А.

Детская городская клиническая больница святого Владимира.
Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования.



ВВЕДЕНИЕ

В детском возрасте ведущей причиной ТМА является гемолитико-уремический синдром (ГУС), ассоциированный со шига-токсином (типичный ГУС), атипичный ГУС, обусловленный дисрегуляцией системы комплемента (АГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), связанная с дефицитом ADAMTS-13. У ребенка грудного возраста можно встретиться с редкими генетическими причинами ТМА, такими как метилмалоновая ацидемия (ММА) с гипергомоцистеинемией, диацил-глицерол киназа эпсилон (DGKε) – ассоциированная нефропатия. Диагностика причины ТМА чрезвычайно важна, т.к. своевременный старт комплемент-блокирующей терапии при АГУС, плазмотерапии при ТТП, метаболической терапии при ММА может спасти жизнь ребенка. Диагноз АГУС является клиническим и может быть установлен при исключении других причин ТМА.

ПАЦИЕНТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

История болезни пациентки с 0,5 до 7,5 лет с АГУС, получавшей комплемент-блокирующую терапию (экулизумаб), у которой на хромосоме 17 в гене DGKε (exon7) была выявлена гомозиготная мутация с.1099-2A>G.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Заболевание манифестировало в 6 мес. с микроангиопатической гемолитической анемии – МАГА (Hb 84 г/л, проба Кумбса отр., ЛДГ – 1283 Ед/л), тромбоцитопении (44x10⁹/л), острого повреждения почек – ОПП (Ur 22 ммоль/л, Cr 212 мкмоль/л), протеинурии до 11,6 г/л, гипокомплементемии C3 – 55 мг/дл на фоне кишечной инфекции. ПЦР-диагностика эшерихиозов – отрицательный результат (низкая вероятность типичного ГУС), ADAMTS-13 – 75% (исключена ТТП), высокая вероятность АГУС. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) и 2 плазмообмена (замещение свежзамороженной плазмой 70 мл/кг) привела к ремиссии заболевания. Через 6 мес. после ОРИ развился 1-ый рецидив АГУС (Tr – 163,0x10⁹/л, протеинурия 2,25 г/л), разрешился без лечения. В 2 года 1 месяц после энтеровирусной инфекции развился 2-й рецидив АГУС (Hb-83 г/л, Tr – 152x10⁹/л, ЛДГ – 2043 Ед/л, СКФ=40мл/мин/1,73м², протеинурия – 14 г/л), артериальная гипертензия (АГ), выраженный отечный синдром, в ЗПТ ребенок не нуждался. Установлен диагноз АГУС, начата комплемент-блокирующая терапия (экулизумаб), которая привела к ремиссии ТМА. В 2 года 6 мес. – 3-й рецидив АГУС на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ) с фебрильной лихорадкой, в это время ребенок получал инфузии экулизумаба согласно инструкции, перерывов в лечении не было. При обследовании СН-50 равнялась 0, что подтверждало блокаду комплемента и эффективность препарата. Исключена ММА: уровень гомоцистеина,

витамина В12, фолиевой кислоты были в норме. Учитывая низкие показатели С3-компонента комплемента, т.е. активацию этой системы, предположена недостаточность дозы экулизумаба и лечение было продолжено в индукционном режиме (600 мг), что вновь привело к ремиссии ТМА. Была предположена форма АГУС, не связанная с мутацией генов, кодирующих белки комплемента. При проведении молекулярно-генетического исследования на хромосоме 17 в гене DGК ϵ (exon7) была выявлена гомозиготная мутация с.1099-2A>G, что подтвердило DGК ϵ -опосредованную ТМА. В последующем, на фоне комплемент-блокирующей терапии, рецидивов ТМА не отмечалось, однако при интеркуррентных ОРИ выявлялась протеинурия нефротического уровня. Кроме комплемент-блокирующей терапии ребенок получал антигипертензивную терапию (лозартан), антикоагулянтную терапию (варфарин) в связи с выявленной сопутствующей тромбофилией (2 гомозиготных полиморфизма в гене PAI-1 и метионинсинтазы; 5 гетерозиготных полиморфизмов в генах фолатного цикла и рецепторов тромбоцитов). Учитывая данные литературы об отсутствии рецидивов АГУС после 5-летнего возраста при данной форме ТМА, по желанию родителей комплемент-блокирующая терапия была прекращена в возрасте 5,5 лет. Особенностью течения заболевания у ребенка являлась задержка психо-речевого развития (до 5 лет отсутствовала фразовая речь), аффективно-респираторные пароксизмы. После отмены экулизумаба у ребенка сохраняется ремиссия ТМА, почечная функция в норме (СКФ по Шварцу 95 мл/мин/1,73м²). В настоящее время девочке 7,5 лет, сохраняется частая заболеваемость ОРИ, на фоне которой протеинурия достигает 3 г/л, в период без интеркуррентных заболеваний белок в моче – 0,25 г/л, эритроцитурия до 15 в п/зр. Продолжается антигипертензивная терапия лозартаном, варфарин отменен и проводится лечение антиагрегантами (пентоксифиллин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует течение DGК ϵ -опосредованной ТМА. Патопатология DGК ϵ -опосредованной ТМА до конца не ясна и связывается с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты, что приводит к активации эндотелия и формированию тромбогенного состояния. DGК ϵ экспрессируется на эндотелии, подоцитах, тромбоцитах, клетках головного мозга, регулирует чувствительность к судорогам. Мутация в гене DGК ϵ может приводить к развитию 2-х клинических форм заболевания: мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН) с развитием нефротического синдрома, резистентного к терапии стероидами, и ТМА с манифестацией в раннем детстве (до 2-х лет). Характерной особенностью данного вида ТМА является



нечувствительность с комплемент-блокирующей терапии (рецидивы на фоне лечения экулизумабом) и выраженная протеинурия нефротического уровня. В представленном случае эффективность экулизумаба обусловлена достоверной активацией комплемента. Среди экстраренальных симптомов при этом виде ТМА встречается задержка развития, расстройства аутистического спектра, проблемы обучения. После трансплантации почки данный вид ТМА не рецидивирует.