

Клинический случай №53

Тромботическая микроангиопатия,
спровоцированная химиотерапией, у пациентки с
раком яичников и антифосфолипидным
синдромом. M31.1

Введение

Пациентка, **65 лет**, поступила в отделение неотложной помощи с жалобами на:

- отек лица,
- слабость,
- головные боли,
- повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст.

Вышеперечисленные жалобы беспокоят пациентку **в течение месяца**; к врачу она не обращалась, антигипертензивную терапию не получала, боль снимала кетопрофеном 100 мг/сутки.

Анамнез

- Пациентка находится под постоянным наблюдением в онкологической больнице с диагнозом «**рак яичников (C56) IIA T2aN0M0**».
- По решению онкологического консилиума после операции в объеме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингоофорэктомией пациентке было назначено лечение **митомицином С**. Но из-за выраженной аллергической реакции и наличия остаточных опухолевых узлов >1 см были внесены изменения в лечение: рекомендована комбинация **гемцитабин/бевацизумаб** в дозировке 15 мг/кг внутривенно с интервалом 3 нед., в общей сложности 18–22 курса.
- Обследование за 3 недели до появления жалоб выявило **повышение уровня креатинина** крови до 121 мкмоль/л, в общем анализе мочи – **протеинурия до 1 г/сутки**. Пациентку направили на ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и органов брюшной полости, но она пропустила назначенную процедуру.

Физикальный осмотр

- Пациентка нормостенического телосложения (индекс массы тела 24,6 кг/м²).
- Кожа и слизистые оболочки **желтушные**, температура тела 36,9°C.
- Пульс при пальпации на лучевой артерии удовлетворительный, ритмичный, частота сердечных сокращений 70–78 уд./мин, артериальное давление **165/100 мм рт. ст.**
- Аускультация сердца в норме, патологических шумов нет.
- Экскурсия грудной клетки при дыхании симметрична, частота дыхания – 16 в минуту.
- При пальпации брюшной полости: живот мягкий, безболезненный во всех отделах, определяется перистальтика кишечника, симптом Щёткина–Блюмберга отрицательный.
- Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, признаков дизурии нет.
- Стул регулярный, нормальной консистенции.

Лабораторные исследования

Результаты лабораторных исследований:

- креатинин сыворотки – **155 мкмоль/л**;
- лактатдегидрогеназа – **440 Ед/л**;
- непрямой билирубин – **40 мкмоль/л**, проба Кумбса отрицательная;
- общий белок – 61 г/л;
- альбумин – 34 г/л;
- гемоглобин – **82 г/л**;
- тромбоциты – **150·10⁹/л**;
- в анализе мочи суточная протеинурия **до 1,8 г**; гаптоглобин не определяется.

Инструментальные исследования

- **УЗИ почек:** патологии не выявлено.
- **Электрокардиограмма:** синусовый ритм, частота сердечных сокращений 75 в минуту.



Тактика

- На основании жалоб, анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований было принято решение о госпитализации в отделение нефрологии для дальнейшего лечения и наблюдения в динамике с диагнозом: «**Почечная недостаточность неуточненная. N19**».
- Назначено **лечение**: диета с ограничением поваренной соли, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл 2,5 мг/сутки, диуретик гидрохлоротиазид 25 мг. Противоопухолевая терапия по той же схеме.
- На 2-е сутки госпитализации отмечено **ухудшение состояния** пациентки: появились **признаки острого поражения почек**, усиление желтушности кожных покровов, артериальное давление 170/110 мм рт. ст., олигурия до 750 мл мочи в сутки.

Динамика

- По результатам лабораторных анализов: гемоглобин – **75 г/л**, гиперкалиемия до 5,9 ммоль/л, **ацидоз** – рН крови 5,9.
- **Общий анализ мочи:** относительная плотность – 1,028, акантоциты >5%, гиалиновые и зернистые цилиндры, эритроциты – 5–10 в поле зрения.
- Пациентка переведена в отделение интенсивной терапии. **Лечение:** внутривенная инфузия глюконата кальция 10% по 20 мл, глюкозы 20% по 500 мл + 40 МЕ растворимого человеческого инсулина короткого действия в/в капельно по 15–30 МЕ каждые 3 ч в течение 1–3 дней, до нормализации уровня калия в крови; 5 мг эналаприла для нормализации артериального давления, фуросемид 40–80 мг внутривенно болюсно, затем 5–20 мг/ч внутривенно через перфузор (200–400 мг), переливание альбумина, эритроцитов и свежезамороженной плазмы.

Динамика (продолжение)

- На **3-и сутки** отмечалось **повышение уровня креатинина** в биохимическом анализе крови до 200 ммоль/л, **прогрессирование протеинурии до 3,3 г в сутки** и диспротеинемии крови, снижение скорости почасового диуреза за последние 12 ч на 0,4 мл/кг/ч, повышение **метаболического ацидоза**, ухудшение состояния – 8 баллов по шкале Глазго.
- Количество мочи через мочевого катетер составило **400 мл**, принято решение о проведении гемодиализа и искусственной вентиляции легких; прекратить введение фуросемида.
- На **4-е сутки**, несмотря на проводимую терапию, отмечались дальнейшее повышение уровня креатинина, тромбоцитопения, гемолитическая желтуха.
- Была взята **биопсия** почечной ткани с дальнейшим гистологическим исследованием: внутри клубочков визуализировались тромбы, мезангиолиз, отек эндотелия сосудов клубочков, поражение тубулоинтерстициального аппарата почки.

Динамика (продолжение)

- Установлено, что активность металлопротеиназы ADAMTS13 снижена до 19% в отсутствие антител к ADAMTS13. Уровень VWF:Ag (антиген фактора Виллебранда) составил 193 МЕ/дл. Таким образом, активность ADAMTS13 была снижена, а уровень vWF (фактора Виллебранда) находился на верхней границе нормы, что характерно для онкологических больных, получающих химиотерапию. Соотношение vWF и ADAMTS13 было смещено в сторону устойчивости сверхбольшой молекулы vWF, что могло привести к развитию ТМА.
- Было заподозрено развитие **ТМА**, проанализированы эндотелиальные факторы (эндотелин, ингибитор активатора плазминогена-1), после чего было принято решение о проведении **пульс-терапии**: дексаметазон внутривенно через перфузор 56 мг/сутки и плазмаферез. **Поддерживающая терапия**: антигипертензивная, антикоагулянтная и др. **Прием противоопухолевого препарата гемцитабин/бевацизумаб был прекращен.**
- На **6-е сутки** были отмечены **положительная динамика**, уменьшение острого повреждения почек, нормализация артериального давления и стабилизация состояния пациентки.

Антифосфолипидный синдром

- Учитывая тот факт, что ТМА также может быть связана с антифосфолипидным синдромом (АФС), был более тщательно собран акушерский анамнез и оказалось, что у пациентки отмечалось 2 эпизода невынашивания беременности на 12-й и 14-й неделе гестации.
- Провели анализ на наличие циркулирующих антифосфолипидных антител: обнаружены антикардиолипиновые, анти- β -2-гликопротеиновые-I антитела и волчаночные антикоагулянты. Т.е., помимо химиотерапевтических средств, которые могли спровоцировать развитие ТМА, у пациентки также был **тройной положительный тест на АФС**.
- На 10-е сутки пациентка была переведена из отделения интенсивной терапии в многопрофильный онкологический центр для дальнейшего наблюдения и лечения.

Обсуждение

- **Тромботическая микроангиопатия (ТМА)** – редкая и тяжелая патология, в основе которой лежит системный микрососудистый тромбоз. Для ТМА характерны тромбоцитопения и признаки микроангиопатической гемолитической анемии.
- ТМА встречается у **6–15% онкологических больных**, и риск развития этого осложнения возрастает при трансплантации стволовых клеток красного костного мозга у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями.
- Начало ТМА может варьировать от нескольких дней до 34 мес. с момента первоначального воздействия.

Авторы

А.В. Воробьев, С.Э. Эйнуллаева, С.Р. Магомедова, А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Н.Д. Дегтярева, А.Д. Макацария - Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация.

Источник: Воробьев А.В., Эйнуллаева С.Э., Магомедова С.Р., Солопова А.Г., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Дегтярева Н.Д., Макацария А.Д. Тромботическая микроангиопатия, спровоцированная химиотерапией, у пациентки с раком яичников и антифосфолипидным синдромом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024; 23(4): 148–152. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-4-148-152