

Первый московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова  
Кафедра нефрологии и гемодиализа ИПО

# **Тромботические микроангиопатии**

Н.Л. Козловская

# Тромботическая микроангиопатия :

*ТМА - гетерогенная группа заболеваний, объединенных общностью гистологической картины и клинических проявлений при различии патогенетических механизмов*

Актуальность проблемы ТМА обуславливают:

- Рост распространенности ТМА повсеместно в мире
- Неблагоприятный прогноз при естественном течении (тяжелое или катастрофическое течение с быстрым развитием терминальной почечной или полиорганной недостаточности)
- Недостаточная информированность врачей

Б., 30 лет; 2-я беременность	21.09.14 Беременность 23-24 недели.	Октябрь 2014			Ноябрь 2014
АД	150/100	120/80		120/80	
отеки					
одышка					
	<p style="text-align: center; color: blue; font-weight: bold;">пр ес кл ам пс ия</p> <p style="text-align: center; color: blue; font-weight: bold;">Кесарево сечение</p>	<p><u>ЭХО КГ:</u> ФВ 29%</p> <p><u>Rg:</u> двусторонняя пневмония, интерстициальный отек легких.</p>	<p><u>ЭХО КГ:</u> ФВ 60%</p> <p><u>Rg:</u> интерстициальный отек легких.</p>	<p>кашель</p> <p>дизартрия</p>	
креатинин, мкмоль/л		384    577	90	72	62
ЛДГ ЕД/л	793    843	793	626	306    324	
Гемоглобин, г/л	100    89	100	108	113	
Тромбоциты, в 1 мкл	100    56	320	320	320	
	<p style="color: red; font-weight: bold;">ADAMTS-13 60%</p> <p style="color: red; font-weight: bold;">C3</p>	<p style="color: red; font-weight: bold;">а-ГУС: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, хроническая ТМА с поражением почек, миокарда, легких, нервной системы</p>			
Диагноз	ОПН	ИВЛ			
Лечение	СЗП НМГ	<p style="color: red; font-weight: bold;">ПВВГДФ</p>			

# ТМА: начало истории



Д-р Эли Мошковиц

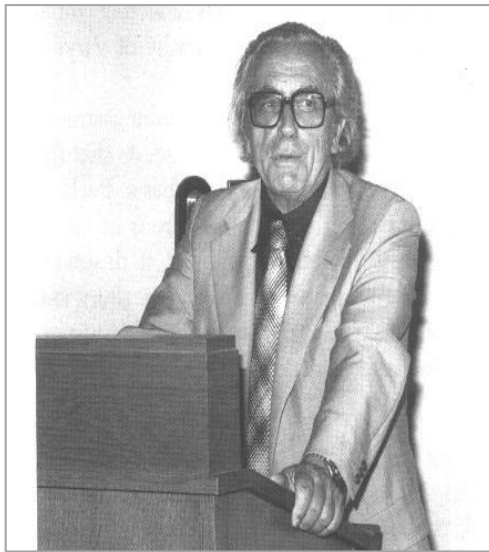
Moschowitz E. *Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease*  
Proc N Y Pathol Soc. 1924;24:21–24

Б-я 16лет, с гемолитической анемией, тромбоцитопенией, фульминантным развитием полиорганного поражения (головной мозг, сердце, почки). Летальный исход через 6 дней от начала болезни. **Причина смерти** – полиорганная недостаточность (мозговая кома, острая почечная и сердечная недостаточность). **Гистологическая картина:** распространенный тромбоз терминальных артериол и капилляров

# Первые этапы изучения ТМА

SINGER K. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura; hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses *Blood*. 1947; 2(6): 542-554

SIMMERS WSC. Thrombotic microangiopathic haemolytic anemia (thrombotic microangiopathy) *Br. Med.j.* 1952; 2: 897 - 903

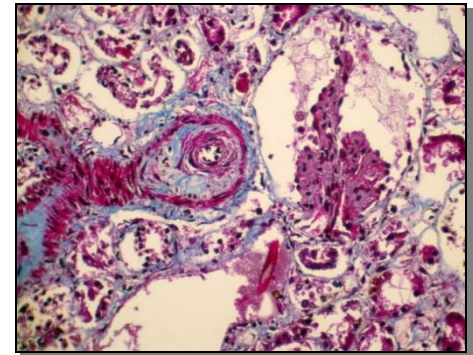
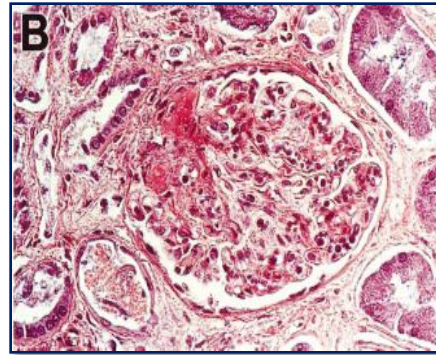
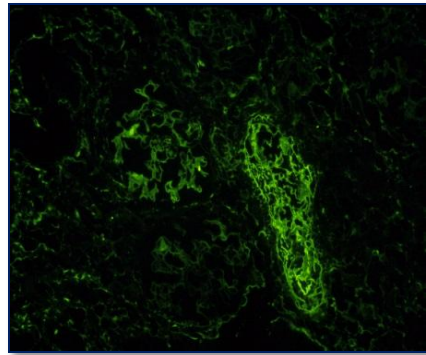
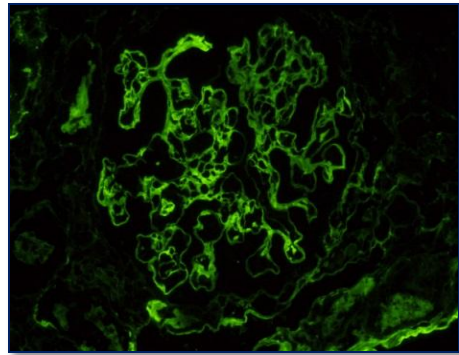


Д-р Конрад фон  
Гассер

Von GASSER C. et al.  
Hamolytischuramische Syndrome:  
Bilaterale Nierenrindennekrosen  
beiakuten erworbenen  
hamolytischen Anamien  
*Schweiz Med Woch.* 1955;85:905–909

# ТМА –клинико-морфологический синдром

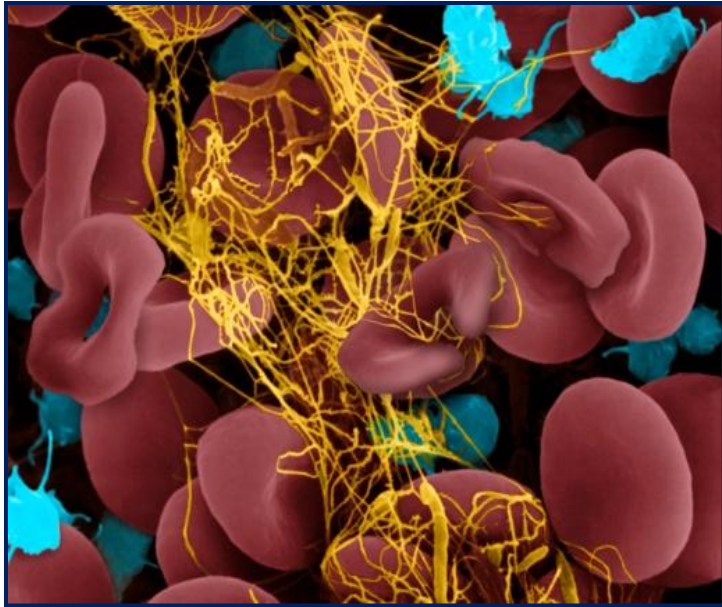
Гистологически: ТМА представляет собой тип повреждения сосудов МЦР, представленный отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от БМ, накоплением в субэндотелиальном пространстве аморфного материала (клеточный детрит, фибриноген) и окклюзией просвета сосудов тромбами, содержащими тромбоциты и фибрин



Клинически: ТМА проявляется микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией, лихорадкой, ишемическим поражением различных органов, в первую очередь, почек и ЦНС.

# Что такое тромботическая микроангиопатия (механизмы развития основных симптомов)

- ТМА – особый тип поражения мелких сосудов, при котором развивается их тромбоз и воспаление сосудистой стенки. В основе ТМА лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием, начинающимся в поврежденных участках, где происходит контакт тромбоцитов и плазменных факторов коагуляции с обнажившимся субэндотелием



В процессе тромбообразования происходит «потребление» тромбоцитов, идущих на образование тромба

В результате контакта с тромбами, заполняющими просвет мелких сосудов, происходит повреждение эритроцитов и их разрушение (механический гемолиз)

Таким образом, основные клинические проявления ТМА - ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ и ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

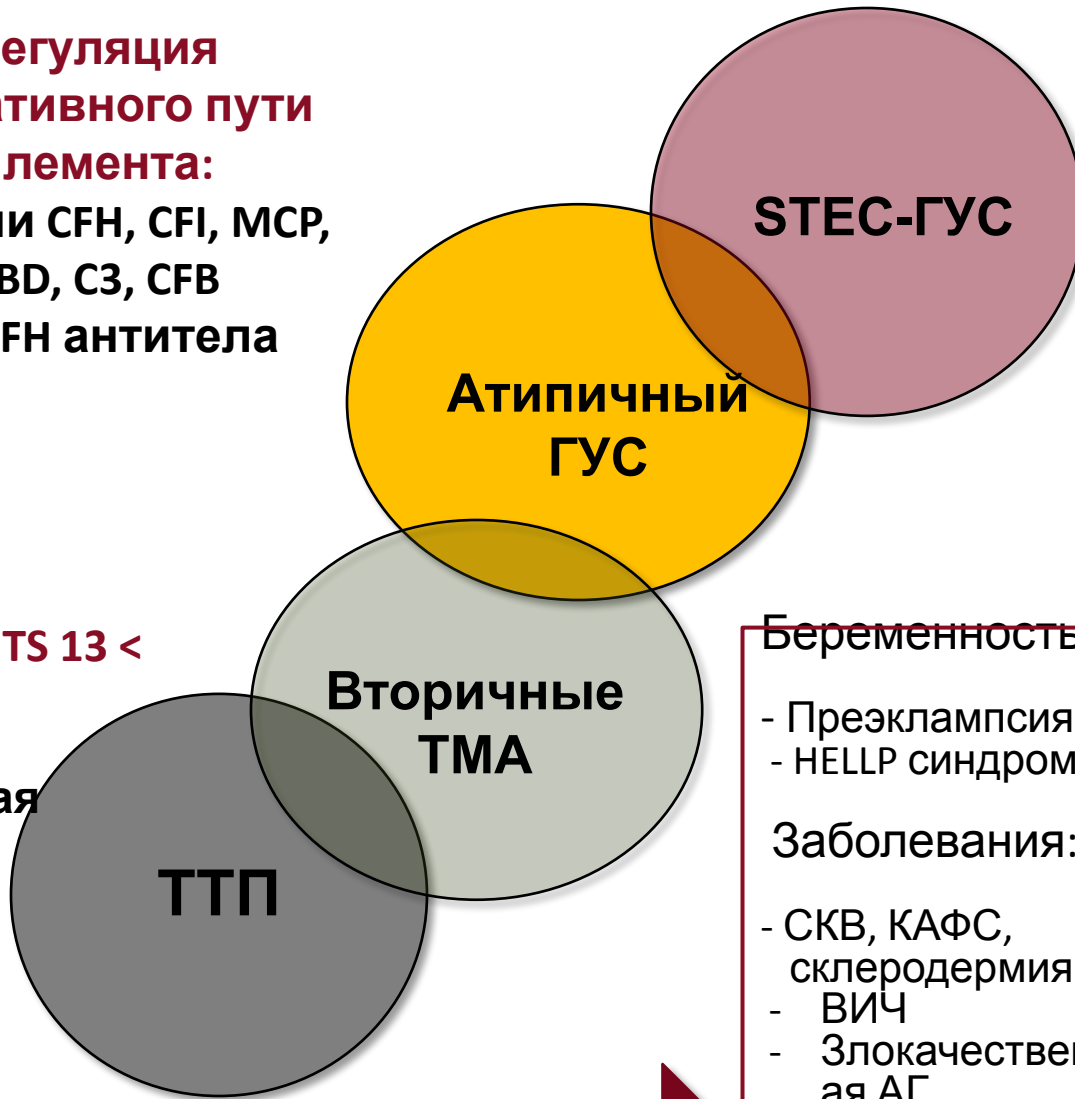
# Этиологическая классификация ТМА

**Дисрегуляция альтернативного пути комплемента:**

- Мутации CFH, CFI, MCP, THBD, C3, CFB
- Анти CFH антитела

**ТТП: ADAMTS 13 < 10%**

- Генетическая
- Анти-ADAMTS13-антитела



продуцирующая E.coli

- Shigella dis. I типа
- Str. pneumonia, продуцирующей нейраминидазу

**Лекарства:**

Хинин, митомицин, цисплатин, гемцитабин, Анти-VEGF препараты, Ингибиторы кальцийнейрина, сиролimus, Тиклопидин, клопидогрель, интерферон, валацикловир, Оральные

**Беременность:**

- Преэклампсия
- HELLP синдром

**Заболевания:**

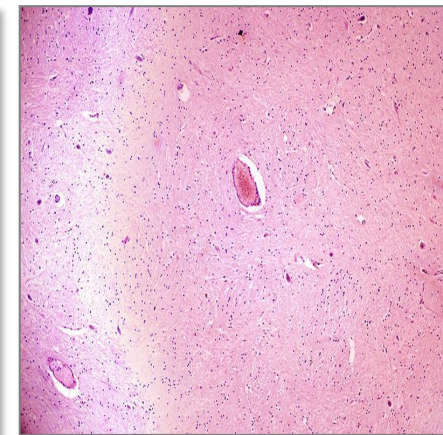
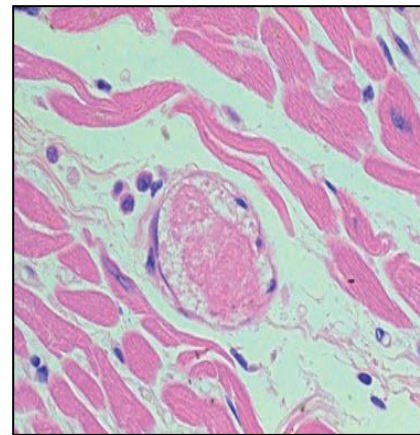
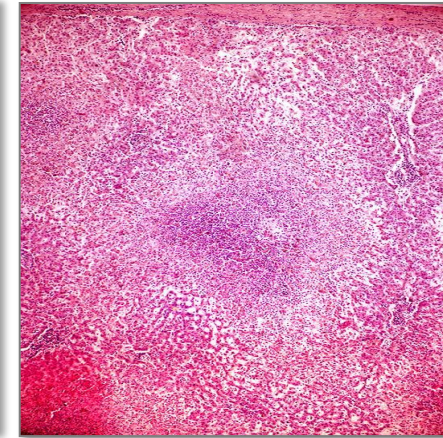
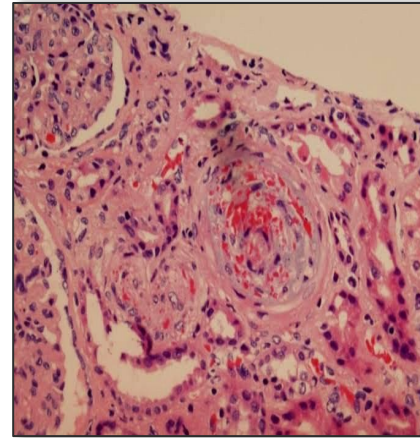
- СКВ, КАФС, склеродермия
- ВИЧ
- Злокачественная АГ
- Гломерулопатии
- Грипп H1N1
- Опухоли

**Коморбидные состояния = триггеры ТМА**



# Тромботическая микроангиопатия как системная патология

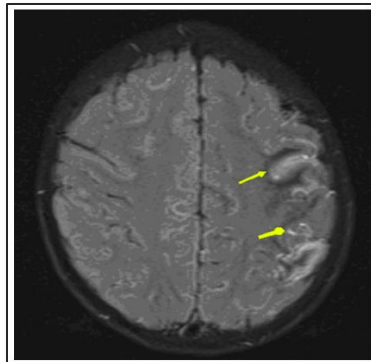
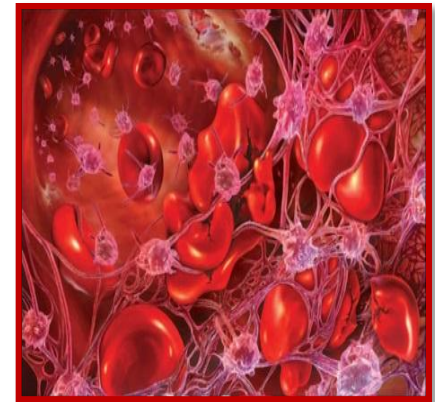
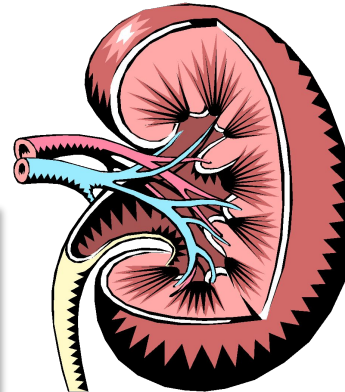
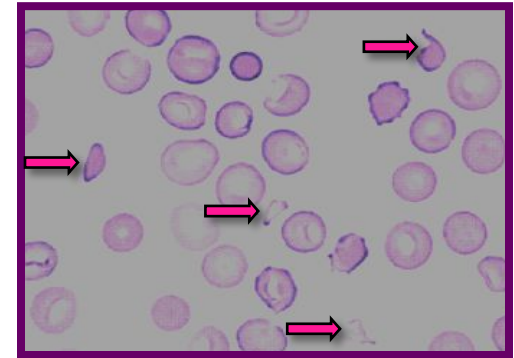
- ТМА – генерализованное поражение микроциркуляторного русла жизненно важных органов
- Множественные тромбозы сопровождаются воспалением и ишемией органов и тканей, приводя к повреждению почек, головного мозга, сердца, ЖКТ, легких и др.
- В исходе ТМА развивается полиорганная недостаточность
- Клинические проявления различных форм ТМА, независимо от ее патогенеза, сходны



**Гистологическая картина ТМА: 1.Почки; 2.Печени; 3.Миокарда; 4. Головного мозга**

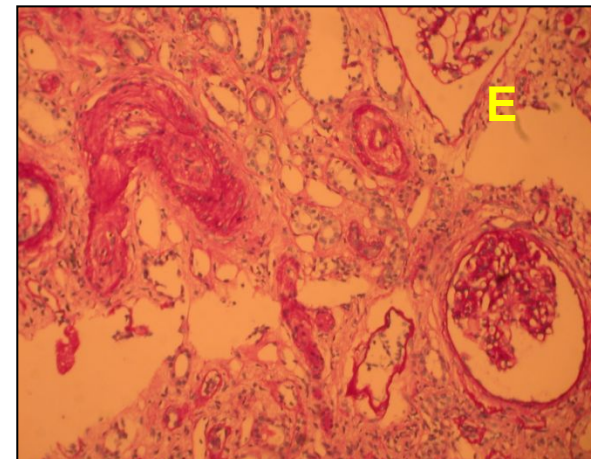
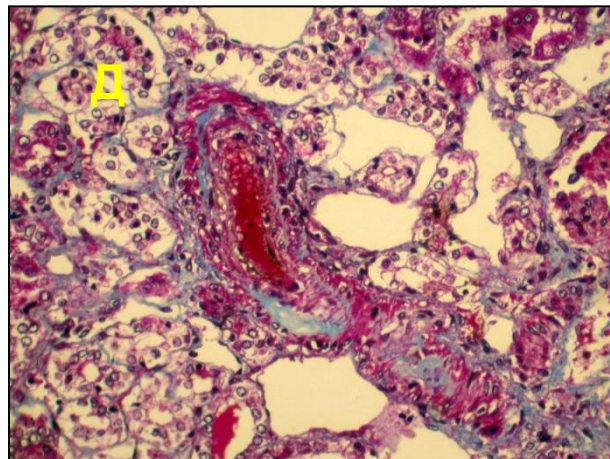
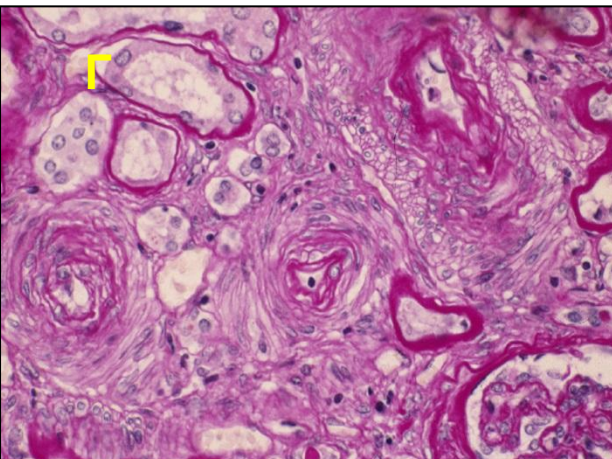
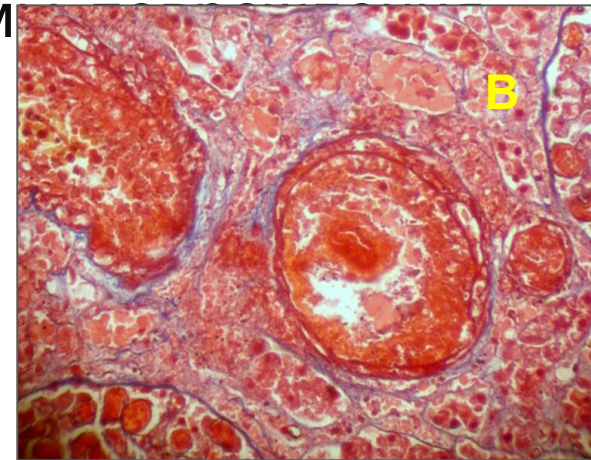
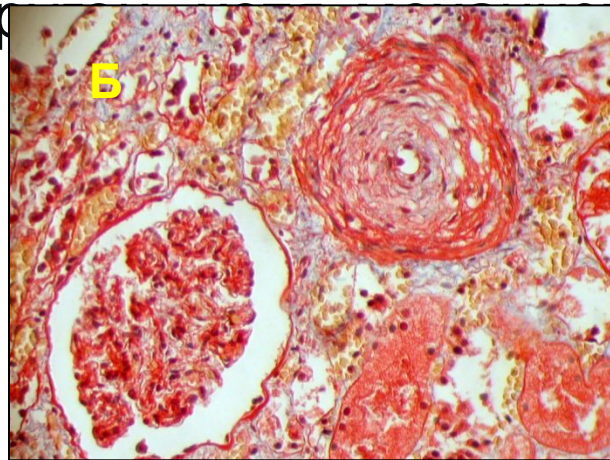
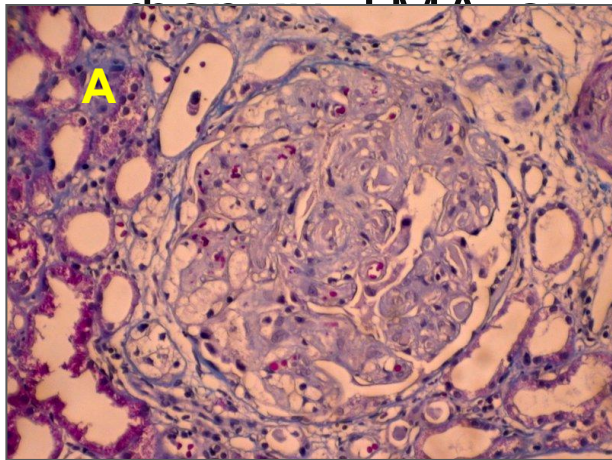
# Классические проявления ТМА

- ❑ Микроангиопатический гемолиз (МАГА): Кумбс - негативная гемолитическая анемия с высоким уровнем ЛДГ, низким гаптоглобином и шизоцитозом
- ❑ Тромбоцитопения (потребления)
- ❑ Острое почечное повреждение
- ❑ Поражение ЦНС
- ❑ Лихорадка



# Тромботические микроангиопатии

- Морфологические изменения в заболеваниях, входящих в группу ТМА, нередко практически одинаковы. В связи с этим в большинстве случаев невозможно гистологически отличить одну



# **Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура**

# Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП):

ТТП- системная форма ТМА, в основе которой лежит тромбообразование в микроциркуляторном русле ряда органов, опосредованное сверхкрупными мультимерами фактора фон Виллебранда в условиях дефицита ADAMTS13

## Классификация ТТП

### □ Формы ТТП

Наследственная ТТП – 10% (синдром Upshaw-Schulman) = хроническая рецидивирующая ТТП:

Дефицит протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда (ф.В) - ADAMTS 13 – вследствие мутаций гена, кодирующего синтез фермента

Идиопатическая ТТП – 90%

Антитела к ADAMTS 13 класса IgG, обладающие ингибиторным действием

### Эпидемиология:

Распространенность: 3.7 – 4.5 /1млн

Пол: 70% – женщины

Возраст: 30 – 40 лет

# ADAMTS13 расщепляет фактор Виллебранда в плазме крови и на поверхности эндотелия



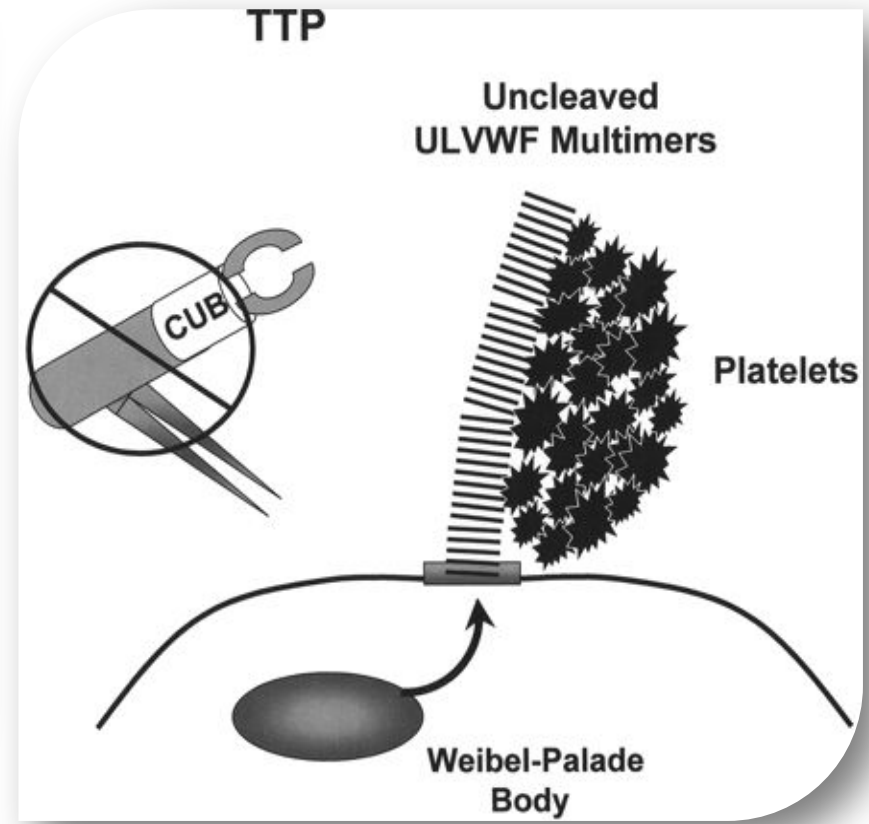
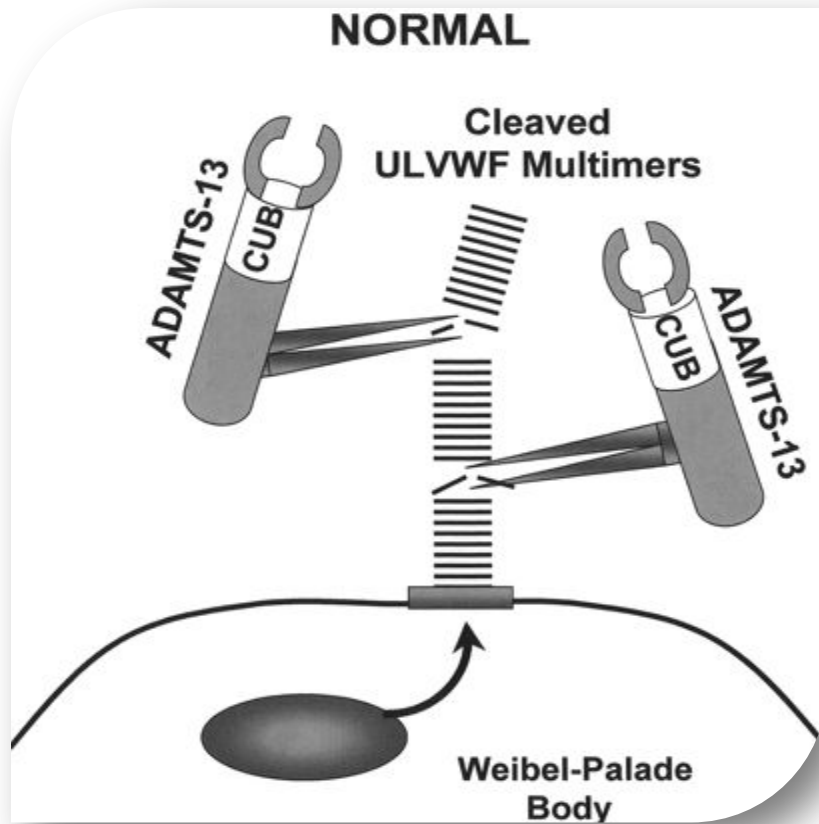
**ADAMTS 13:** Металлопротеаза, расщепляющая сверхкрупные мультимеры ф. фон Виллебранда (a disintegrin and metalloprotease, with thrombospondin-1-like domain)

Норма: 50 – 100%. **В РФ 80-122% (П.В. Авдонин, 2010)**

ТТП < 5%

Другие ТМА: Снижение

# Механизм действия ADAMTS-13: у здоровых и больных ТТП



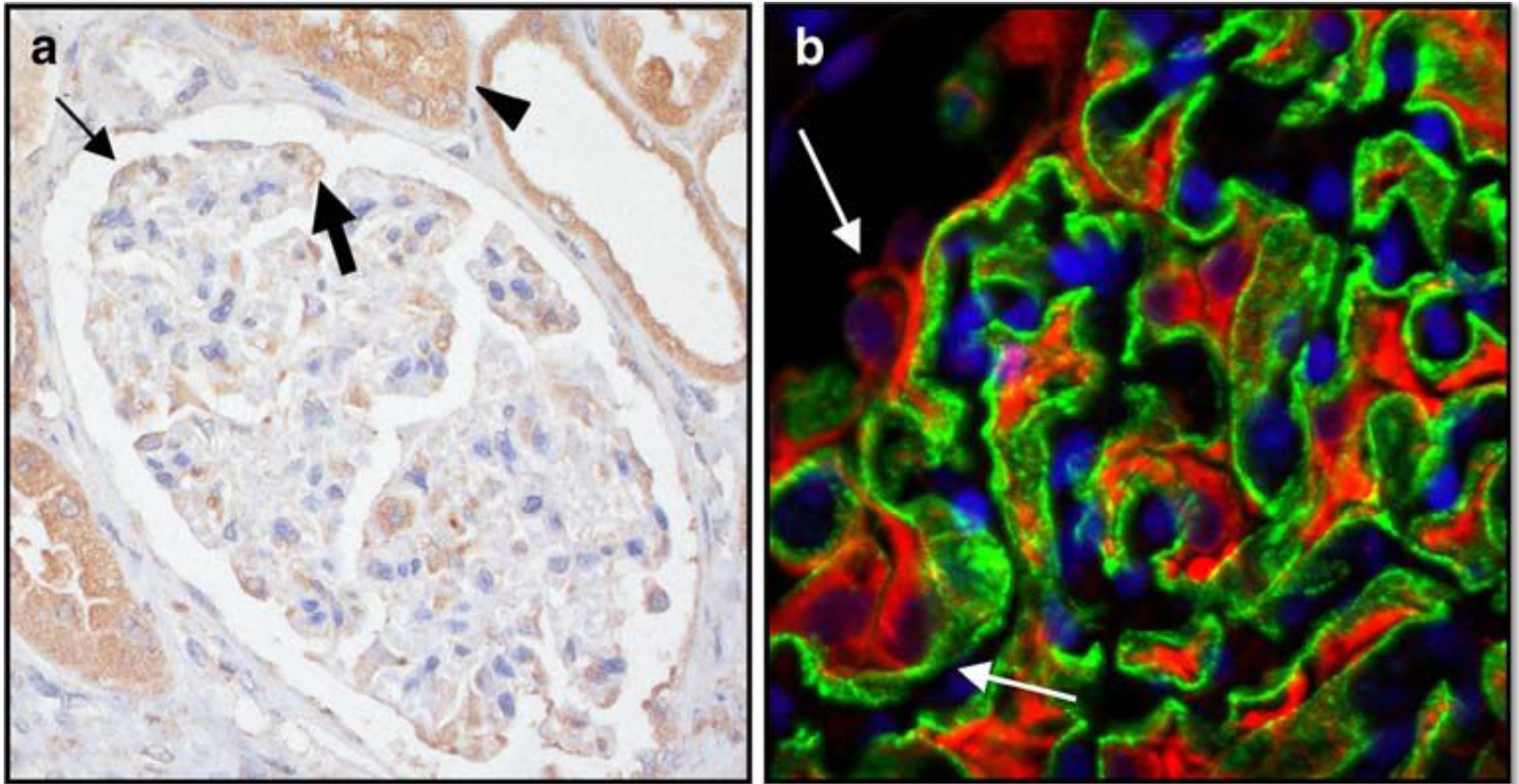
металлопротеаза ADAMTS 13 является универсальным механизмом регуляции микроциркуляторного тромбообразования

# Причины снижения активности ADAMTS13

Состояние	Активность ADAMTS13	Ссылки
Сепсис	У детей в среднем 43%, у детей с тромбоцитопенией $21,4 \pm 2,6\%$	Nguyen, 2007
Аллотрансплантация	До 50%	Kentouche, 2006
Острый панкреатит	Средний уровень 49%	McDonald, 2009
ДВС	$36 \pm 24\%$	Loof, 2001
Массивная опухоль	64% (пределы 18-130%) без метастазов 50% (пределы 28-124) метастазирование	Mannucci, 2003
Системные болезни	ниже 40%	Mannucci, 2003
Беременность (с 22 н. )	26,4–39,2%	Момот А.П., 2014
Цирроз печени, уремия	Умеренное снижение	Mannucci, 2001
ТМА при АФС	Умеренное снижение (ниже 60%)	Хафизова Е.Ю, 2011



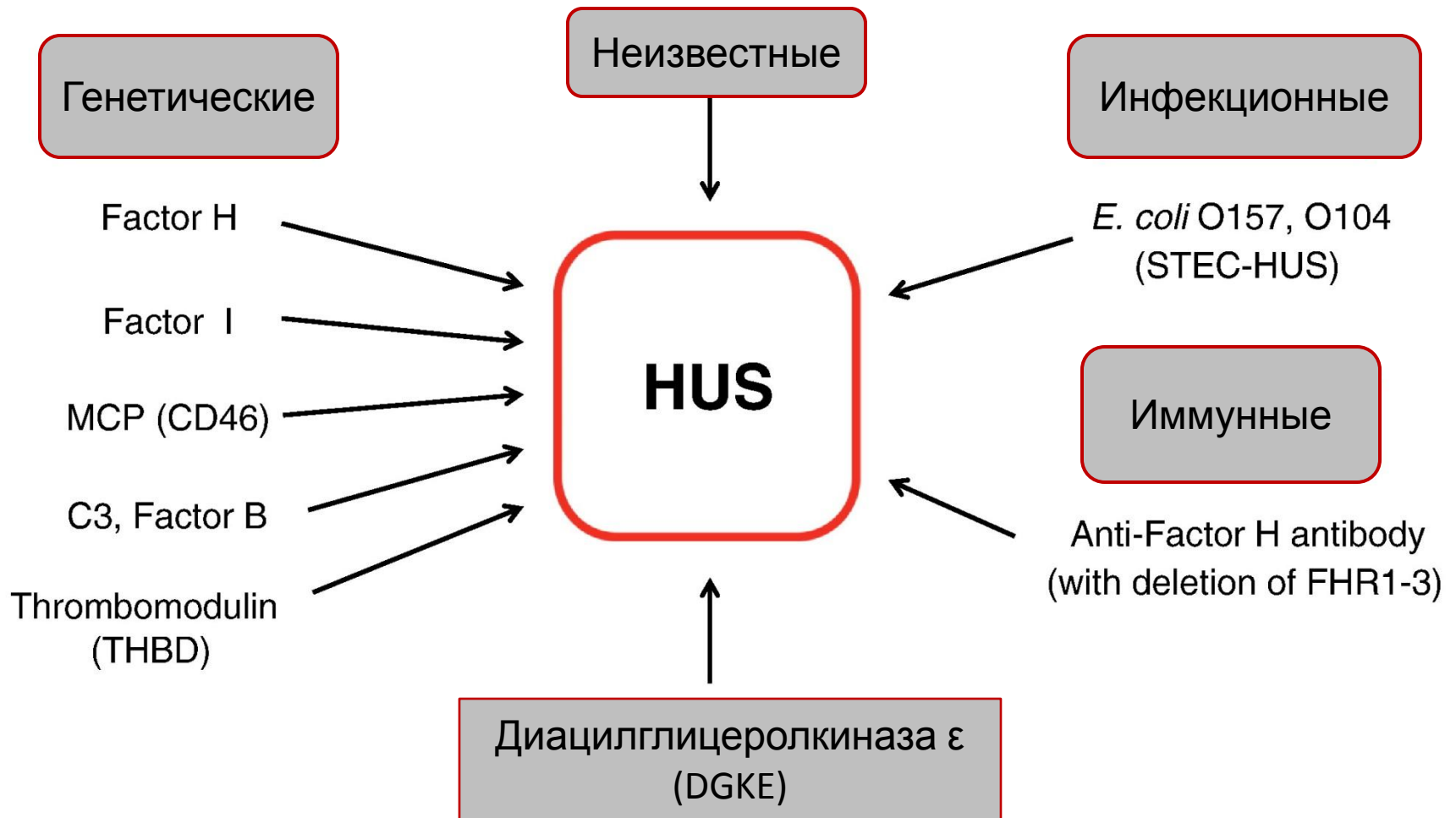
# Экспрессия ADAMTS-13 в почке



*Manea M, Karpman D. Pediatr Nephrol 2009;24; 447-458*

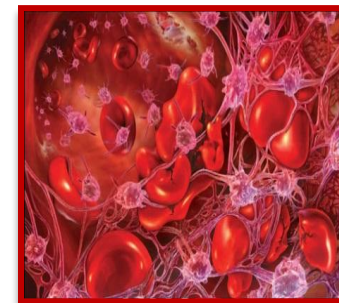
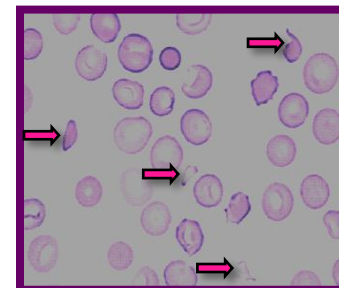
# Гемолитико-уремический синдром

# Причины гемолитико-уремического синдрома



# Классическая триада проявлений ГУС

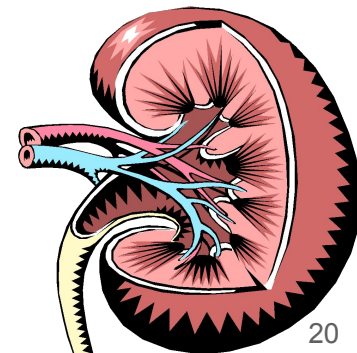
- ❑ Микроангиопатический гемолиз (МАГА): Кумбс - негативная гемолитическая анемия с высоким уровнем ЛДГ, низким гаптоглобином и шизоцитозом
- ❑ Тромбоцитопения (потребления)
- ❑ Острое почечное повреждение



**При ГУС почки – основной «плацдарм»  
микротромбообразования**

Возможные причины:

- Фенестрированный эндотелий
- Зависимость структурной и функциональной целостности эндотелия от баланса VEGF
- Особые физико-химические свойства ткани почки (РН, электрический заряд, ионное равновесие и т. п.)



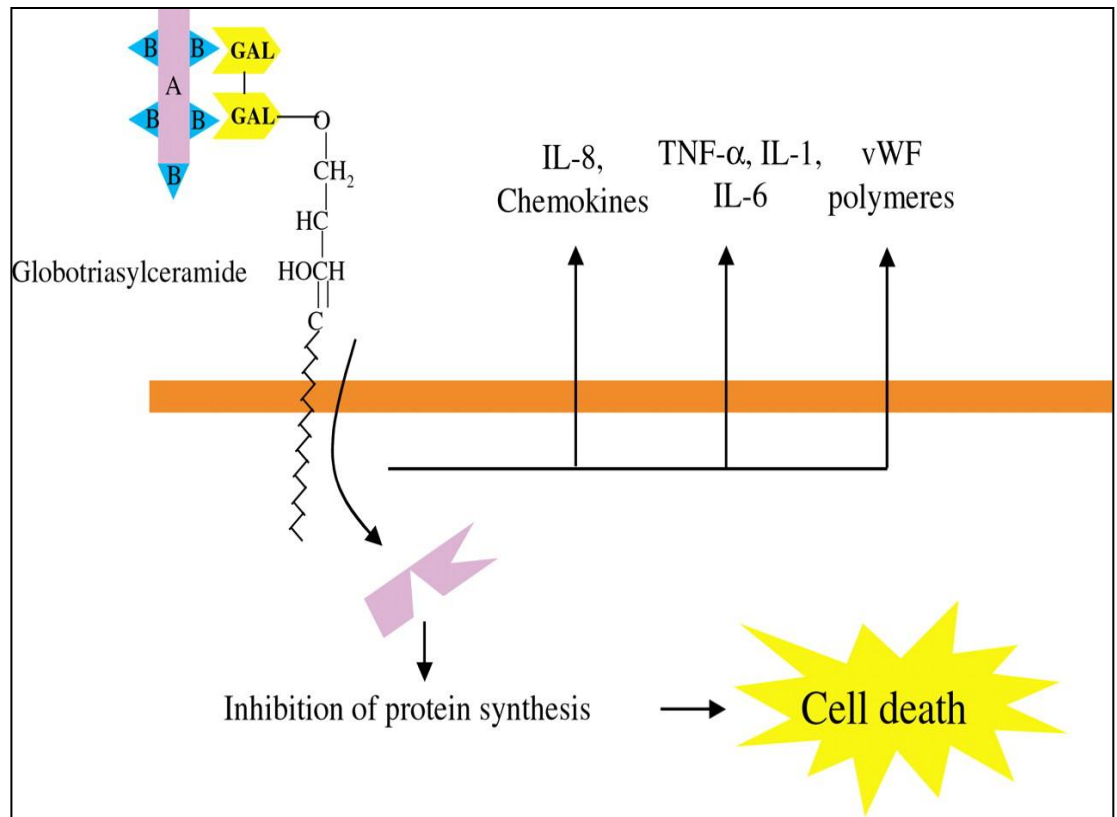
# Типичный ГУС



*Escherichia Coli*

**O157:H7**  
**O104:H4**

**O111:H8**  
**O103:H2**  
**O121**  
**O145**  
**O26**  
**O113**



- *STEC* напрямую активирует комплемент
- Нарушает нормальную регуляцию комплемента
- Повреждает эндотелиальные клетки
- Вызывает активацию тромбоцитов
- Стимулирует активацию провоспалительных цитокинов

# Атипичный гемолитико-уремический синдром:

- Ультраредкое (орфанное) системное заболевание генетической природы с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом из группы тромботических микроангиопатий (ТМА).
- В его основе лежит неконтролируемая активация комплемента, обусловленная мутациями генов белков-регуляторов альтернативного пути комплемента (АПК) или, реже, антителами к фактору H - основному регуляторному протеину АПК
- Результатом активации АПК является повреждение эндотелиальных клеток с последующим генерализованным тромбообразованием в сосудах МЦР - **так называемая комплемент-опосредованная ТМА**

**Распространенность** аГУС составляет 2-7 случаев на 1 000 000 населения.  
Около 50 % больных аГУС - взрослые

## **Классификация аГУС:**

Семейный - по крайней мере 2 случая в одной семье  
(10%)

Спорадический – наследственный анамнез отсутствует  
(90%)

# Заболевания почек, в развитии которых играет роль патология системы комплемента

Атипичный гемолитико-уремический синдром

С3 гломерулопатия  
(Болезнь плотных депозитов,  
С3 гломерулонефрит)

Катастрофический АФС  
(АФС-ассоциированная  
нефропатия)

Волчаночный нефрит

Нефриты при ANCA-  
ассоциированных  
васкулитах

Преэклампсия/HELLP с-м

Мембранопролиферативный ГН I  
типа

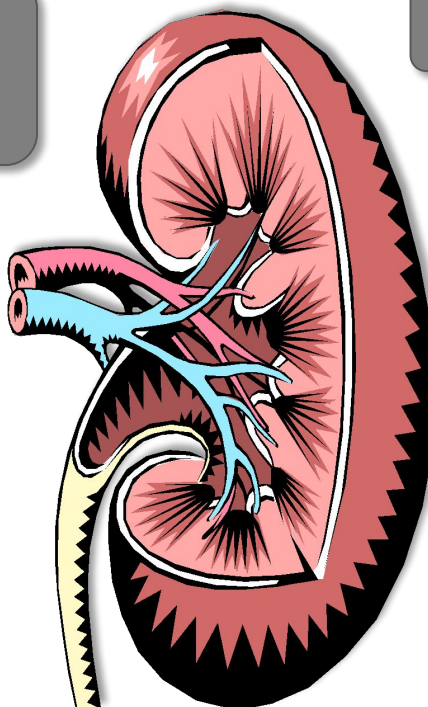
Мембранозная нефропатия

Анти-БМК-болезнь (синдром  
Гудпасчера)

IgA нефропатия

Трансплантация почки  
(ишемия-реперфузия)

Тубулоинтерстициальное  
повреждение при массивной  
протеинурии



# Система комплемента: «всегда готова», быстро активируется, зависит от естественных регуляторов

- **Важный компонент естественной защитной иммунной системы**
- Активируется по типу ферментативно-каскадной реакции аналогично плазменному звену системы гемостаза
- Белки системы комплемента приобретают активность только при патологических состояниях
- Постоянная готовность обеспечивает быстрый иммунный ответ <sup>1</sup>
- Простые триггеры, в том числе любые инфекции, травма и физические нагрузки ведут к быстрому усилению активности комплемента <sup>1,2</sup>
- Быстрая амплификация ведет к мощным и разрушительным иммунным реакциям <sup>2</sup>

1. Holers VM et al. *Immunol Rev.* 2008;223:300-316.

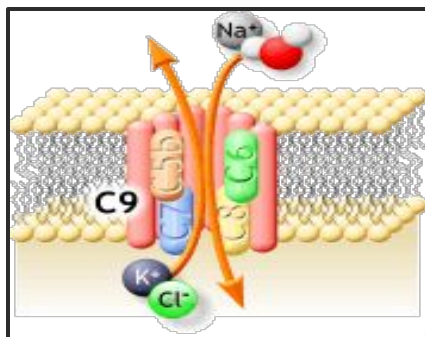
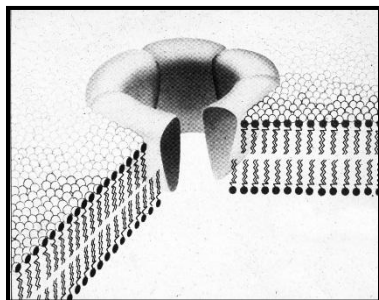
2. Zipfel PF et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;4:372-378.<sup>24</sup>

- Естественные ингибиторы комплемента сдерживают



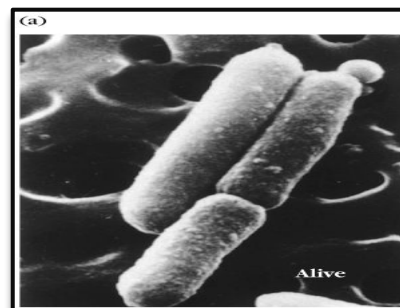
# Биологические функции системы комплемента

- Непосредственное уничтожение патологического агента (комплекс мембранной атаки – МАК)

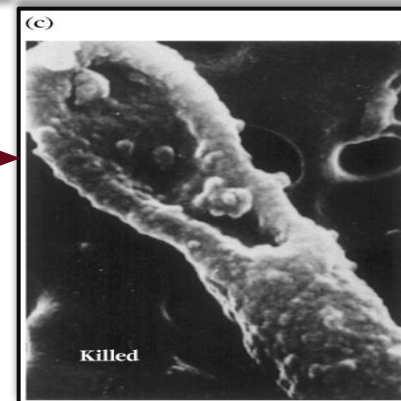


Схематические изображения воздействия МАК на мембрану ЭК

МАК: C5b-9

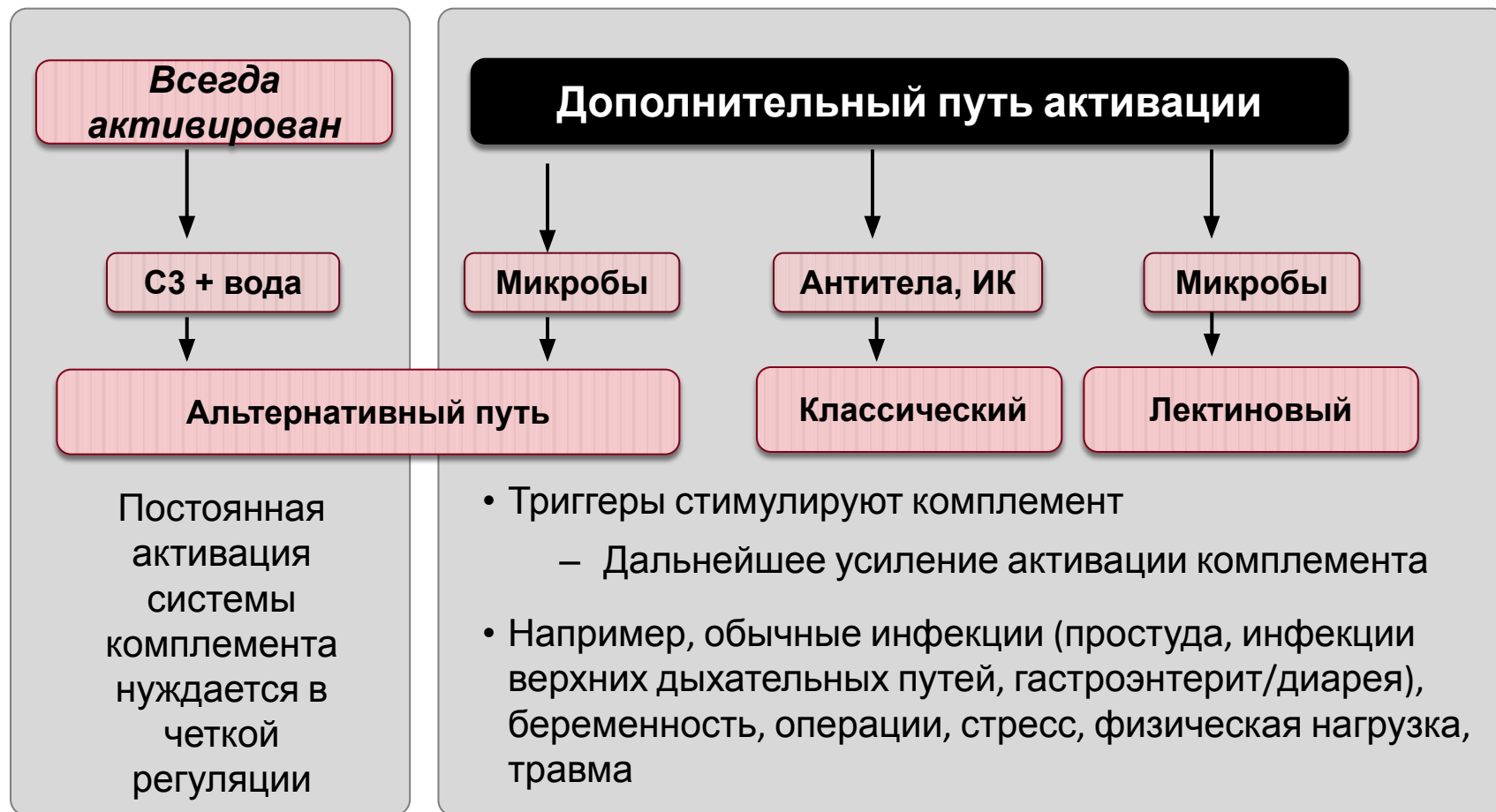


E.coli



- Индукция фагоцитоза (C5a)
- Индукция воспаления (C3a, C5a, C5b-9)
- Прокоагулянтная активность (C5a, C5b-9)
- Удаление ИК и клеточного детрита

# Комплемент – всегда активен, с возможностью дальнейшей активацией триггерами иммунной системы



*Figuroa JE, Densen P. Clin Microbiol Rev. 1991;4(3):359-395; Walport MJ. N Engl J Med. 2001;344(14):1058-66; SOLIRIS® (eculizumab) [package insert]. Alexion Pharmaceuticals; 2009.; Rother RP et al. Nature Biotech. 2007;25(11):1256-64; Meyers G et al. Blood. 2007;110(11):Abstract 3683; Hill A et al. Br. J. Hematol.*

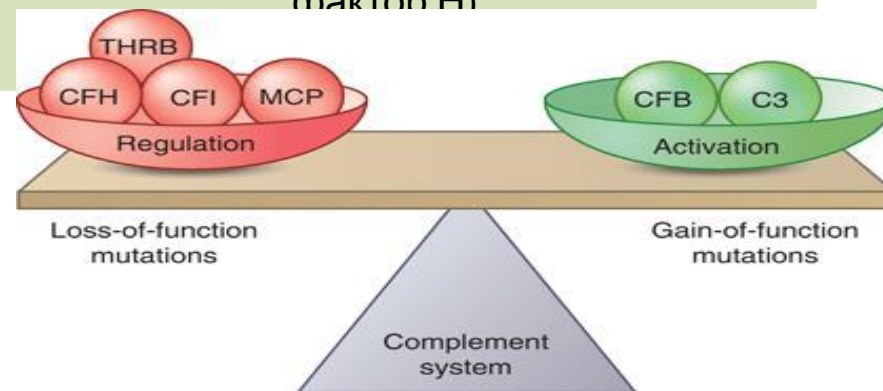
# Факторы, контролирующие активность комплемента

Угнетение и контроль комплемента	Усиление активности комплемента
Фактор H (CFH)	C3 (ключевой компонент комплемента)
Фактор I (CFI)	Фактор В (CFB)(участвует в формировании C3bBb)
MCP (CD46)(мембранный кофакторный протеин)	Фактор D (CFD) (расщепляет CFB, активируя его и формируя C3bBb)
Тромбомодулин	Анти-CFH –антитела (ингибируют фактор H)

- Предотвращают чрезмерную активацию и повреждение собственных клеток и органов

- Мутации в генах регуляторных белков комплемента, приводя к количественному или, чаще, функциональному дефициту, нарушают их регулируемую роль в отношении альтернативного пути активации

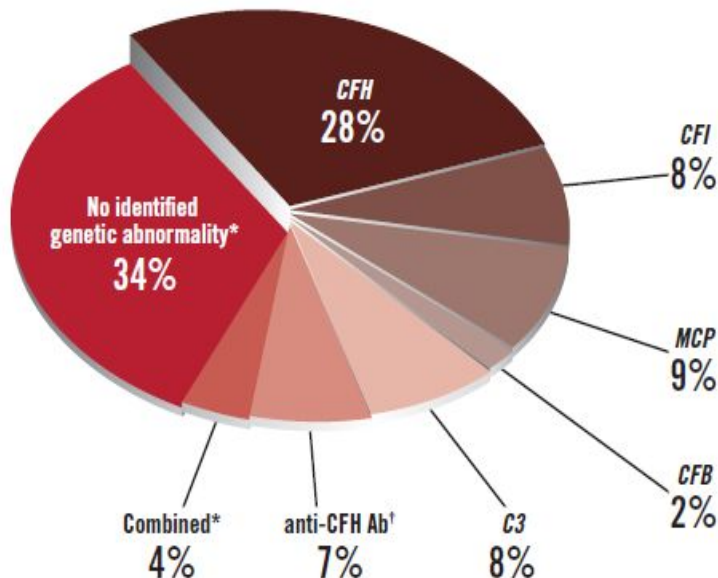
- Мутации в генах C3 и фактора В



После инициации избыточная активация комплемента возможна только при нарушенной регуляции

# В настоящее время генетические аномалии в системе комплемента идентифицируют у 60-70% больных аГУС

Частота генетических аномалий комплемента у 214 пациентов с аГУС



**Study description:** 125 adult ( $\geq 16$  years of age) and 89 paediatric ( $< 16$  years of age) patients with aHUS were enrolled between 2000 and 2008 and tested for mutations in *CFH*, *C3*, *CFI*, *CFB*, *MCP*, and *THBD*, and for anti-factor H antibodies (*DGKE* not tested). No patients carrying a mutation in *THBD* were identified. Noris et al, 2010, reports an incidence for *THBD* mutations of 4% (11/273) in patients with aHUS.<sup>1</sup>

\*Combined: patients with  $\geq 2$  genetic abnormalities.

†90% of patients with CFH autoantibodies have complete deficiency of factor H-related proteins secondary to a *CFHR1-3* gene deletion, suggesting a genetic basis for complement dysregulation in patients with CFH autoantibodies.<sup>1</sup>

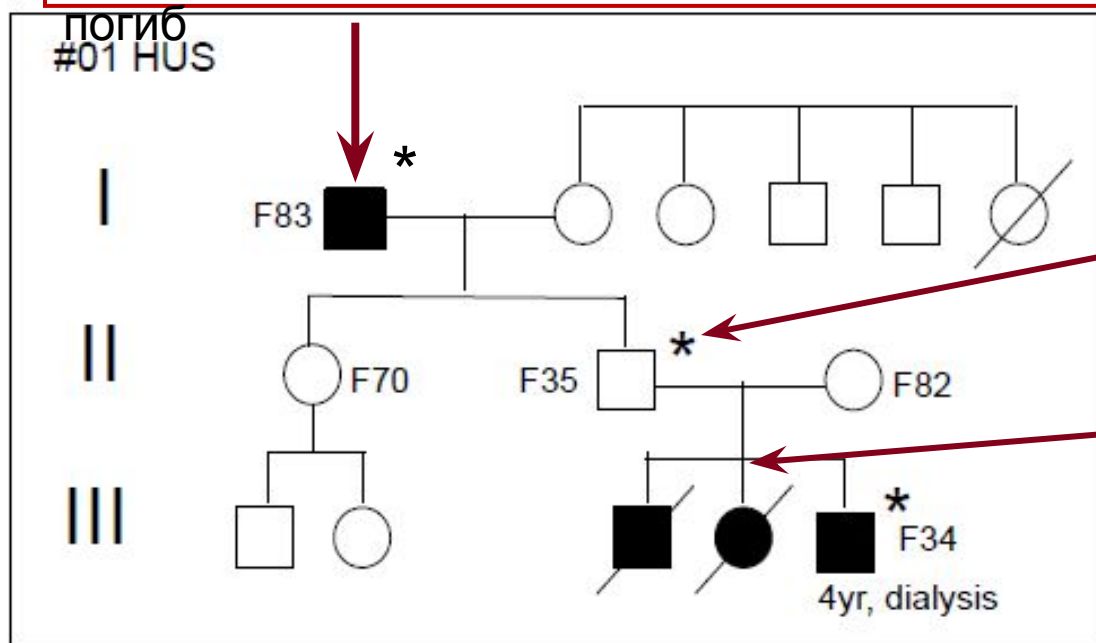
**Расширяющееся использование секвенирования позволит идентифицировать мутации в генах комплемента у подавляющего числа больных<sup>5</sup>**

**References:** 1. Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844-1859. 2. Frémeaux-Bacchi V, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:554-562. 3. Loirat C, et al. *Pediatr Nephrol.* 2015 Apr 11 [Epub ahead of print]. 4. Kavanagh D, et al. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:15-20. 5. Laurence J. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(suppl 17):3-9.

# Атипичный ГУС - генетически обусловленное заболевание с неполной пенетрантностью

- История семьи носителей мутации фактора Н

В возрасте 82 года развился аГУС, больной



\* R1215Q change in CFH

У носителя мутации к 35 годам аГУС не развился

У 3-х детей в раннем детстве развился аГУС: двое умерли, у третьего - терминальная ХПН

У взрослых пациентов выраженность клинических проявлений и исход аГУС одинаковы независимо от того, идентифицированы мутации или нет

Исход (последствия первого эпизода острой ТМА)	Мутации обнаружены	Мутации не обнаружены
Смерть или достижение ТПН при первом эпизоде острой ТМА	40-44%	28-37%
Смерть, потребность в диализе или персистирование признаков нефропатии в течение года после постановки диагноза	63%	66%
Смерть или потребность в диализе при долговременном наблюдении	57%	51%

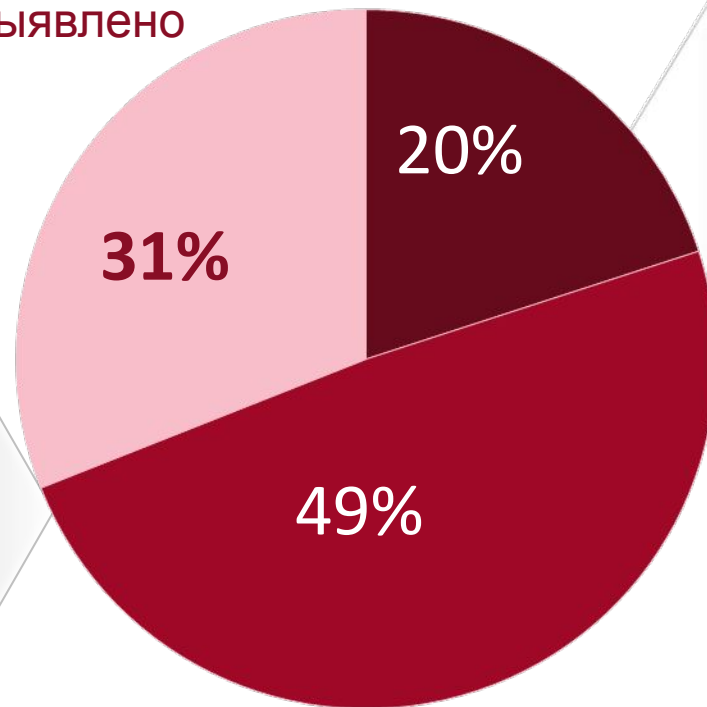
# У 69% пациентов первый эпизод аГУС возник при воздействии триггера, усиливающего активацию комплемента (N=191\*)<sup>1</sup>

У 31% пациентов аГУС триггеров заболевания не выявлено

Менее частые триггеры

Наиболее частые триггеры

Диарея/ гастроэнтерит	24%
Инфекция верхних дыхательных путей	18%
Беременность	7%



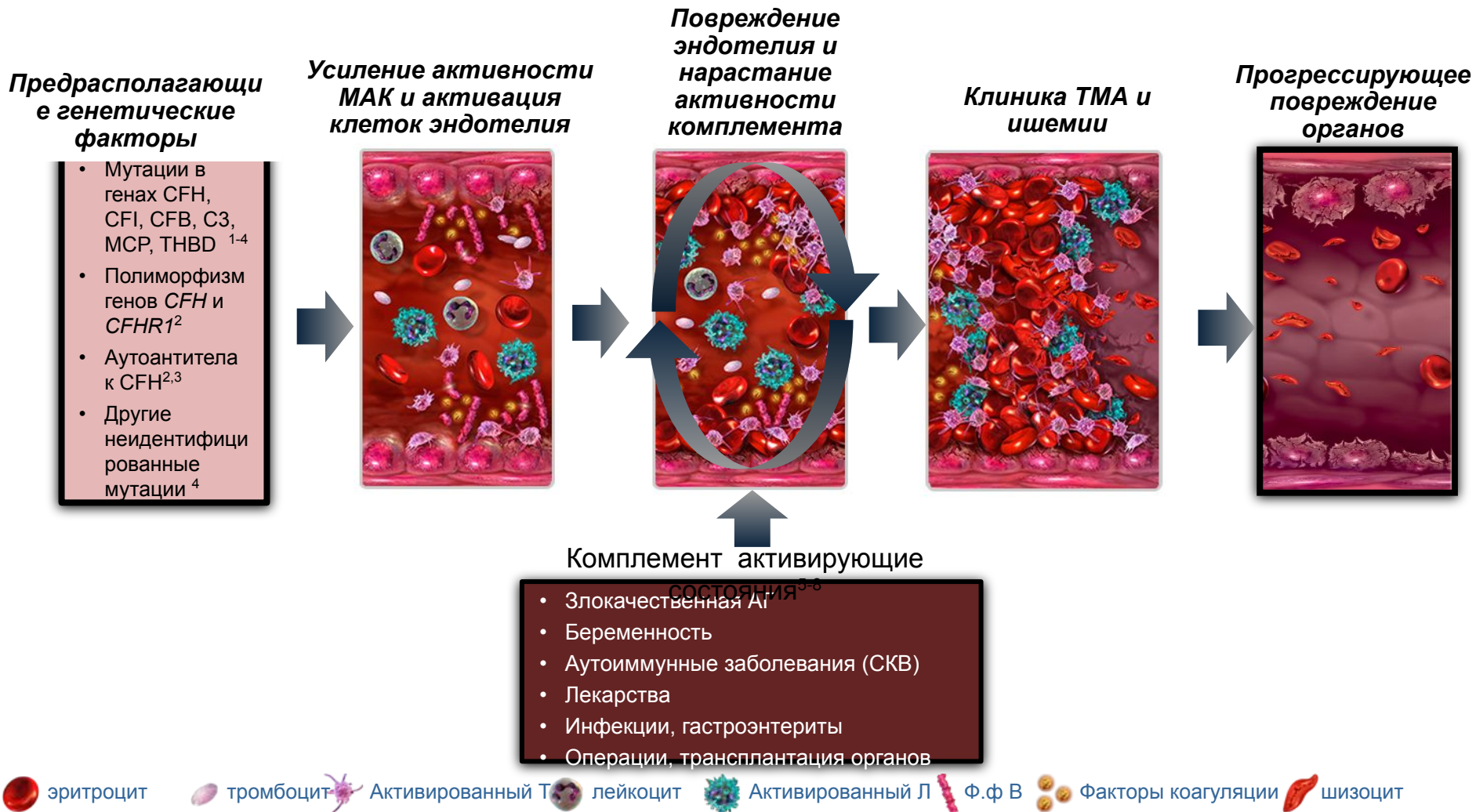
Злокачественная артериальная гипертензия	8%
Трансплантация	5%
Гломерулопатии	4%
Системные заболевания**	2%
Злокачественные новообразования	1%

\*Пациенты с несемейным аГУС

1. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844-1859.



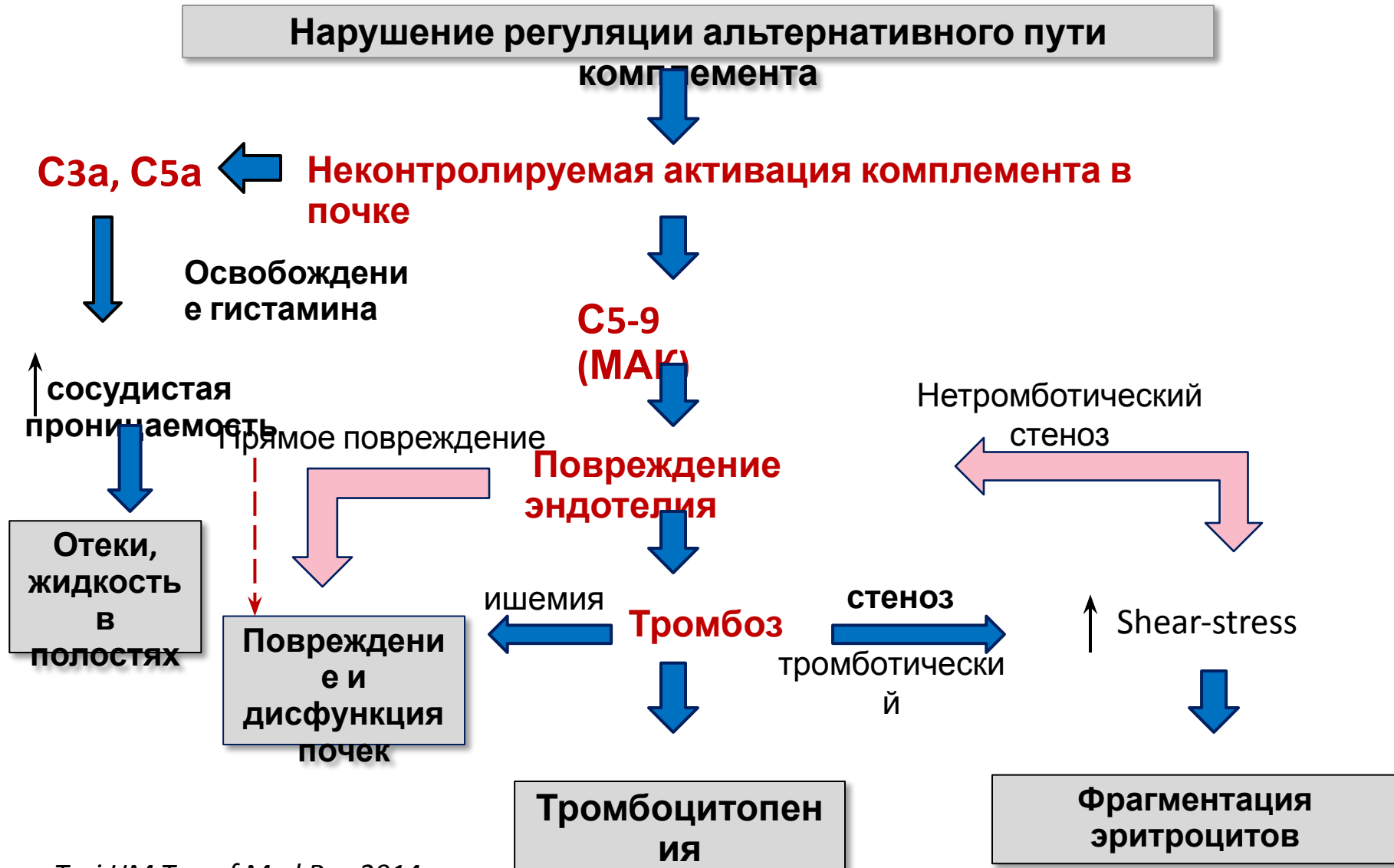
# Комплемент-активирующие состояния (КАС) могут вызвать развитие аГУС у предрасположенных лиц<sup>1,2</sup>



1. Zuber J, et al. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27(4):117-125. 2. Noris M, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(3):174-180. 3. Bresin E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):88-99. 4. Zuber J, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643-657. 5. Nester CM, et al. *Mol Immunol*. 2015;67(1):31-42. 6. Riedl M, et al. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(4):444-464. 7. Tsai *Transfus Med Rev* 2014 187-197. 8. Sperati CJ, Moliterno AR. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):541-559



# Патофизиология атипичного ГУС (последствия активации комплемента)



# Особенности поражения почек при хронической комплемент-опосредованной ТМА

□ ОПН может не быть первым проявлением аГУС<sup>1</sup>

- 17% больных демонстрируют лишь протеинурию и гематурию, без почечной недостаточности<sup>1</sup>

■ У 30% больных в дебюте минимальные признаки нарушения функции почек

- может манифестировать как ОПП или ХПН, так и изолированной протеинурией<sup>3-8</sup>

□ Терминальная ХПН у многих пациентов развивается

независимо от того, как манифестировала болезнь<sup>2</sup>

1. Sellier-Leclercq et al. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2392-2400. 2. Caprioli et al. *Blood.* 2006;108:4267-72. 3. Mache et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1312-1316. 4. Al-Akash et al. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:613-619. 5. Prescott et al. *Am J Hematol.* 2010;85:976-977. 6. Kose et al. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:669-672. 7. Waters et al. *Am J Transplant.* 2010;10:168-172. 8. Lapeyraque et al. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:621-624.

# У пациентов на гемодиализе продолжаются рецидивы ТМА и прогрессируют экстраренальные поражения

- У больных аГУС, достигших ТПН, гемодиализ не предотвращает генерализацию системной ТМА<sup>1,2</sup>
- У пациентов с аГУС<sup>2</sup>, получающих диализную терапию, рецидивируют острые эпизоды ТМА
  - Лабораторные признаки ТМА (↑ЛДГ, ↓тромбоциты, ↓гемоглобин)
  - У этих больных более высок риск госпитализаций, связанных с разными причинами

Риск госпитализации у пациентов аГУС, получающих ЗПТ vs пациентов с «не-аГУС» ассоциированной ТПН

Причина госпитализации	Incidence Rate Ratio (95% CI)	P
Любая	2.3 (1.3-4.1)	0.004
Гематологическая	5.6 (1.9-15.9)	0.001
Сердечно-сосудистая	2.1 (1.1-4.0)	0.02
Панкреатическая	7.9 (1.1-59.8)	0.04

# аГУС : особенности заболевания

- Из-за генетического дефицита регуляторов комплемента аГУС следует рассматривать как длительно текущую хроническую системную болезнь, обусловленную комплемент-опосредованной ТМА<sup>1,3,4</sup>
- Комплемент-опосредованная ТМА приводит к органному повреждению:
  - Внезапному и катастрофическому с быстрой потерей функции жизненно важных органов и внезапной смертью <sup>2</sup>  
ИЛИ
  - Прогрессирующему ухудшению функции жизненно важных органов с хронической полиорганной недостаточностью и преждевременной смертью <sup>1,3,4</sup>

# Атипичный ГУС как системная болезнь

Из их:

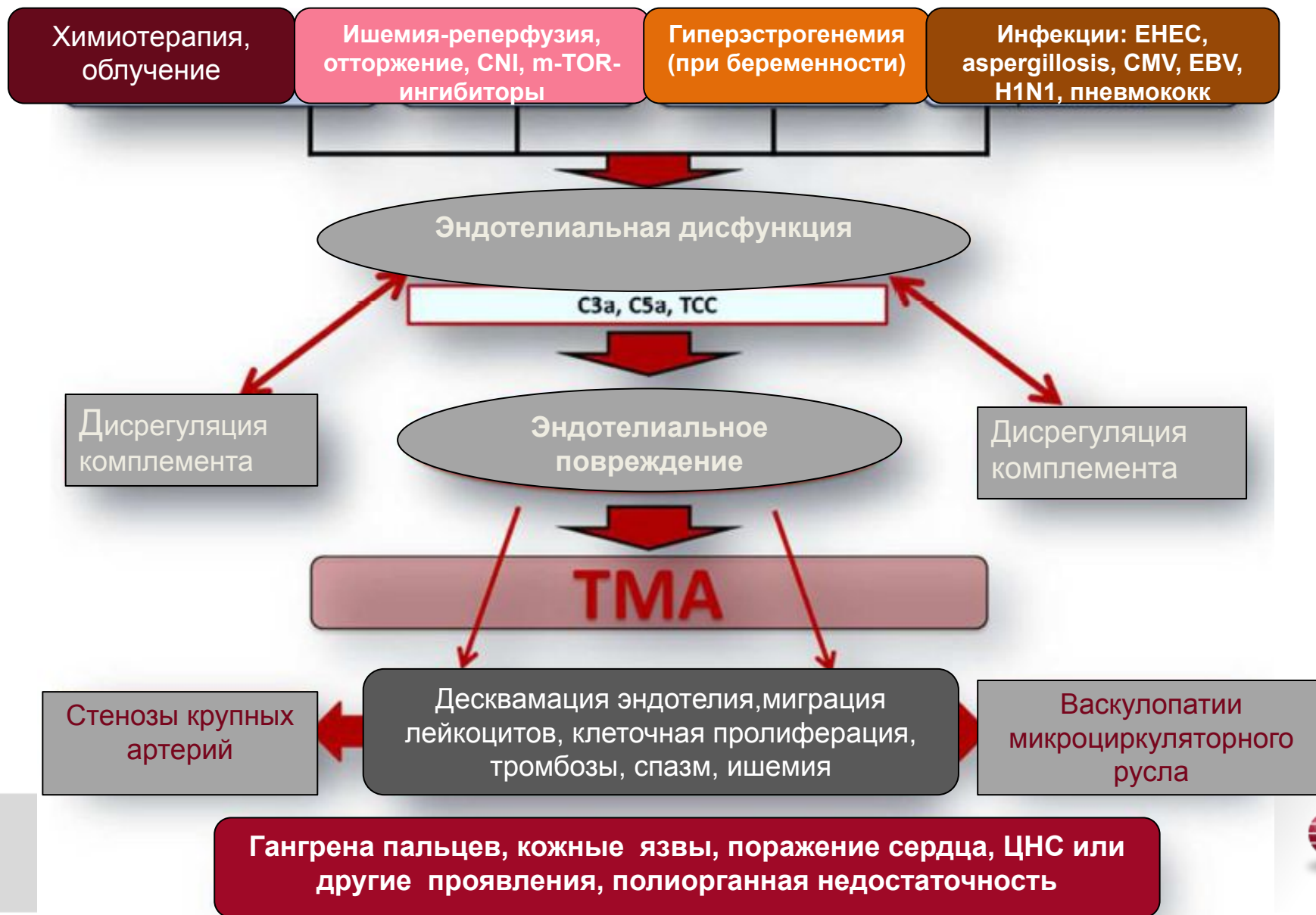
Более чем у 20% пациентов с аГУС наблюдаются внепочечные проявления заболевания

63%

больных аГУС имеют не менее одного экстраренального проявления, включая поражение ЦНС, сердца, лёгких, ЖКТ, глаз и других органов

Поражение разных органов при аГУС может сочетаться с поражением почек во время острого эпизода или развиваться как единственное проявление ТМА даже в отсутствие ее гематологических и нефрологических признаков, в том числе и на гемодиализе

# Патофизиология внепочечных проявлений ТМА, опосредованной комплементом



# Клинические проявления системной ТМА при аГУС

## Сердечно-сосудистые (43%)

- Инфаркт миокарда
- Тромбоэмболии
- Кардиомиопатия
- Сердечная недостаточность

## Почечные: ТПН более чем у 50% б-х

- ОПН
- Артериальная гипертензия
- Мочевой синдром
- Прогрессирующая ХПН,
- Диализ, трансплантация

## Легочные

- Одышка
- Геморрагический альвеолит
- Отек легких

## Кровь

- Гемолиз (МАГА)
- Тромбоцитопения
- Слабость

## Сосудистая проницаемость

- Анасарка
- Полостные отеки



## ЦНС (48%)

- Нарушение сознания, кома
- Судороги
- ОНМК, ТИА
- Церебральная дисфункция

## ЖКТ (30%)

- Некрозы печени
- Панкреатит, СД
- Колит, диарея
- Тошнота, рвота
- Боли в животе

## Снижение качества жизни

- Слабость, вялость
- Боли/Тревога
- Ограниченная подвижность

## Глаза

- Сосудистые окклюзии

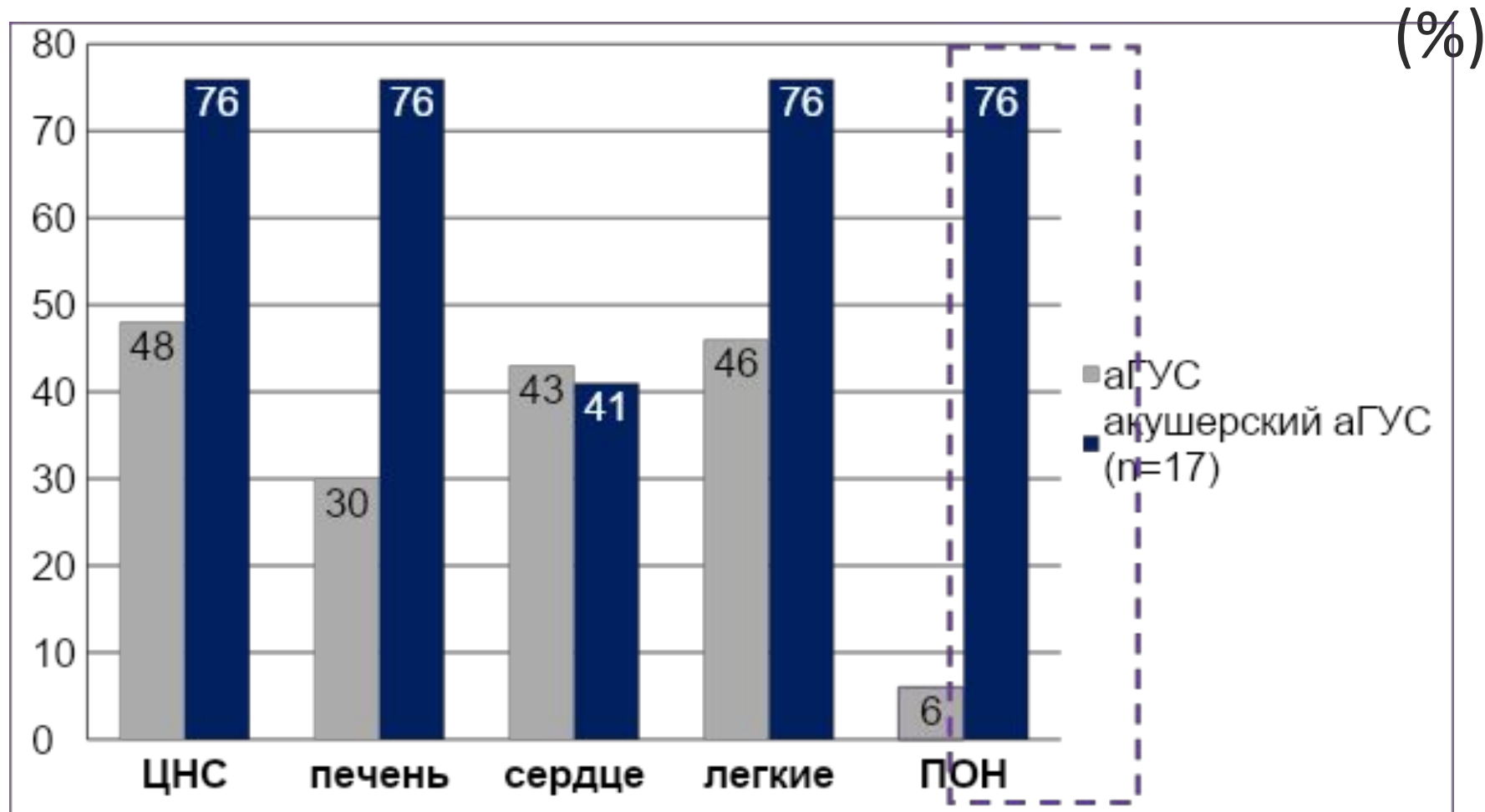
## Кожа

- Язвы
- Гангрена

## Мышцы

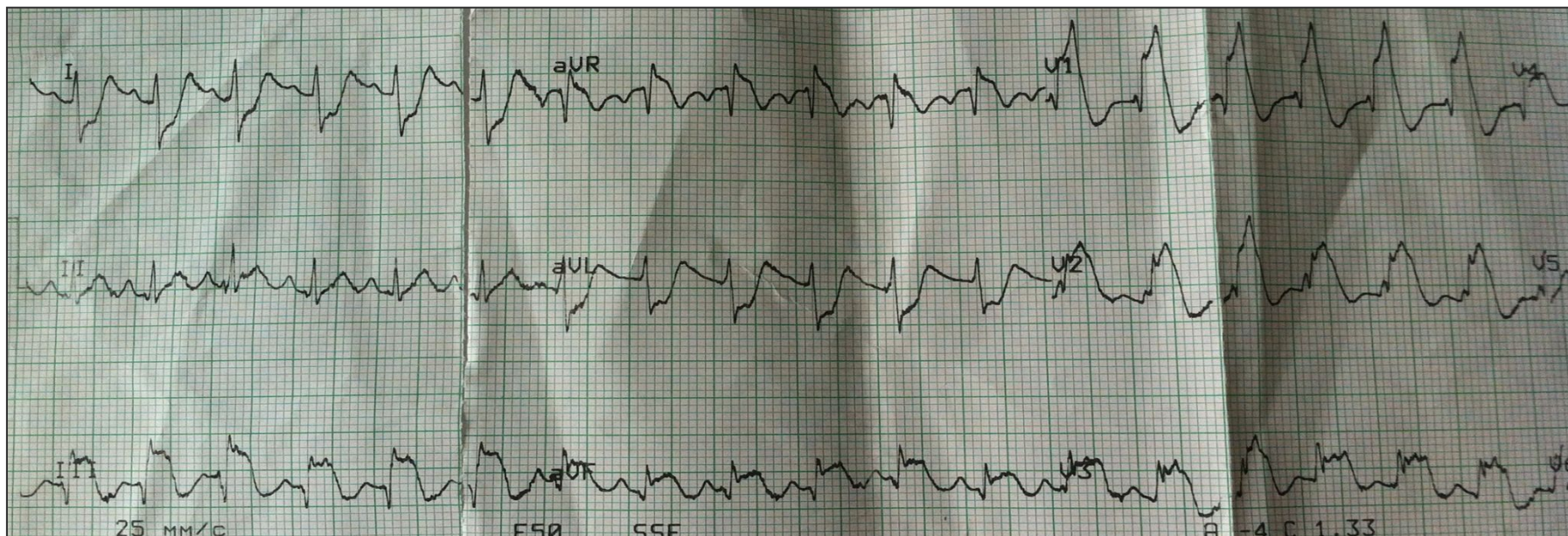
- рабдомиолиз

# Частота экстраренальных проявлений при аГУС в целом и акушерском аГУС (%)



Материнская смертность – 29%  
Перинатальная смертность – 29%





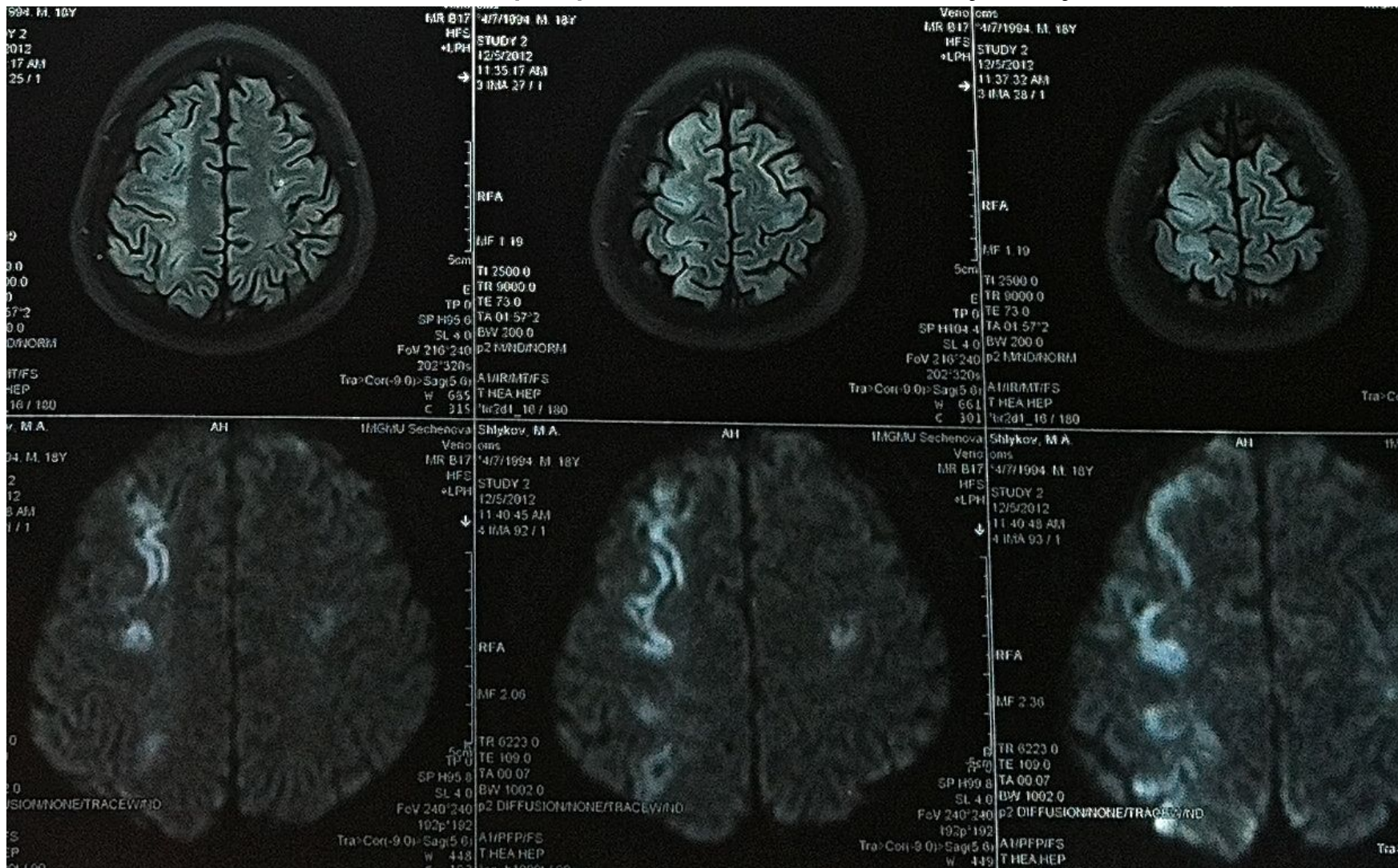
Синусовая тахикардия с ЧСС 105 в минуту. Элевация ST в III, avF и V1-V4 с формированием монофазной кривой, в III отведении и в avF с патологическим зубцом Q. Реципрокные изменения в виде депрессии ST в I, avL, V5, V6.

Б-й Ш., 18 лет

**Клинический диагноз:** Атипичный ГУС с поражением почек (рецидивирующее острое почечное повреждение, нефротический синдром), сердца (некоронарогенный инфаркт миокарда нижней локализации с распространением на верхушку, заднюю и переднюю стенки, осложнившийся рецидивирующей острой сердечной недостаточностью), головного мозга (поверхностные очаги ишемии в бассейнах терминальных ветвей передних правой и левой мозговых артерий и центральной ветви левой задней мозговой артерии)

**Осложнения :** Клиническая смерть от 27.11.2012

МРТ головного мозга больного Ш.: нарушение мозгового кровообращения в бассейнах терминальных ветвей правой и левой передних мозговых артерий и центральных ветвей левой задней мозговой артерии по ишемическому типу



# Экстраренальные проявления атипичного ГУС

Органное поражение	аГУС, n=23 (%)
Центральная нервная система	9 (40)
Сердце	5 (22)
Легкие	8 (35)
Желудочно-кишечный тракт	4 (17)
Поджелудочная железа	8 (35)
Печень	5 (22)
Глаза	5 (22)

Демьянова К.А., Козловская Н.Л. 2015

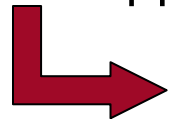
Экстраренальные проявления часто развиваются внезапно, возможны в отсутствие проявлений ТМА и могут быть фатальными<sup>4-7</sup>



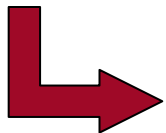
- Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-1859.
- Neuhaus TJ, et al. *Arch Dis Child*. 1997;76(6):518-521.
- Loirat C et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:60.
- Azukaitis K, et al. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(7):1273-1277.
- Loirat C, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3421-3425.
- Sallee M, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):2028-2032.
- Hofer J, et al. *Front Pediatr*. 2014;2:97.
- Malina M, et al. *Pediatrics*. 2013;131(1):e331-e335.
- Ohanian M, et al. *Clin Pharmacol*. 2011;3:5-12.
- Zheng X, et al. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014;51:e62-e65.

# Атипичный ГУС и острый панкреатит

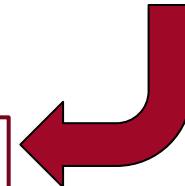
- Причина частого поражения поджелудочной железы при ТМА неясна
- Острый панкреатит может быть как проявлением ТМА (ишемия с последующим воспалением), так и триггером ее
- В последнем случае о. панкреатит индуцирует ССВО (SIRS)



TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, панкреатическая протеаза

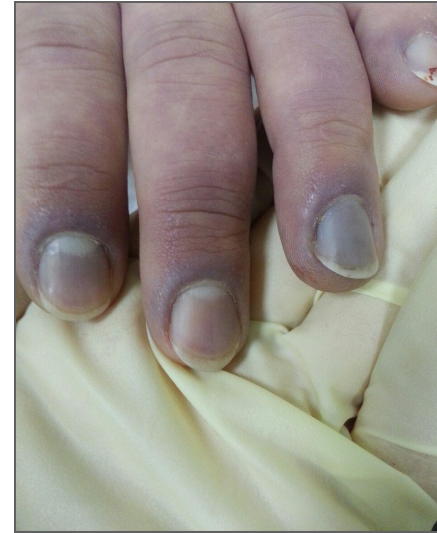
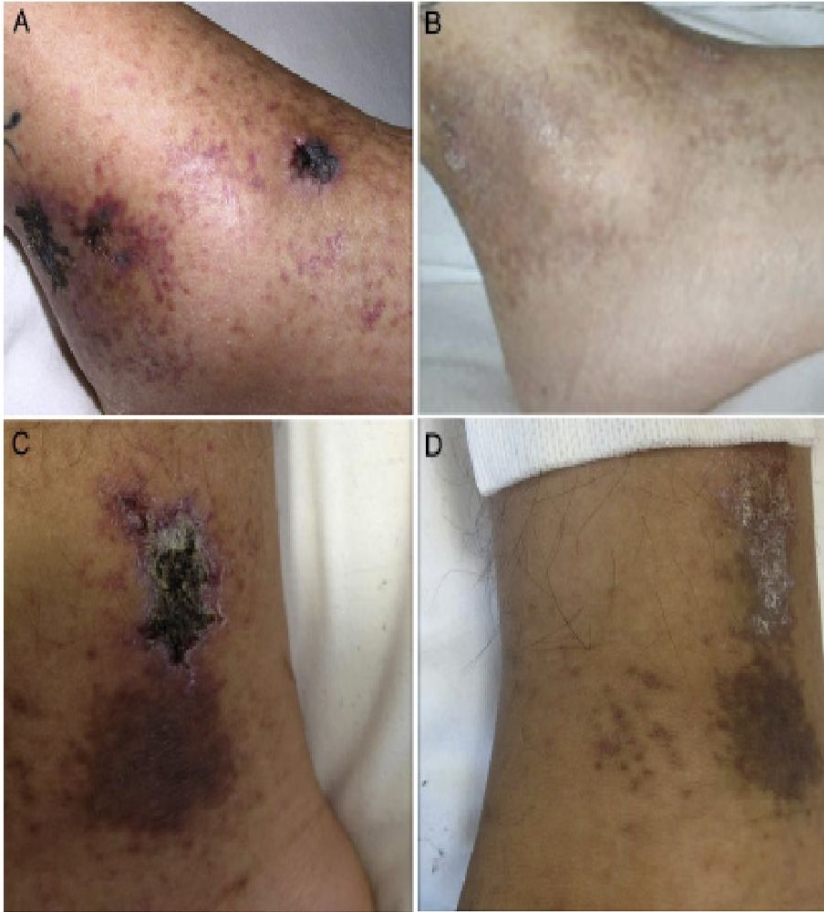


Активация эндотелия / Повреждение клеток эндотелия / Внутрисосудистое свертывание / Высвобождение ФФВ



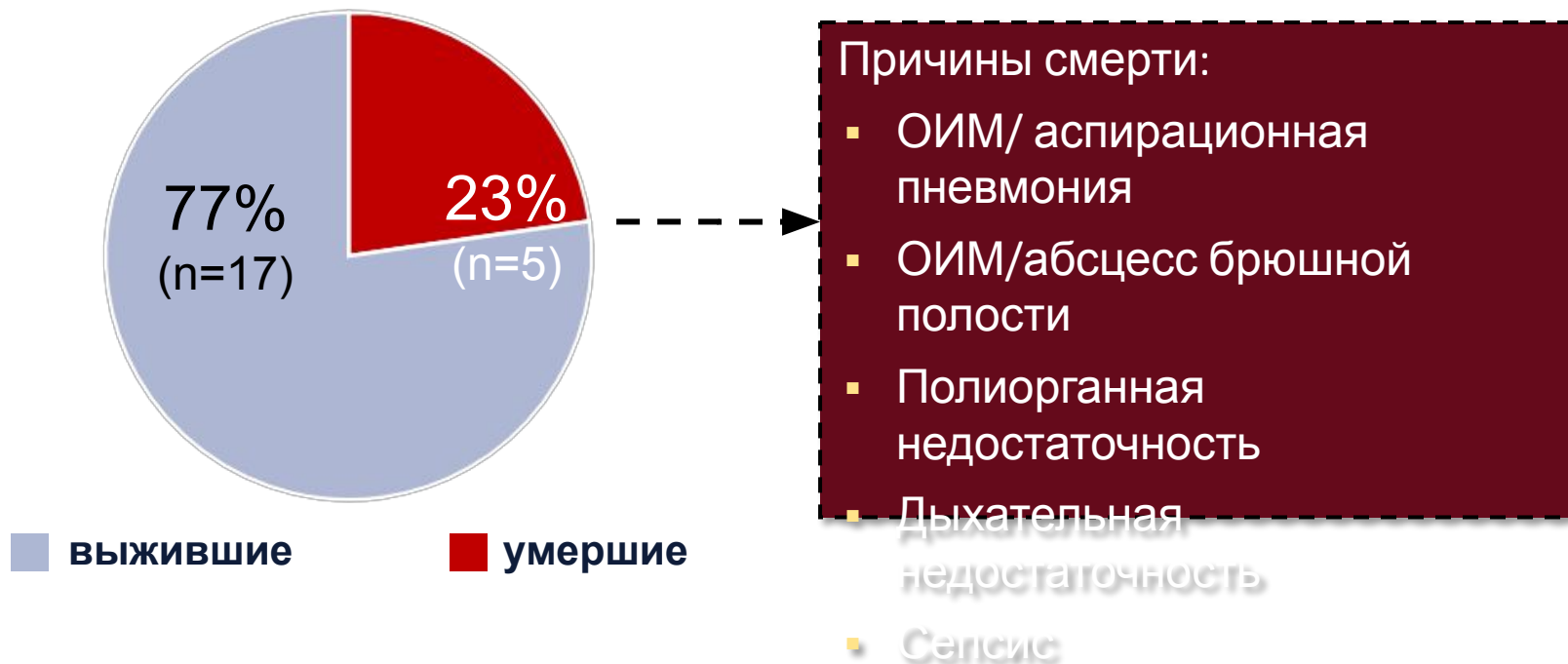
Усиление ТМА, обусловленной нарушением регуляции компонента

# Поражение кожи при аГУС



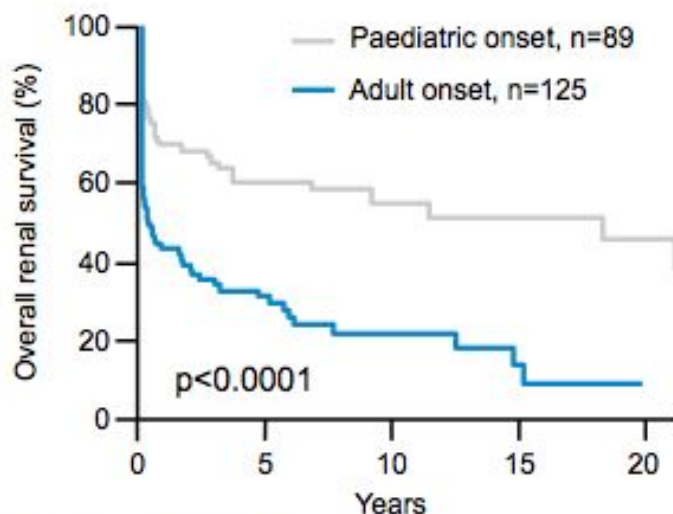
# Экстраренальные осложнения – наиболее частая причина смерти у больных аГУС

Смертность у больных (n=22) с ТМА, ADAMTS13 activity > 5% получающих плазмотерапию ПО/ИП (период наблюдения – 21 день)



# Риск смерти и развития терминальной почечной недостаточности в исходе первого острого эпизода ТМА при аГУС

- Смертность выше у детей, чем у взрослых
- Риск прогрессирования до ТПН высок в любом возрасте, но у взрослых выше, чем у детей



Number of aHUS patients at risk

Paediatric onset	89	34	17	13	6
Adult onset	125	18	7	2	0

**French cohort; N=214**

**Mortality: 8% in children, 2% in adults**

**End stage renal failure or death**

	<b>Children</b>	<b>Adults</b>
First episode	16%	46%
1-year follow-up	29%	56%
5-year follow-up	36%	64%

**39% of children and 80% of adults received PE/PI at first episode**

# Диагноз и дифференциальный диагноз при ТМА: основные принципы

- Диагностика должна быть быстрой – в течение 24 - 48час.
- Диагностика ТМА опирается на сочетание гематологических признаков (МАГА, снижение числа тромбоцитов) и симптомов органного поражения (почки, ЦНС, сердце, ЖКТ, печень, кожа и др.)
- Если диагноз ТМА возможно установить за 1-2суток, то уточнение нозологической формы болезни может занять не менее 1-2нед.
- Биопсия почки не является обязательной в диагностике ТМА. Её значение наиболее велико при отсутствии тромбоцитопении («неполная ТМА»)
- Диагноз аГУС – диагноз исключения. Диагноз аГУС устанавливают, если отвергнуты диагнозы СТЕС-ГУС и ТТП, а у взрослых больных – КАФС
- Для постановки диагноза аГУС генетическое исследование не требуется. Оно необходимо лишь при планируемой



# Трудности ранней диагностики аГУС обусловлены:

- ❖ Полиморфизмом и схожестью клинических проявлений ТМА
- ❖ Манифестацией ранними неспецифическими симптомами или стертым началом
- ❖ Разнообразием провоцирующих факторов, включая любую инфекцию, вакцинацию, физическую нагрузку, лекарства и т.п., или их «отсутствием»
- ❖ Наличием «неполных» форм ТМА (отсутствие микроангиопатического гемолиза или тромбоцитопении)

- ❖ Недостаточной информированностью врачей, приводящей к неправильной интерпретации симптомов на ранних сроках заболевания (самые частые ошибочные диагнозы: гемолитическая анемия, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, СКВ, и др.)

*Диагноз а-ГУС не может устанавливаться только на основании клинической картины и предположений. аГУС - это клинический диагноз, подтвержденный лабораторными данными, исключая другие ТМА*



# Дифференцированный подход к основным формам системной ТМА

- ❑ *аГУС и ТТП – жизнеугрожающие заболевания нередко фульминантного течения, требующие немедленного вмешательства*
- ❑ *Таргетная патофизиологически обоснованная терапия аГУС и ТТП сегодня доступна и должна начинаться как можно раньше*

Тяжелый дефицит  
активности  
ADAMTS13 (< 10%)

Подавление  
В-клеток  
(Ритуксимаб)

Активность ADAMTS13 >  
10%

Блокаторы  
комплемента  
(Экулизумаб)

Диагноз ТТП практически исключают:

- Уровень креатинина сыворотки более 150-200мкмоль/л (1.7-2.3мг/дл)
- Число тромбоцитов более 30000 в 1мкл

# Сравнительная характеристика аГУС и ТТП

(Tsai H-M, 2013)

Фактор	ТТП	аГУС
Патология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Микрососудистый тромбоз (тромбы из тромбоцитов и VWF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ТМА (повреждение эндотелия, интимальная пролиферация)</li> <li>• Повышенная сосудистая проницаемость (отек тканей, жидкость в полостях)</li> </ul>
Молекулярный дефект	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Тяжелый дефицит ADAMTS 13</li> <li>✓ Аутоиммунные ингибиторы</li> <li>✓ Генетические мутации</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Дисрегуляция комплемента</li> <li>✓ Мутации регуляторных факторов</li> <li>✓ Анти-CFH-антитела</li> </ul>
Патофизиология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Микрососудистый тромбоз</li> <li>• ишемическое повреждение тканей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повреждение эндотелия</li> <li>✓ Стеноз или тромбоз</li> <li>✓ Повышение сосудистой проницаемости</li> </ul>
Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неврологическая симптоматика</li> <li>• Боли в животе, панкреатит</li> <li>• Инфаркт миокарда</li> <li>• Нарушение функции почек</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Боли в животе, диарея, рвота</li> <li>• Боли в груди, инфильтраты в легких</li> <li>• Неврологическая симптоматика</li> <li>• ОПП, артериальная гипертензия</li> <li>• Анасарка</li> </ul>
Характер течения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Латентное, без прогрессирования органного поражения</li> <li>• Эпизоды обострений</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хроническое: прогрессирующее поражение органов</li> <li>• Эпизоды обострений</li> </ul>
Лечение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Плазмообмен или инфузии</li> <li>• Ритуксимаб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Экулизумаб</li> <li>• Плазмообмен</li> </ul>

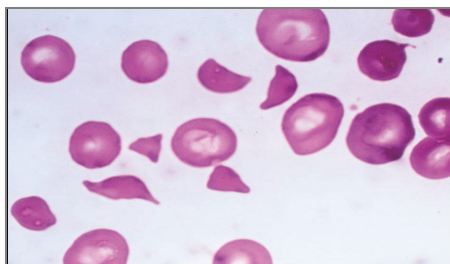
# Первый этап диагностики аГУС: констатация

ТМА

Микроангиопатическая  
гемолитическая анемия

Тромбоцитопения или снижение  
числа тромбоцитов >25% от  
исходного

- Повышение ЛДГ
- Шизоциты
- Снижение гаптоглобина
- Отрицательная проба Кумбса



+

Отсутствие признаков  
внутрисосудистого  
свертывания крови ???

+

Поражение почек

*Экстраренальные*

*поражения*

Поражение  
ЦНС

Поражение  
ЖКТ

Поражение  
сердца

Поражение  
легких

Другое

# Второй этап: диагноз и дифференциальная диагностика аГУС

Тесты на Шига-токсин

Следует выполнять всем больным с ТМА и признаками поражения ЖКТ для дифференцирования аГУС от STEC-ГУС. У 22% больных STEC-ГУС обнаружены мутации белков-регуляторов альтернативного пути комплемента

ADAMTS13

Необходимо определять всем больным с ТМА с целью дифференциальной диагностики между аГУС и ТТП

Анти-CFH-AT

Желательно определять всем больным ТМА, особенно детям и подросткам для выбора тактики

Факторы комплемента

лечения C3, C4, CН50, CFH, CFI, CFB, MCP. У большинства больных аГУС нормальны, однако снижение C3 – важный дополнительный маркер аГУС

Серологические маркеры СКВ, АФС

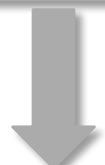
Необходимо определять ANA, анти-ДНК-антитела, аКЛ, антиβ2-GP1-антитела, волчаночный антикоагулянт всем взрослым пациентам и подросткам

Генетический скрининг

Для решения вопроса о тактике ведения больного генетическое исследование роли не играет

# Нозологический диагноз - завершающий этап дифференциальной диагностики, определяющий тактику лечения

Активность ADAMTS13  $\leq 10\%$  и негативные тесты на Shiga-ТОКСИН



**ТТП**



- ПО/ПИ
- Ритуксимаб

Активность ADAMTS13  $>10\%$  и негативные тесты на Shiga-ТОКСИН



**аГУС**



Экулизумаб

Позитивные тесты на Shiga-ТОКСИН или ЕНЕС



**STEC-ГУС**



Симптоматическая терапия

Негативные тесты на Shiga-ТОКСИН, активность ADAMTS13  $>10\%$ , положительные маркеры АФС



**КАФС**



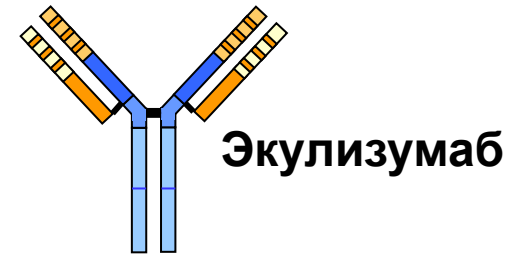
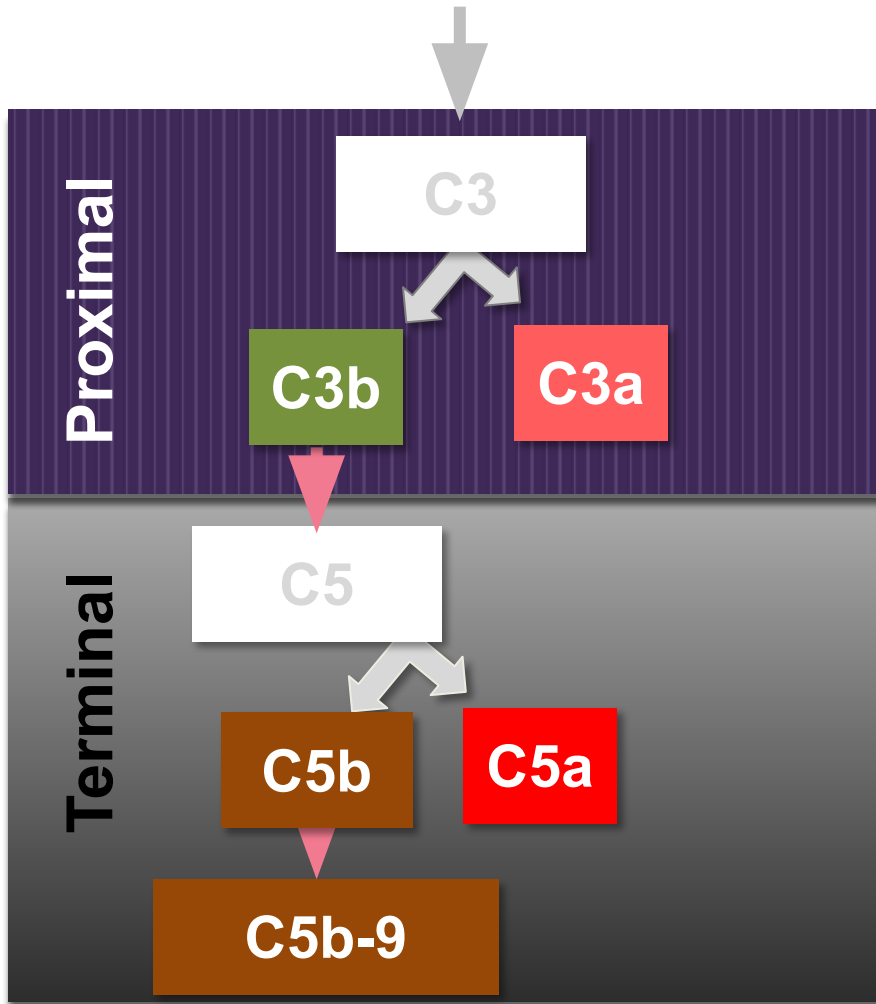
ПО, НФГ/НМГ, преднизолон. Ритуксимаб? Экулизумаб?

# Алгоритм терапевтического действия при ТМА с подозрением на аГУС

- Начало с плазмообмена при любой ТМА (в первые 24-48 час. от дебюта заболевания)
  - ✓ патогенетическая терапия при ТТП
  - ✓ инициальная терапия при аГУС
- Перевод на экулизумаб после исключения ТТП, STEC-ГУС, катастрофического АФС

# Экулизумаб (СОЛИРИС®) блокирует терминальные компоненты комплемента

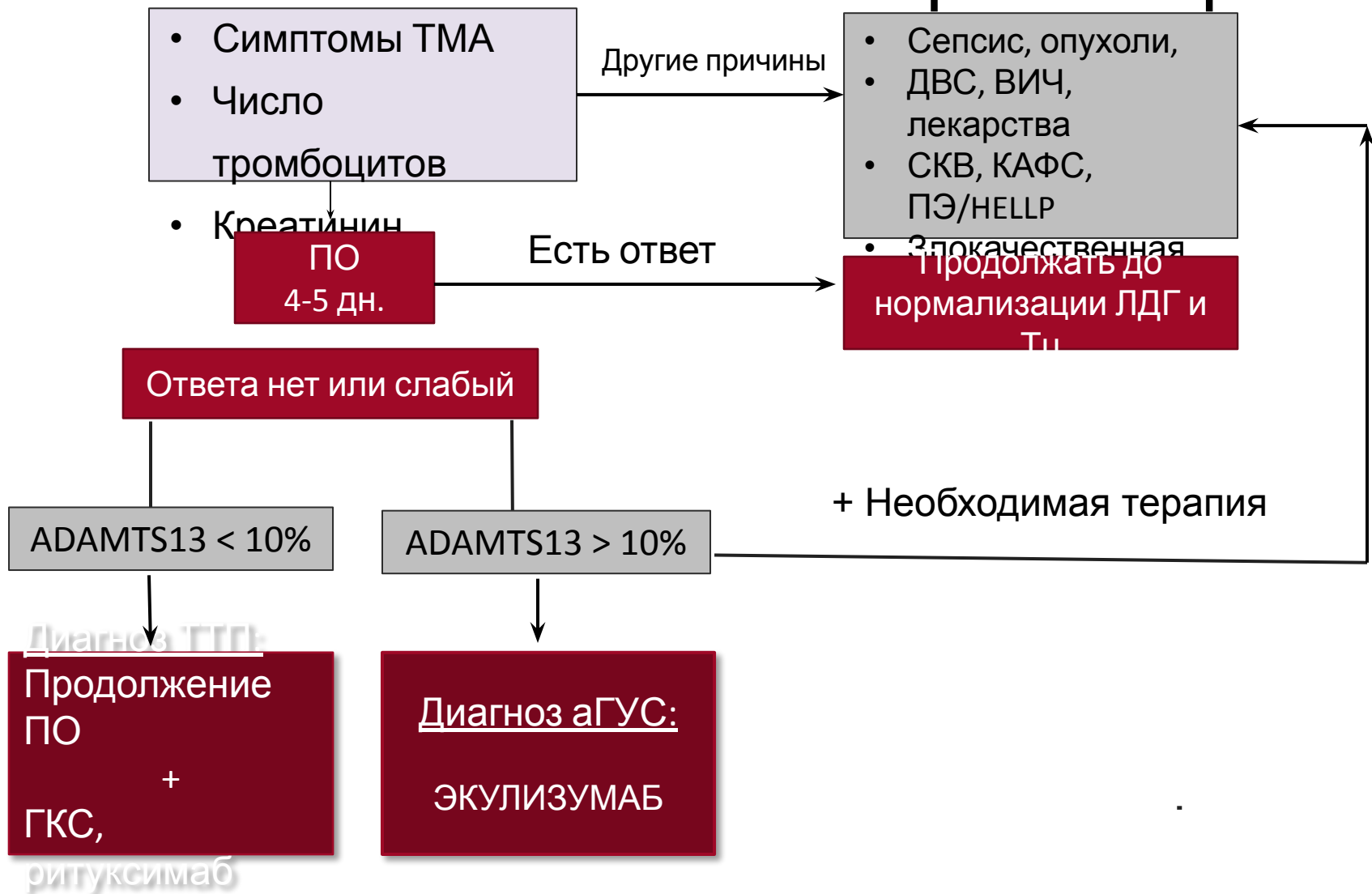
## Каскад комплемента



- Экулизумаб связывает C5
- Активно блокирует C5a и C5b-9 компоненты
- Подавляет комплемент-зависимое микротромбообразование
- Сохраняет интактным проксимальное звено
  - Слабый анафилотоксин
  - Клиренс ИК
  - Опсонизация микробов



# Подходы к инициальной терапии при ТМА



# Рекомендации по лечению аГУС у детей и взрослых

## Испанские рекомендации

### Педиатрические пациенты

Раннее назначение  
экулизумаба как терапия  
выбора  
±

Поддерживающая терапия

### Взрослые пациенты

Раннее назначение  
экулизумаба (ранний  
интенсивный ПО до начала  
экулизумаба во всех случаях,  
когда отсрочка оправдана  
±

Поддерживающая терапия

## Французские рекомендации для пациентов с первым эпизодом ТМА

Вероятный  
аГУС

1ая линия -  
ПО

Пл.  
резистентность

Плазмозависимос  
ть

Перевод на экулизумаб

Достоверный  
аГУС/  
педиатрические б-

1ая линия  
экулизумаб

# Атипичный ГУС как заболевание с полиорганным поражением нуждается в мультидисциплинарном подходе



23% пациентов с аГУС были консультированы не менее чем 4 врачами разных специальностей, прежде чем удалось верифицировать диагноз  
Среди них: нефролог, педиатр, гематолог, иммунолог, онколог

Учитывая полиморфизм клинических проявлений и особенности течения болезни, пациентам с аГУС может потребоваться также наблюдение невролога, кардиолога, гастроэнтеролога, офтальмолога, акушера-гинеколога, а главное **РЕАНИМАТОЛОГА!!!**

**Благодарю за  
внимание !**