

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

Атипичный гемолитико- уремический синдром как междисциплинарная проблема

Н.Л. Козловская

Екатеринбург, 4-5 декабря 2015г.

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

Природа ТМА

- 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
- Патоморфологически ТМА включает в себя два феномена:
 - ✓ Микроангиопатия – отек эндотелиальных клеток, их отслойка от базальной мембраны, некроз, деструкция , расширение субэндотелиального пространства
 - ✓ Тромбоз

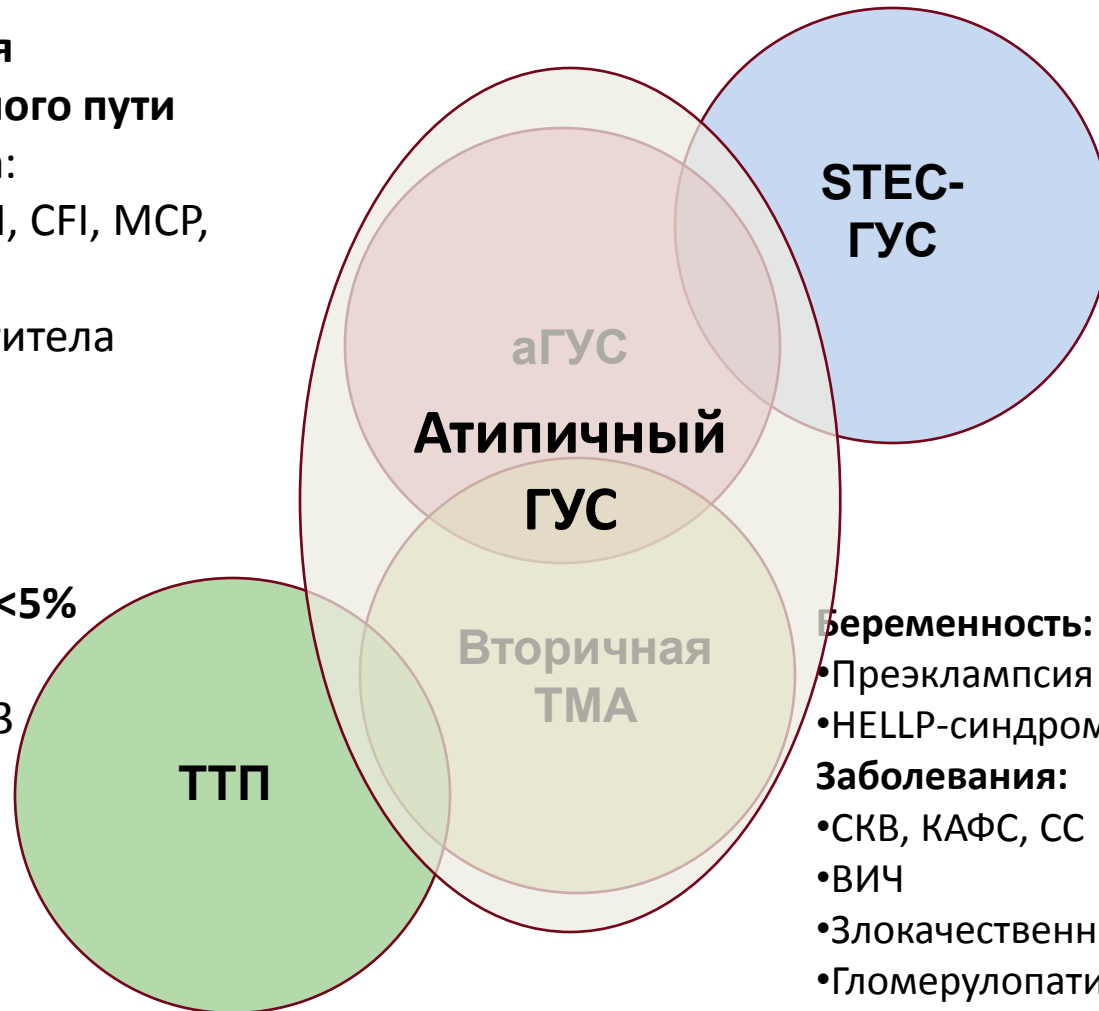
Этиологическая классификация ТМА

**Дисрегуляция
альтернативного пути
комплемента:**

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

ТТП ADAMTS 13 <5%

- Генетическая
- Анти ADAMTS 13 антитела



- Shiga-токсин продуцирующая E.coli
- Shigella dis. I типа
- Str. pneumonia, продуцирующий нейраминидазу

Беременность:

- Преэклампсия
- HELLP-синдром

Заболевания:

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

Лекарства:

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

коморбидные состояния, являющиеся триггерами ТМА

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 1000 000 населения
>50% больных аГУС - взрослые

Заболевания почек, в развитии которых играет роль патология системы комплемента

Атипичный гемолитико-уремический синдром

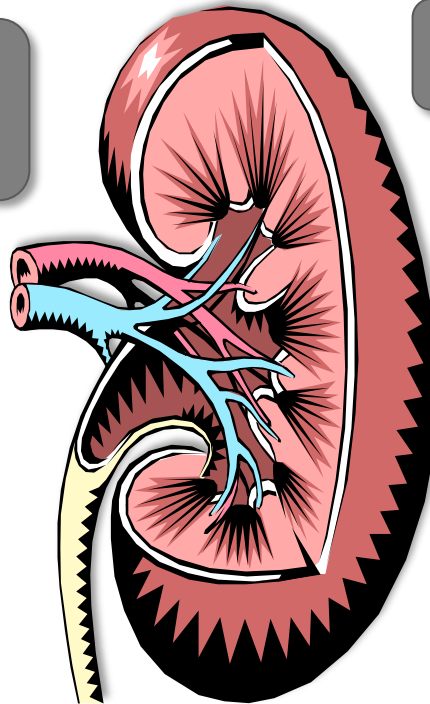
C3 гломерулопатия
(Болезнь плотных депозитов, C3
гломерулонефрит)

Катастрофический АФС
(АФС-нефропатия)

Волчаночный нефрит

Нефриты при ANCA-
ассоциированных васкулитах

Преэклампсия



Мембранопролиферативный ГН I
типа

Мембранозная нефропатия

Анти-БМК-болезнь (синдром
Гудпасчера)

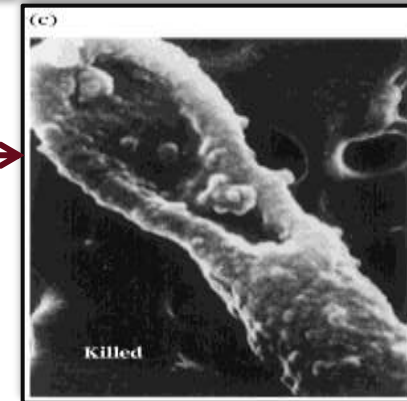
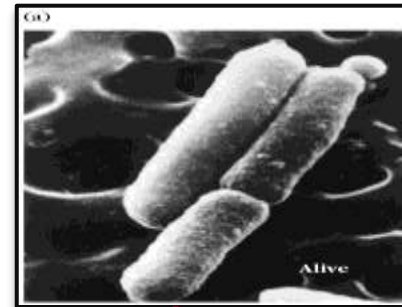
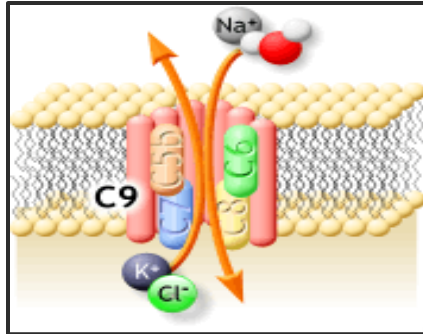
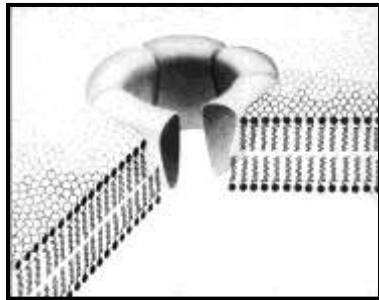
IgA нефропатия

Трансплантация почки
(ишемия-реперфузия)

Тубулоинтерстициальное
повреждение при массивной
протеинурии

Биологические функции системы КОМПЛЕМЕНТА

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



Схематические изображения
воздействия МАК на мембрану ЭК

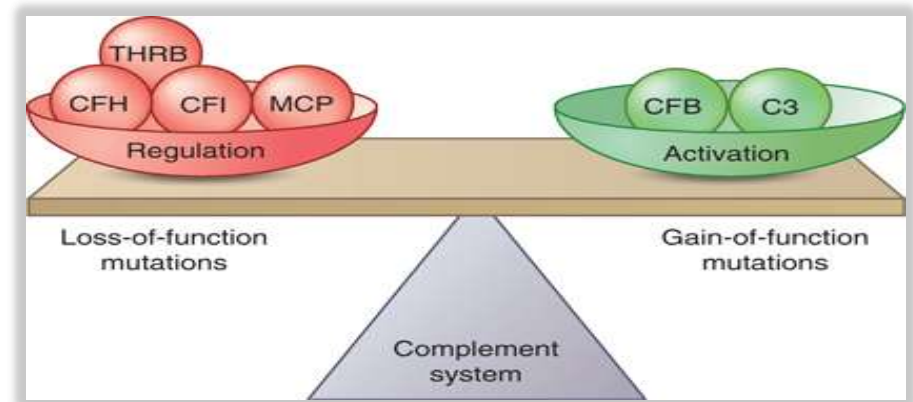
МАК: C5b-9

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

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)

- Регулируют активацию комплемента; 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 усиливают активность комплемента



После инициации избыточная активация комплемента возможна только при нарушенной регуляции

aГУС часто развивается у пациентов с коморбидными состояниями

- 25% (47/191) of patients with aHUS and no known affected family member have coexisting diseases
- Complement mutations identifiable in only 27% of aHUS patients

Comorbid diseases	aHUS Patients With Comorbid Disease, n (%)	aHUS Patient With No Identified Mutation and Comorbid Disease, n	aHUS Patient With Identified Mutation and Comorbid Disease, n
Malignancy and chemotherapy	1 (2%)	1	0
Malignant hypertension	14 (30%)	12	2
Posttransplant HUS and calcineurin inhibitors	11 (23%)	8	3
Pregnancy-related HUS	10 (21%)	7	3
Systemic disease - Scleroderma - SLE	3 (6%)	2	1
Glomerulopathy	8 (17%)	4	4
Total	47 (100%)	34	13

SLE = systemic lupus erythematosus.

Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859.^[18]

У 69% пациентов первый эпизод аГУС возник при воздействии триггера, усиливающего активацию комплемента (N=191*)¹

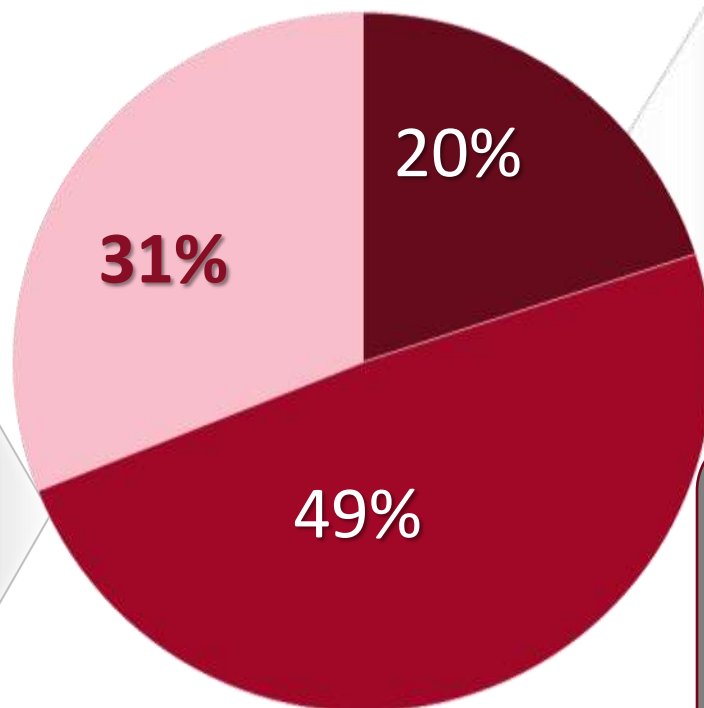
У 31% пациентов аГУС триггеров заболевания не выявлено

Менее частые триггеры

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

Наиболее частые триггеры

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



Предложено именовать триггеры «комплемент-усиливающими состояниями»

*Пациенты с несемейным аГУС

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



Современная концепция развития аГУС

Факторы, активирующие систему комплемента или/и повреждающие эндотелий

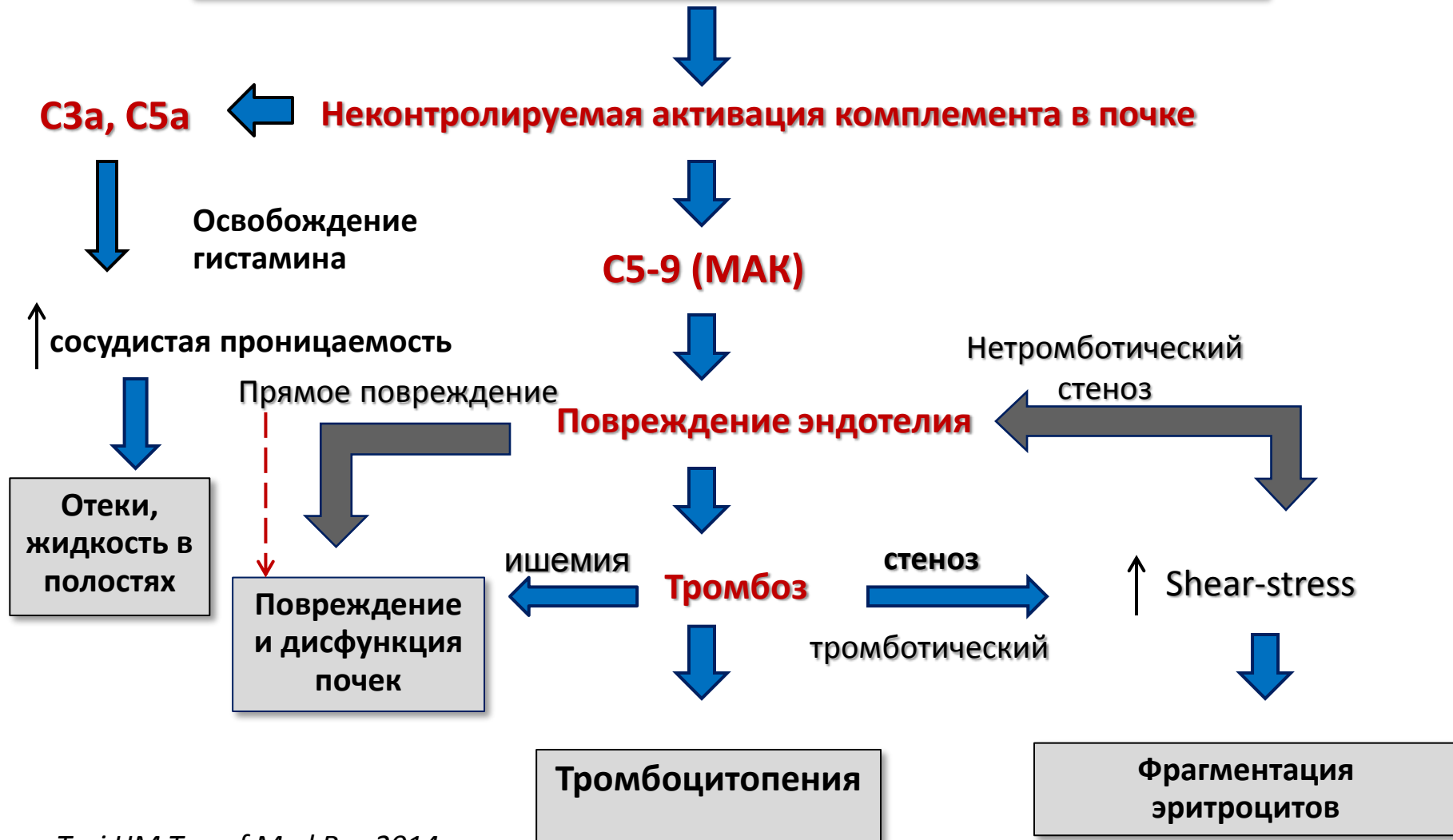


Предрасполагающие генетические факторы



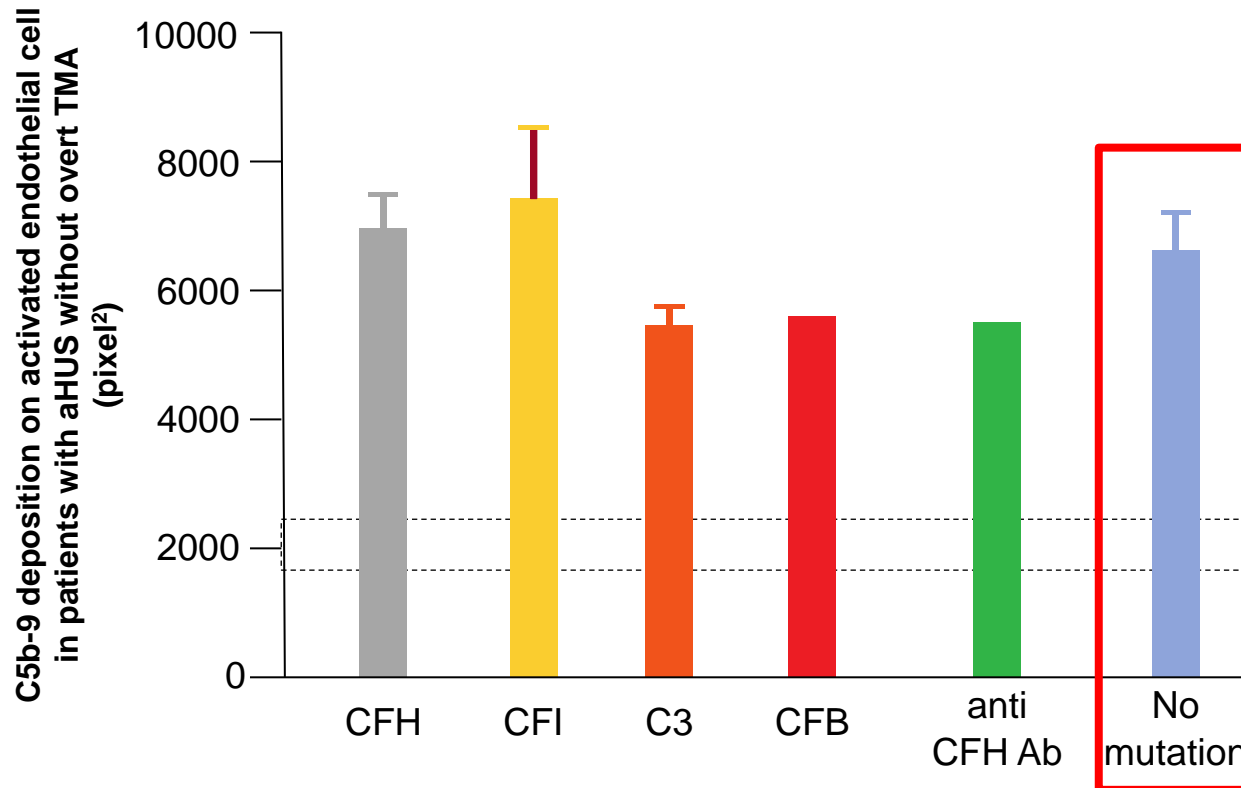
Патофизиология атипичного ГУС (последствия активации комплемента)

Нарушение регуляции альтернативного пути комплемента



Пациенты с АГУС демонстрируют хроническую неконтролируемую активацию комплемента независимо от наличия или отсутствия мутаций

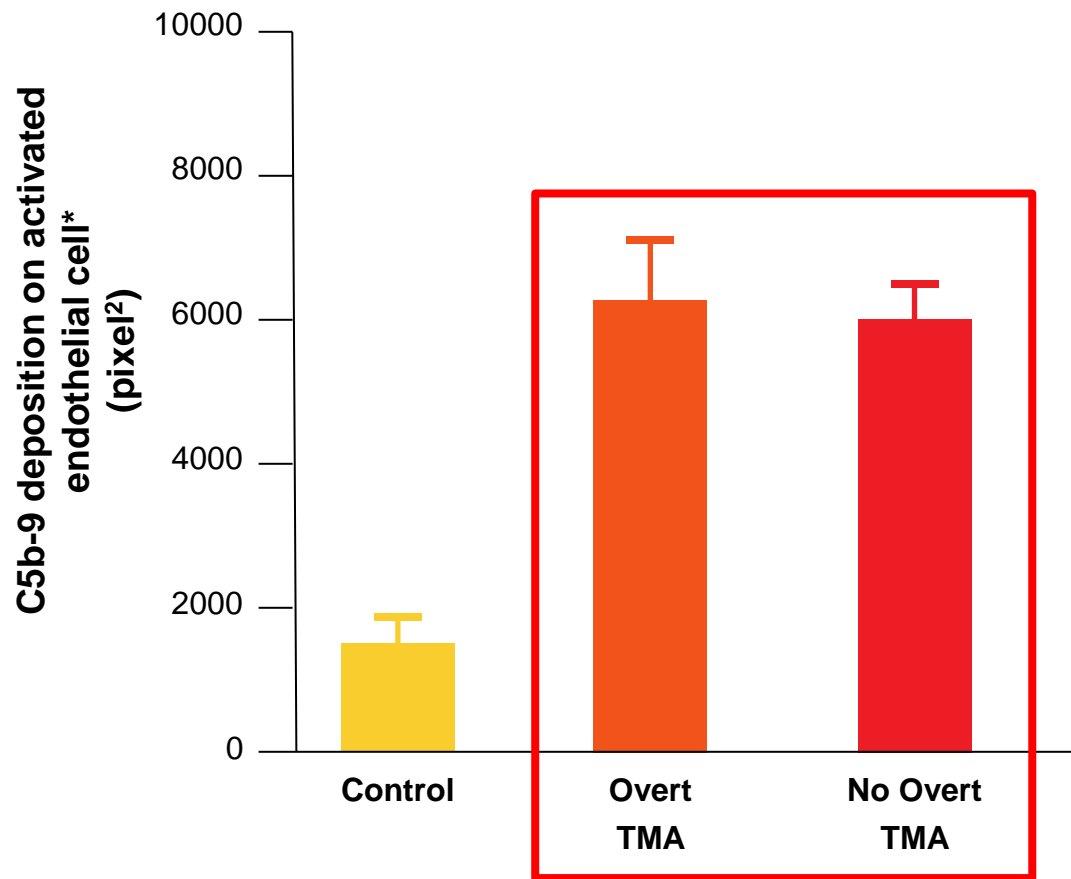
- Депозиты комплемента на активированном эндотелии были обнаружены у больных аГУС без явных признаков ТМА вне зависимости от генетических дефектов



Adapted from Noris et al., *Blood*, 2014

*Dotted horizontal areas: Range of C5b-9 deposition induced by healthy control serum (mean +/- SE)

Депозиты комплемента на эндотелиальных клетках при наличии и в отсутствие явных признаков ТМА¹

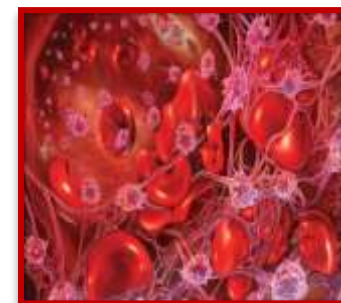
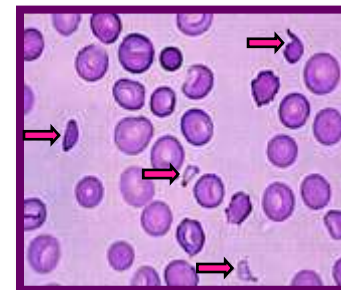


Adapted from Noris et al.,
Blood, 2014

*C5b-9 deposition on activated endothelial cell is a test of complement activation in patients with aHUS

Классическая триада проявлений ГУС

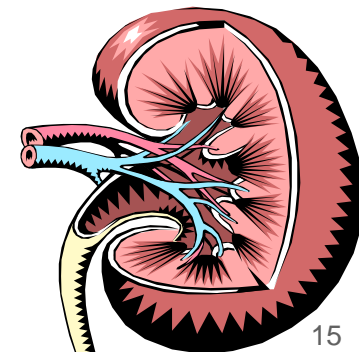
- ❑ Микроангиопатический гемолиз (МАГА): Кумбс - негативная гемолитическая анемия с высоким уровнем ЛДГ, низким гаптоглобином и шизоцитозом
- ❑ Тромбоцитопения (потребления)
- ❑ Острое почечное повреждение



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.)

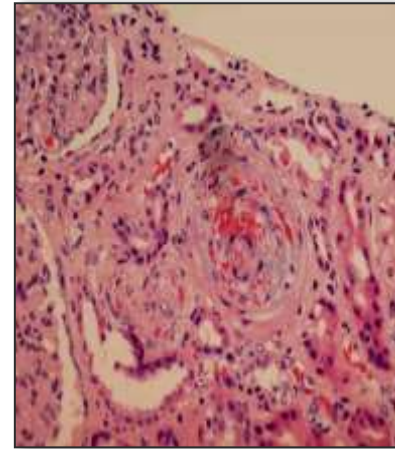


Тромботическая микроангиопатия как системная патология

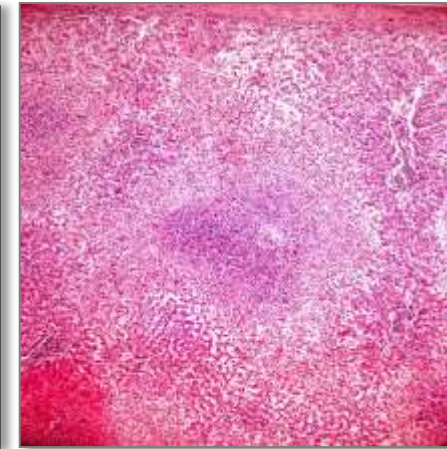
- ТМА – генерализованное поражение микроциркуляторного русла жизненно важных органов
- Множественные тромбозы сопровождаются воспалением и ишемией органов и тканей, приводя к повреждению почек, головного мозга, сердца, ЖКТ, легких и др.
- В исходе ТМА развивается полиорганная недостаточность
- Клинические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

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

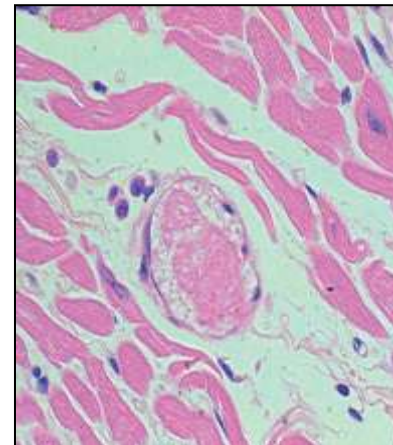
1.



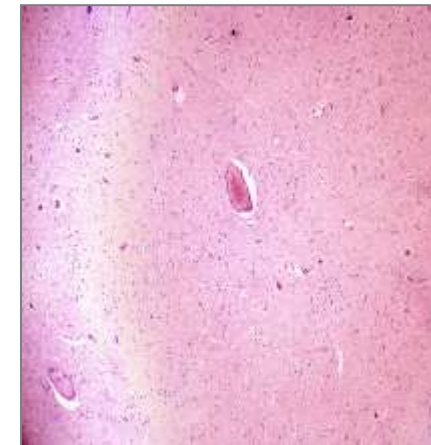
2.



3.



4.



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

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 гипертония
- Мочевой синдром
- Прогрессирующая ХПН,
- Диализ, трансплантация

Легочные

- Одышка
- Геморрагический альвеолит
- Отек легких, ОРДС

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

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)

Патофизиология внепочечных проявлений ТМА, опосредованной комплементом



Особенности поражения почек при хронической комплемент-опосредованной ТМА

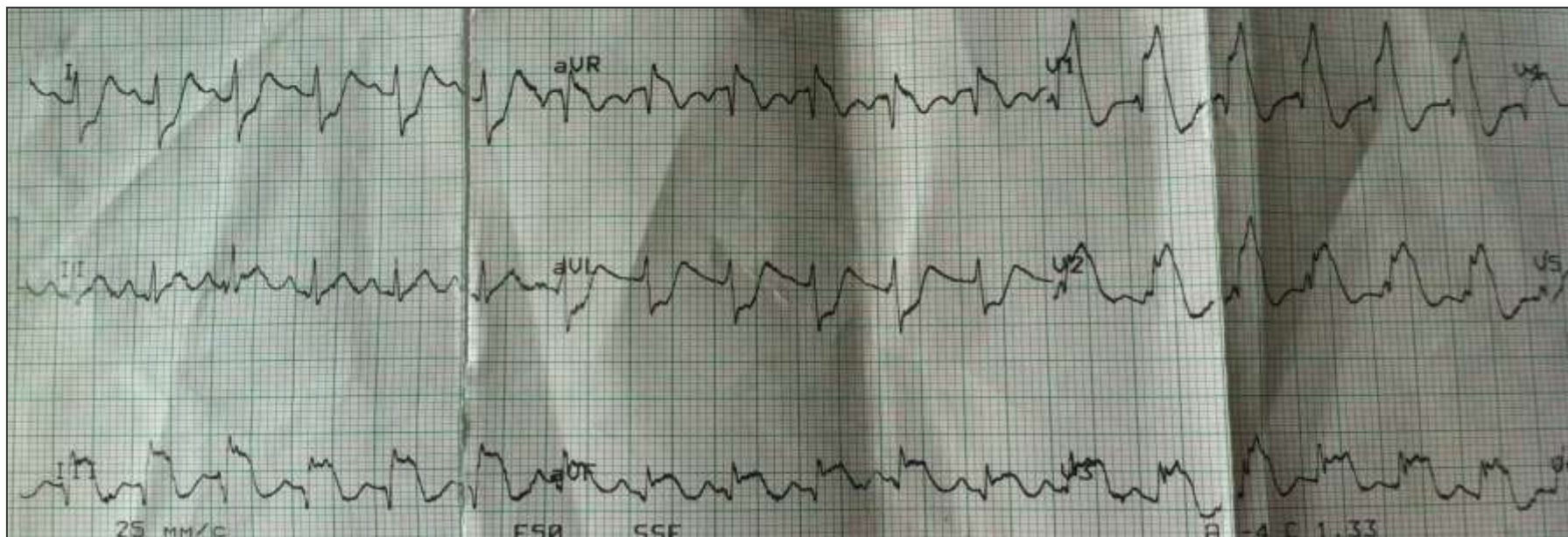
- ❑ ОПП может не быть первым проявлением аГУС ¹
 - 17% больных демонстрируют лишь протеинурию и гематурию, без почечной недостаточности ¹
 - У 30% больных в дебюте минимальные признаки нарушения функции почек
 - может манифестировать как ОПП или ХПН, так и изолированной протеинурией ³⁻⁸
- ❑ Терминальная ХПН у многих пациентов развивается независимо от того, как манифестировала болезнь ²

У пациентов на гемодиализе продолжают рецидивы ТМА и прогрессирует экстраренальное поражение

- У больных аГУС, достигших ТПН, гемодиализ не предотвращает генерализацию системной ТМА^{1,2}
- У пациентов с аГУС², 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



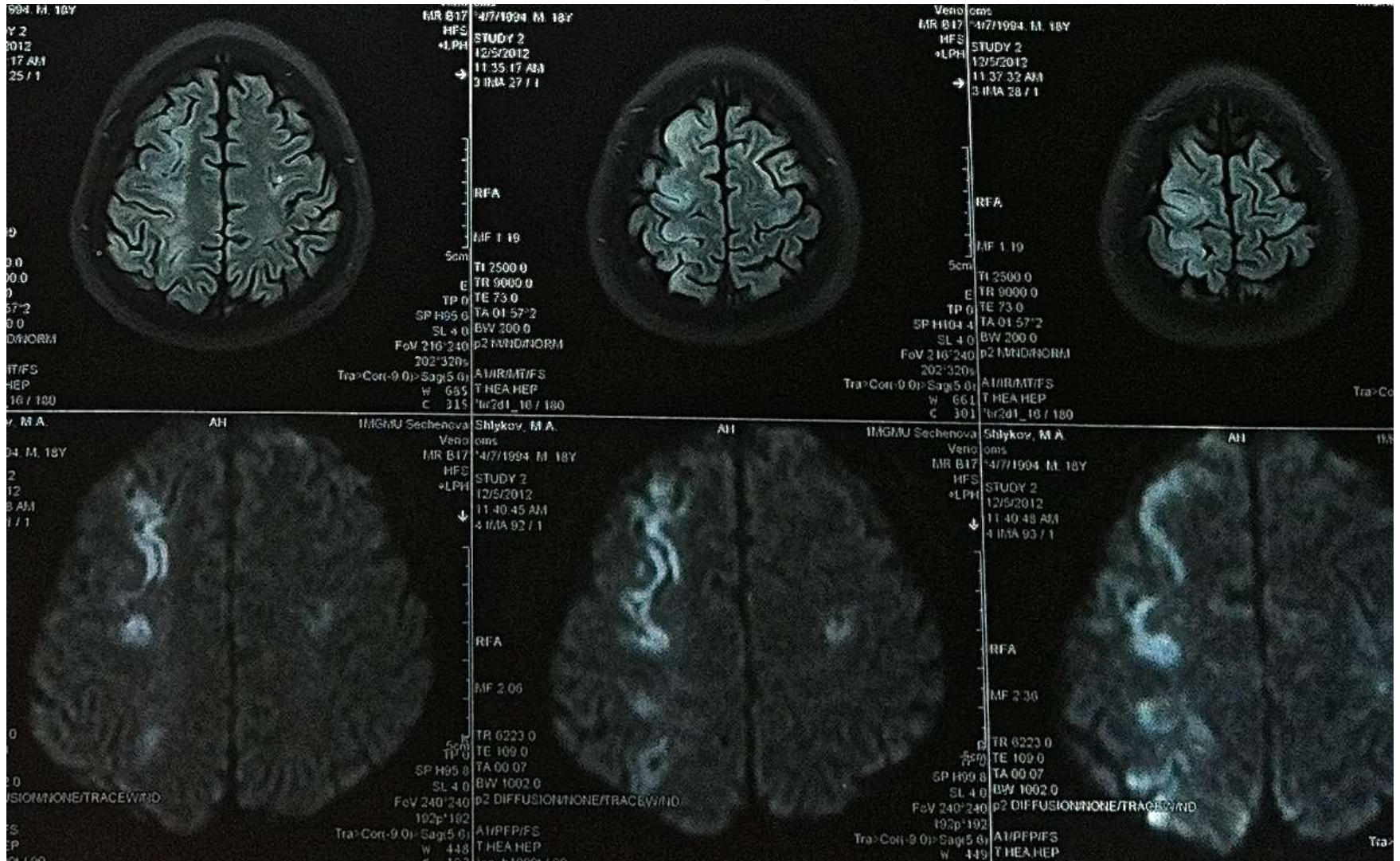
Синусовая тахикардия с ЧСС 105 в минуту. Элевация ST в III, avF и V1-V4 с формированием монофазной кривой, в III отведении и в avF с патологическим зубцом Q. Реципрокные изменения в виде депрессии ST в I, avL, V5, V6.

Б-й Ш., 18 лет

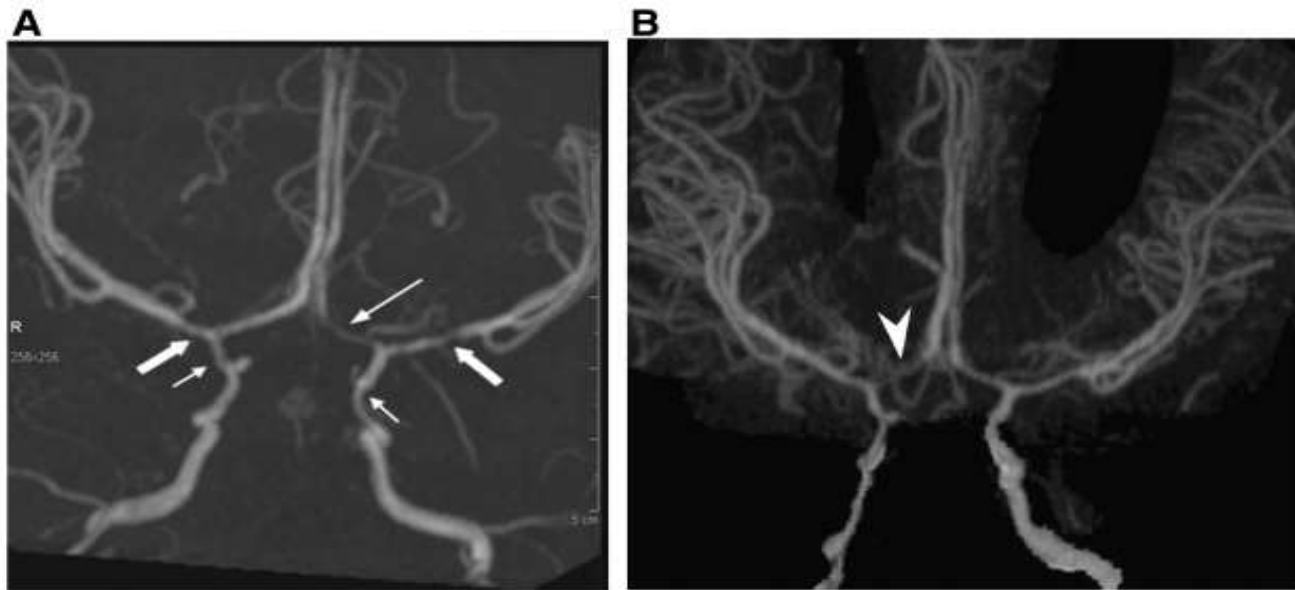
Клинический диагноз: Атипичный ГУС с поражением почек (рецидивирующее острое почечное повреждение, нефротический синдром), сердца (некоронарогенный инфаркт миокарда нижней локализации с распространением на верхушку, заднюю и переднюю стенки, осложнившийся рецидивирующей острой сердечной недостаточностью), 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



Множественные стенозы интракраниальных сосудов у пациентки, перенесшей первый эпизод аГУС в возрасте 1 мес. и рецидив аГУС в трансплантате в возрасте 19 мес. Лечение программным гемодиализом с 6 лет



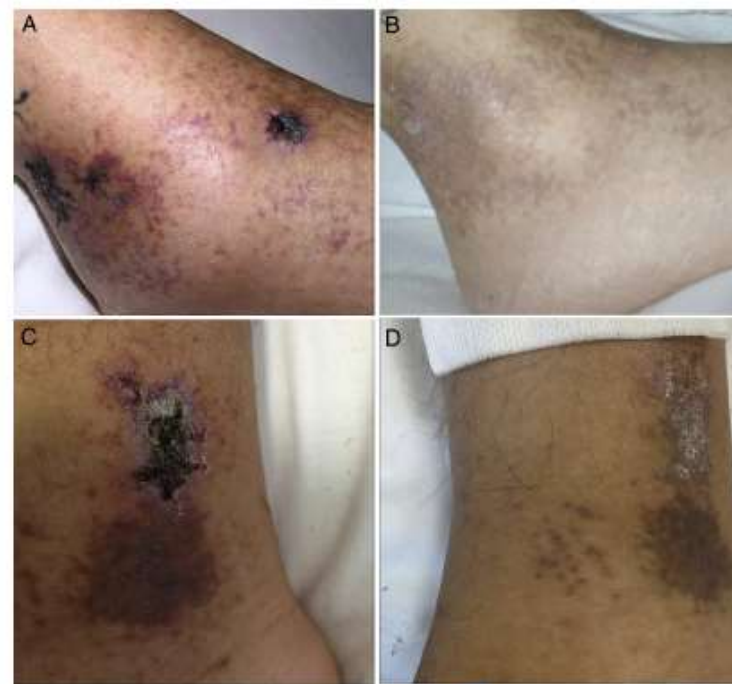
А – МРТ, возраст 10 лет. Стеноз правой дистальной внутренней сонной артерии (короткая тонкая стрелка) и сегмента М1 левой средней церебральной артерии (широкая стрелка), а также тяжелый стеноз сегмента С2 левой внутренней сонной артерии (короткая тонкая стрелка), сегмент М1 левой средней позвоночной артерии (широкая стрелка) и фрагмента А1 левой верхней позвоночной артерии (длинная тонкая стрелка)

В – КТ-ангиография, возраст 13 лет: новый тяжелый и протяженный стеноз сегмента А1 правой верхней позвоночной артерии. Остальные стенозы стабильны.

Поражение кожи при аГУС



Malina M et al, Pediatrics (2012)



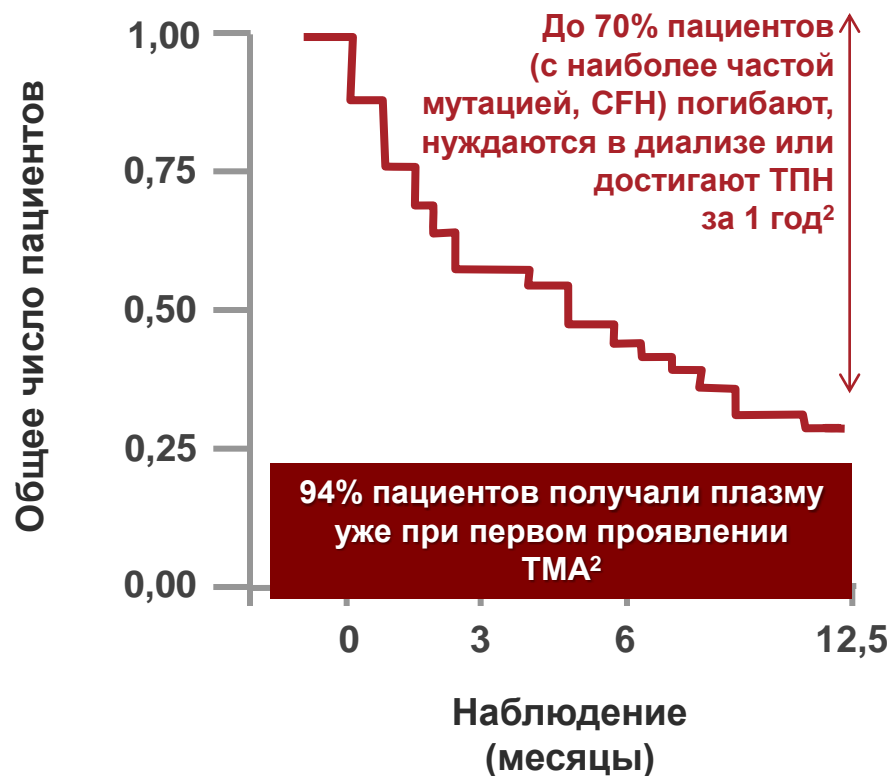
Ardissino et al, AJKD (2014)



В.Н. Степанюк, 2015

Прогноз атипичного гемолитико-уремического синдрома при естественном течении крайне неблагоприятен

- Пациенты с диагнозом аГУС имеют постоянный риск осложнений со стороны всех органов и систем, несмотря на интенсивное применение плазмообмена/инфузий СЗП
- аГУС может привести к нарушениям функции органов и гибели пациента
 - **79%** пациентов с аГУС нуждаются в диализе, имеют прогрессирующую ХПН или погибают в течение 3х лет от первой манифестации заболевания¹
 - **От 33 до 40%** пациентов умирают или у них развивается терминальная почечная недостаточность в исходе первого эпизода острой ТМА, несмотря на плазмотерапию^{1,2}



Caprioli J et al. *Blood*. 2006. Отражены случаи с мутацией фк H.

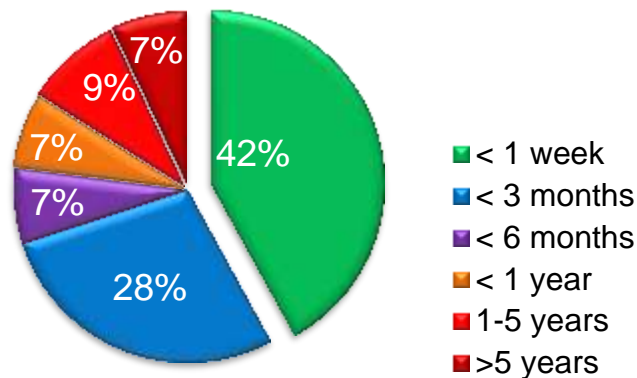


Диагноз и дифференциальный диагноз при ТМА: основные принципы

- 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 проведение дифдиагностики для верификации 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 STEC-ГУС и ТТП, а у взрослых больных - КАФС

Время, которое потребовалось для постановки диагноза аГУС

Своевременная диагностика аГУС (в сроки менее 1 недели) осуществляется только у 42% пациентов



Вопрос к пациентам:
Сколько времени прошло, прежде чем вам был установлен правильный диагноз: аГУС?

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 !***