

Клинический случай аГУС в практике нефролога

Почки и
Женское
Здоровье



8 Марта 2018



Всемирный День Почки это
совместная инициатива



© World Kidney Day 2006 - 2018

ТМА может быть обусловлена различными этиологическими факторами¹⁻⁸

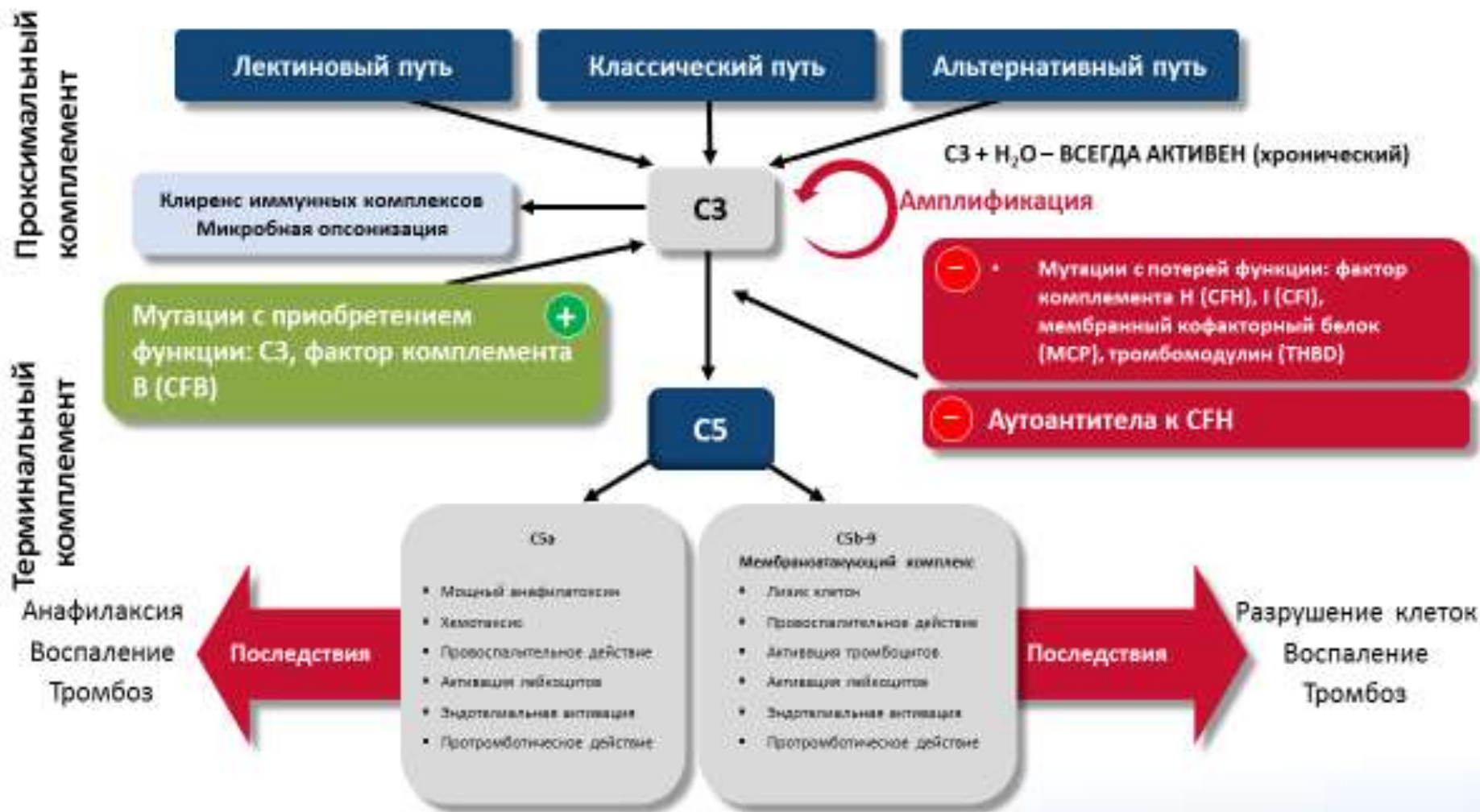


ТМА - тромботическая микроангиопатия; аГУС - атипичный гемолитико-уремический синдром; STEC-GUS - гемолитико-уремический синдром, обусловленный Шига-токсином продуцирующими *Escherichia coli*; ТТП - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; СКВ - системная красная волчанка

1. Campistol JM et al. *Nefrologia*. 2013;33:27-45. 2. Riedl M, et al. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(4):444-464. 3. Nester CM, Thomas CP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:617-625. 4. Norris M, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):622-633. 5. Nester CM et al. *Molecular Immunology* 2015;67(10): 31-42. 6. Tsai HM. *Transfus Med Rev*. 2014;28(4):187-197. 7. Sperati C et al. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015;29: 541-559. 8. Fakhouri F. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:859-867.

Предоставляется в качестве образовательной услуги глобальным отделом по медицинским вопросам компании Alexion в ответ на непредусмотренный запрос медицинской информации. Не в рекламных целях. Копирование, передача или распространение этого документа запрещается.

Хроническая неконтролируемая активация комплемента при аГУС¹⁻³



1. Barbour T et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2673–2685.
2. Hirt-Minkowski P et al. *Nephron Clin Pract* 2010;114:c219–c235.
3. Noris M et al. *N Engl J Med* 2009;361:1676–1687.

Причиной ТМА при аГУС является хроническая активация комплемента^{1,2}

Предрасполагающие генетические факторы

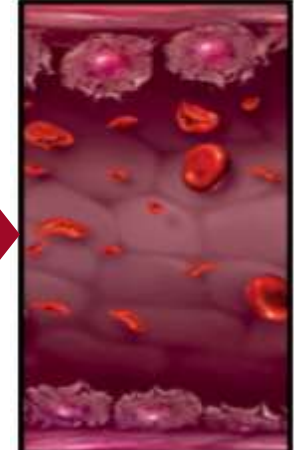
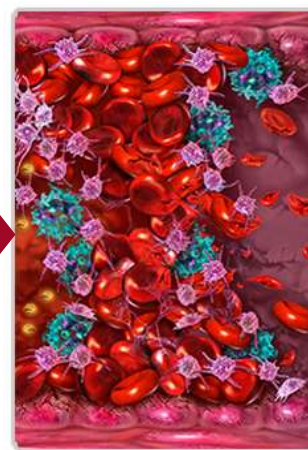
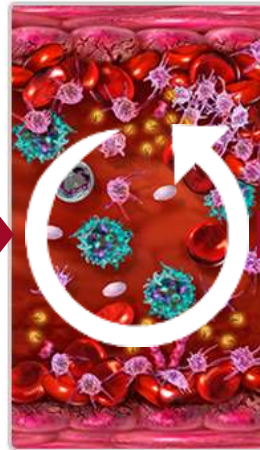
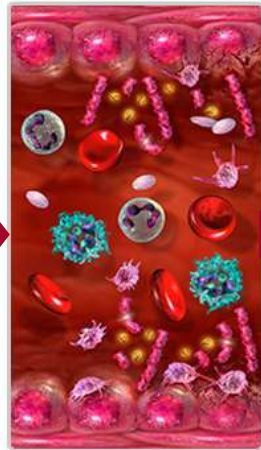
Повышение активности проксимальной части комплемента и эндотелиальная активация на исходном уровне

Эндотелиальное повреждение и повышение активности комплемента

Клинические проявления ТМА и ишемия



Прогрессирующее повреждение органов

- Мутации в таких генах, как *C3*, *CFB*, *CFH*, *CFI*, *MCP* и *THBD*¹⁻⁴
- Полиморфизм таких генов, как *CFH* и *CFHR1*²
- Аутоантитела к *CFH*^{2,3}
- Прочие неидентифицированные генетические мутации⁴



Триггер⁵⁻⁸

- ЗАГ
- Беременность
- Аутоиммунные заболевания (например, СКВ)
- Злокачественные новообразования
- Инфекции, гастроэнтерит
- Хирургические вмешательства, трансплантация

 Эритроцит
  Тромбоцит
  Активированный
  Лейкоцит
  Активированный
  Фактор
  Протромботические
  Шизоцит

К. С - комплемент-усиливающие состояния; CFH - фактор комплемента H; ТМА - тромботическая микроангиопатия; ЗАГ - злокачественная артериальная гипертензия; СКВ - системная красная волчанка.

Ссылки: 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(11):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 HM. *Transfus Med Rev*. 2014;28(4):187-197. 8. Sperati CJ, Moliterno AR. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;20(2):E41-E50.

аГУС представляет собой системную ТМА, которая поражает различные жизненноважные органы и ткани*

ЦНС: неврологические симптомы отмечаются у вплоть до 48% пациентов¹

- Нарушение сознания^{2,3}
- Инсульт³
- Судороги^{2,3,4}
- Другие церебральные нарушения^{2,3}

ССС: симптомы со стороны ССС отмечаются у вплоть до 43% пациентов¹

- Инфаркт миокарда^{7,8}
- Артериальная гипертензия⁹
- Стеноз артерий^{8,10}
- Периферическая гангрена¹¹

ЖКТ: симптомы со стороны ЖКТ отмечаются у вплоть до 37% пациентов¹⁴

- Диарея ± кровь^{3,15}
- Тошнота/рвота^{4,7}
- Боль в животе⁴
- Гастроэнтерит/панкреатит^{4,16}



Симптомы нарушения зрения: клинические случаи описания пациентов с нарушениями зрения⁶

- Боль и размытое зрение
- Окклюзия сосудов сетчатки
- Глазное кровоотечение



Легочные симптомы: легочные симптомы отмечаются у вплоть до 46% пациентов¹²

- Диспноэ⁷
- Легочное кровоотечение¹³
- Отек легких⁷



Почки: у более 50% пациентов развивается ТПН¹⁹

- Повышенный уровень сывороточного креатинина^{13,17}
- Снижение рСКФ¹⁸
- Повышенное артериальное давление⁷
- Отклонения по результатам анализа мочи¹⁷

Pixelagic Studio/
Science Source

ЦНС - центральная нервная система; ССС - сердечно-сосудистая система; ЖКТ - желудочно-кишечный; ТПН - терминальная почечная недостаточность; рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации

*Орган-специфические симптомы, связанные с аГУС, представлены по данным опубликованной литературы и не ограничиваются только перечисленными выше. Список литературы представлен в конце презентации.

Предоставляется в качестве образовательной услуги глобальным отделом по медицинским вопросам компании Alexion в ответ на непредусмотренный запрос медицинской информации. Не в рекламных целях. Копирование, передача или распространение этого документа запрещается.

Виды ТМА в акушерской практике

Распространенность
1: 25 000 беременностей¹

Беременность является триггером для манифестации ряда редких и жизнеугрожающих заболеваний^{2,3}

Сходство клинических проявлений при различных видах ТМА затрудняет дифференциальную диагностику и своевременное начало специфической терапии^{2,4}



HELLP - ГУС – гемолитико-уремический синдром, ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром, ТМА – тромботическая микроангиопатия, АФС/КАФС- антифосфолипидный синдром/катастрофический АФС; СКВ – системная красная волчанка,

1. 2. Fakhouri F et al. Haemolytic uraemic syndrome. The Lancet. Published Online February 24, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4). 3. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 859–67. 4. Coombs IN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology: Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015:641–9.

Последствия аГУС¹⁻³

- Пациенты с диагнозом аГУС подвергаются постоянному риску осложнений со стороны разных органов и систем, несмотря на применение плазмафереза/инфузий плазмы^{1,2}
- аГУС может привести к нарушениям функции органов и гибели пациента

~40%

пациентов умирают или у них развивается терминальная стадия почечной недостаточности при первом клиническом проявлении, несмотря на плазмотерапию^{1,2}

79%

пациентов с аГУС нуждаются в диализе, у них возникает хроническое повреждение почек или они погибают в течение 3х лет от начала заболевания¹

100%

пациентов имеют признаки поражения 1 и более органов³

Комплемент – активирующие состояния (КАС) являются триггерами аГУС²⁻⁴

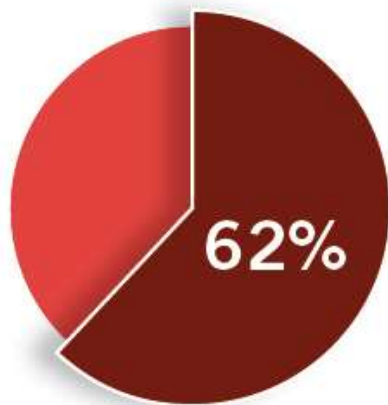
У 69% пациентов с аГУС дебют заболевания возник на фоне одного из следующих состояний, усиливающих активацию комплемента (N=191)¹



*например, системная красная волчанка и склеродермия

аГУС, связанный с беременностью, может привести к значительному и быстрому развитию повреждения почек¹

- У 21% (21/100) женщин с аГУС ТМА развилась во время беременности или после родов, по данным регистра аГУС,¹
- 81% (17/21) пациенток требовался гемодиализ,¹
- У 62% (13/21) женщин с аГУС развилась ТПН* в течение первого месяца после манифестации ТМА¹



■ Пациенты с ТПН

ТПН - терминальная почечная недостаточность

Пациентка К., 1988 г.р.

- В анамнезе заболеваний почек, хронических заболеваний не отмечает.
- 2017 год- первая беременность
- На сроке 31/32 недели появление отеков, повышение А/Д – госпитализация в роддом
- На сроке 34 недели – родоразрешение путем кесарева сечения (30.09.17)
- В связи с тяжелой преэклампсией, развитием анурии переведена в НМИЦ им. В.А.Алмазова, где находилась с 30.09.2017 по 02.11.2017

- 30.09.2017 – 01.10.2017
- Клинический анализ крови: Гемоглобин – 50 г/л, тромбоциты – $25 \cdot 10^9$ /л
- АЛТ -1329., АСТ -1647U/l, билирубин – 23 мкмоль/л, ЛДГ -2766 Ед/л, креатинин в сыворотке крови – 216 мкмоль/л
- ADAMTS 13 более 83%.
- **На основании критериев диагностики установлен диагноз аГУС.**
- 01.10.2017 – начато лечение препаратом Экулизумаб 900 мг (повторные инфузии 08.10., 15.10., 22.10., 29.10.- в дозе 1200 мг)
- 03.10.2017 – отмечено прогрессирование энцефалопатии смешанного генеза, перевод на ИВЛ
- С 05.10.2017 – начата гепаринотерапия
- 06.10.2017- наложена трахеостома
- С 07.10.2017 –на фоне стимуляции отмечается олигурия
- С 10.10.2017 –прекращена медикаментозная седация
- С 16.10.2017 – полиурия
- 20.10.2017 – гистероскопия, выскабливание полости матки
- 23.10.2017 – переведена на отделении гинекологии
- Гемодиализ с 01.10по 11.10.- 6 сеансов, плазмообмен - 01.10., гемотрансфузия 7 доз, плазмотрансфузия 15 доз

Динамика лабораторных показателей

	09.10.17	13.10.17	17.10.17	23.10.17	30.10.17
Тромбоциты	57	187	231	251	366
Мочевина ммоль/л	18,6	17	13,4	7,3	
Креатинин мкмоль/л	216	630	633	158	83
ЛДГ (Ед/л)	722		399	386	262
Нв (г/л)	81	65		75	101
О.белок г/л		57	64	66	80
Альбумин (г/л)		30	29	34	36
С3			0,89		
С4			0,21		

Госпитализация с 07.11.2017 по 15.12.2017(Первый СПб ГМУ им акад. И.П. Павлова)

- Проведено иммунологическое обследование – АТ к дсДНК, АТ к кардиолипину, АНФ- результат отрицательный.
- 21.11.2017 – выполнена нефробиопсия
- УЗИ органов брюшной полости, почек – без патологии.
- Продолжена терапия экулизумабом.
- Диагноз: «Атипичный гемолитико-уремический синдром с поражением головного мозга, почек, легких, печени от сентября 2017 года. ХБП С1А3. ОПП ренального генеза от 30.09.2017 с восстановлением функции почек на уровне ХБП С1. острый гемодиализ на временном сосудистом доступе от 01.10.17(№6). Энцефалопатия смешанного генеза»

Динамика лабораторных показателей

	08.11.17	15.11.17	28.11.17	08.12.17	28.12.17
Тромбоциты	259	254	251	203	191
Мочевина ммоль/л	3,9	5,7	5,1	2,8	4,1
Креатинин ммоль/л	0,122	0,073	0,075	0,078	0,066
ЛДГ (Ед/л)	226	118	108	100	121
Нв (г/л)	109	115	117	119	124
О.белок г/л	79	76	77		
Альбумин (г/л)	37,9	39		38	
С3	0,949		1,07		
С4	0.230		0,30		
СПБ	2,18	1,71		СН50 - 95,45	

Заключение консилиума

- Профессор, д.м.н., Смирнов А.В.

« У пациентки комбинированная патология. Лидирующий патогенетический компонент – развитие комплемент-зависимой ТМА (аГУС), триггерным фактором явилось развитие у пациентки преэклампсии на сроке 30 недель беременности с утяжелением к 34 недели. На фоне терапии препаратом Экулизумаб состояние пациентки компенсировано, отмечается регресс дисфункции почек с восстановлением функции почек в полном объеме. При нефробиопсии отмечается резолюция морфологических изменений, за исключением остаточных явлений со стороны эндотелия. Рекомендовано продолжить терапию препаратом Экулизумаб с последующим решением вопроса о продолжении терапии»

Заключение

- Атипичный ГУС – системное генетическое заболевание с полиморфной клинической картиной, основу которой составляет тромбоцитопения, микроангиопатический гемолиз (МАГА) и острое почечное поражение
- Атипичный гемолитико-уремический синдром является жизнеугрожающим состоянием, обусловленным хронической активацией комплемента, которая, в свою очередь, приводит к полиорганным поражениям
- Наиболее частыми и прогностическими неблагоприятными экстраренальными проявлениями аГУС являются поражение центральной нервной и сердечно-сосудистой систем
- Раннее начало терапии экулизумабом позволяет не только сохранить жизнь, но и достичь гематологической ремиссии аГУС, положительной динамики со стороны других пораженных органов, существенно улучшить или полностью восстановить функцию почек.

Спасибо

за

внимание!