



**Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им.акад.И.П.Палова**

НИИ Нефрологии ПСПБГМУ им.акад.И.П.Павлов

А.В.Смирнов

**Клиническое значение кооперации каскадных
систем коагуляции и комплемента**

XII Общероссийская конференция «РДО – 20 лет»

18-19 октября 2018. Москва

Алгоритм диагностики тромботической микроангиопатии

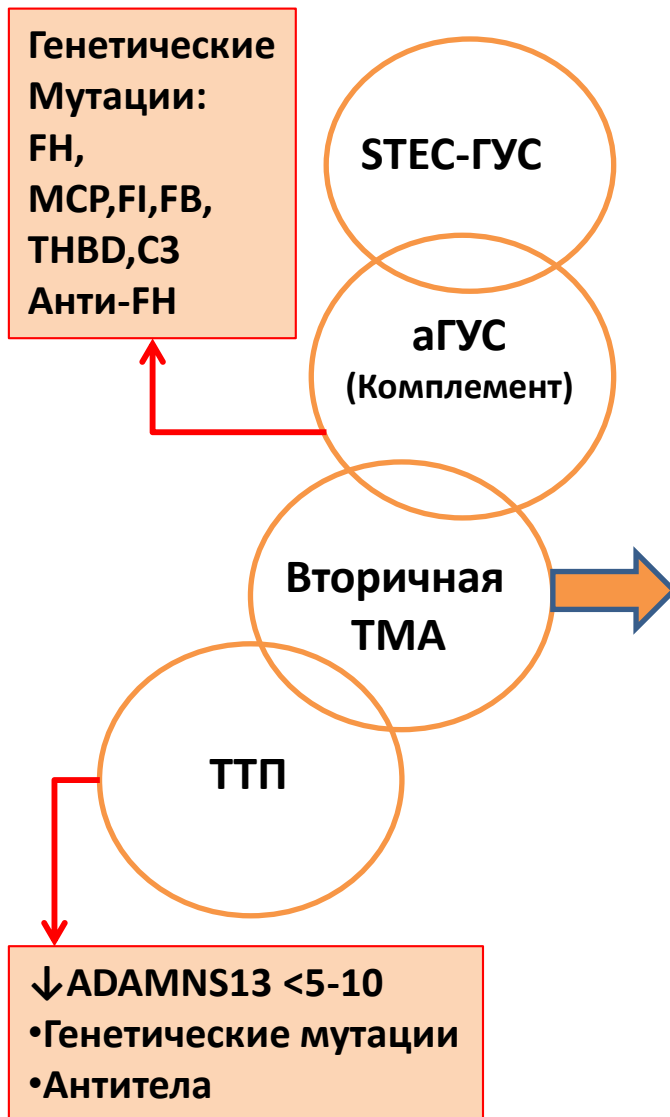
Диагноз тромботической микроангиопатии

- Тромбоцитопения
- Увеличение активности ЛДГ
- Шистоциты периферической крови



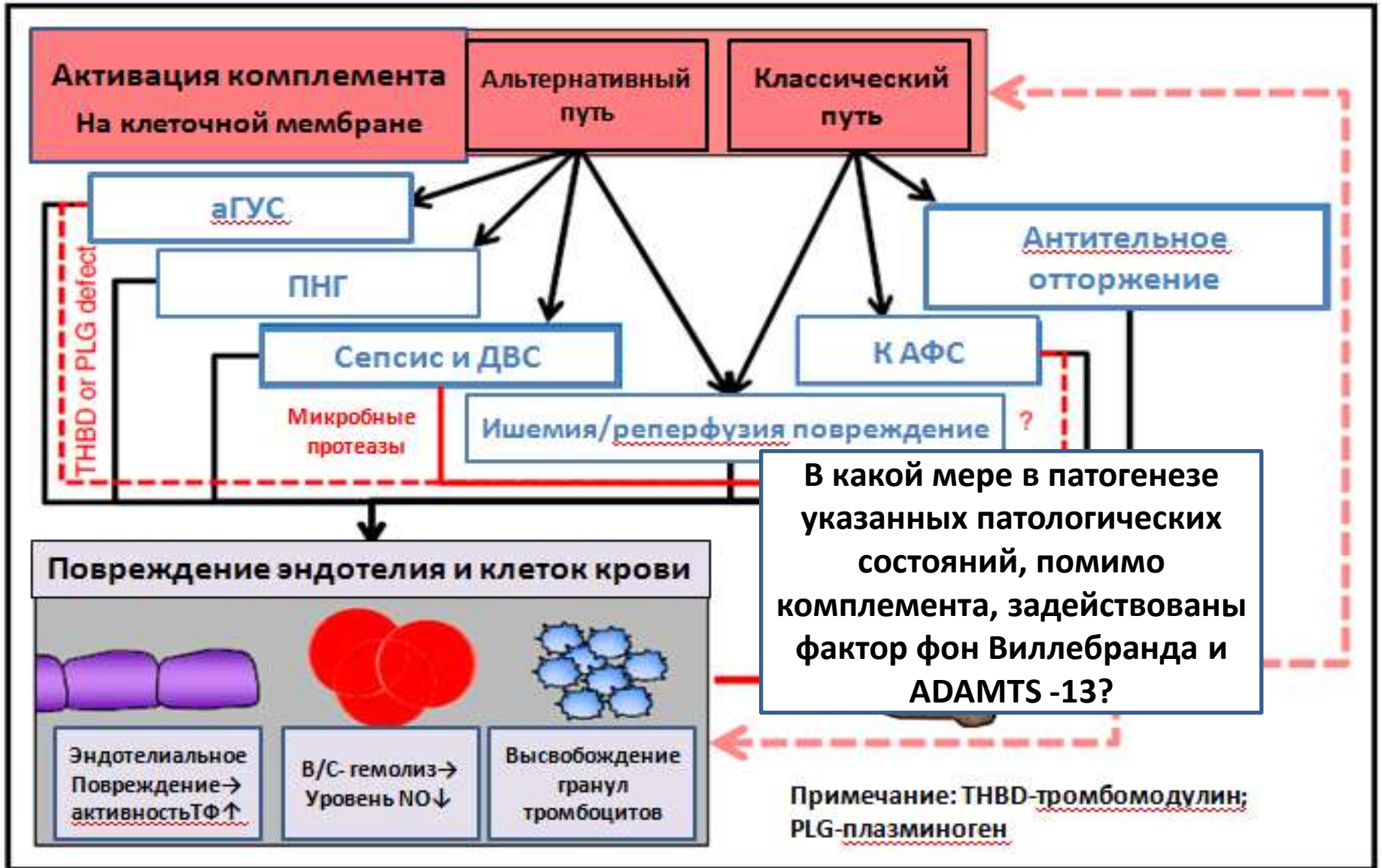
Скрининг на мутации: CFH, MCP, CFI, C3, CFB, THBD, CFH/CFHR
определение анти-CFH антител

Классификация тромботической микроангиопатии



- Беременность:**
 - ПЭ, Э, HELLP
 - Послеродовая ТМА (аГУС)
- Системные болезни:**
 - СКВ
 - Васкулиты
 - Склеродерма
 - АФС
- Гломерулонефриты:**
 - С3-гломерулопатии
 - Гломерулопатия + MGUS
- Злокачественная АГ**
- Инфекции:**
 - HIV
 - HCV
 - H1N1
 - Другие
- Неоплазмы**
- Лекарства:**
 - Иммуносупрессанты
 - Ингибиторы кальциневрина
- Антиопухолевые митомицин-С
- Гемцитобин, Цисплатина
- VEGF
- Ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, иматиниб и дазатиниб)
- Эвералимус
- Прочие:
 - Хинидин
 - Интерферон
 - Тиклопидин, клопидогрель
 - Валацикловир
 - Оральные контрацептивы
- Трансплантация КМ**
- Трансплантация органов**
- Гуморальное отторжение**
- Вирусные инфекции (CMV, BK)**
- Метилмалоновая ацидурия**
- Интестинальная лимфангиоэктазия**

Активация комплемента и тромбоз при различных патологических состояниях



Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab

A case report

Medicine (2017) 96:6

Tomohiro Abe, MD^{a,*}, Akira Sasaki, MD^a, Taichiro Ueda, MD^a, Yoshitaka Miyakawa, MD, PhD^b, Hidenobu Ochiai, MD, PhD^a

COMPLEMENT ACTIVATION IN TRAUMA PATIENTS ALTERS PLATELET FUNCTION

SHOCK, Vol. 46, Supplement 1, pp. 83–88, 2016

Gelareh Atefi,* Omozuanvbo Aisiku,* Nathan Shapiro,* Carl Hauser,† Jurandir Dalle Lucca,‡ Robert Flaumenhaft,* and George C. Tsokos*



blood[®]

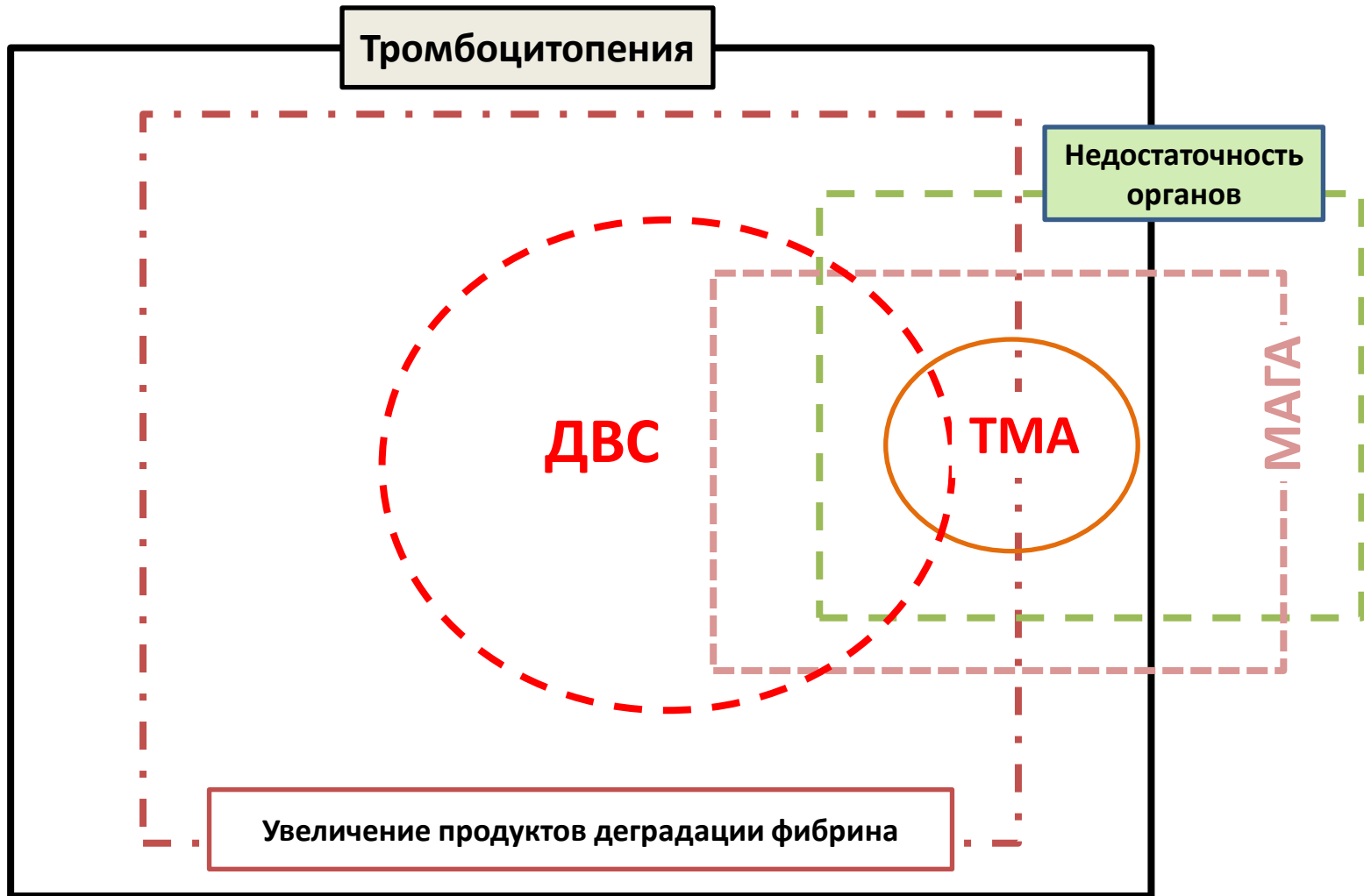
2006 107: 528-534

doi:10.1182/blood-2005-03-1087 originally published online September 27, 2005

Severe secondary deficiency of von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure

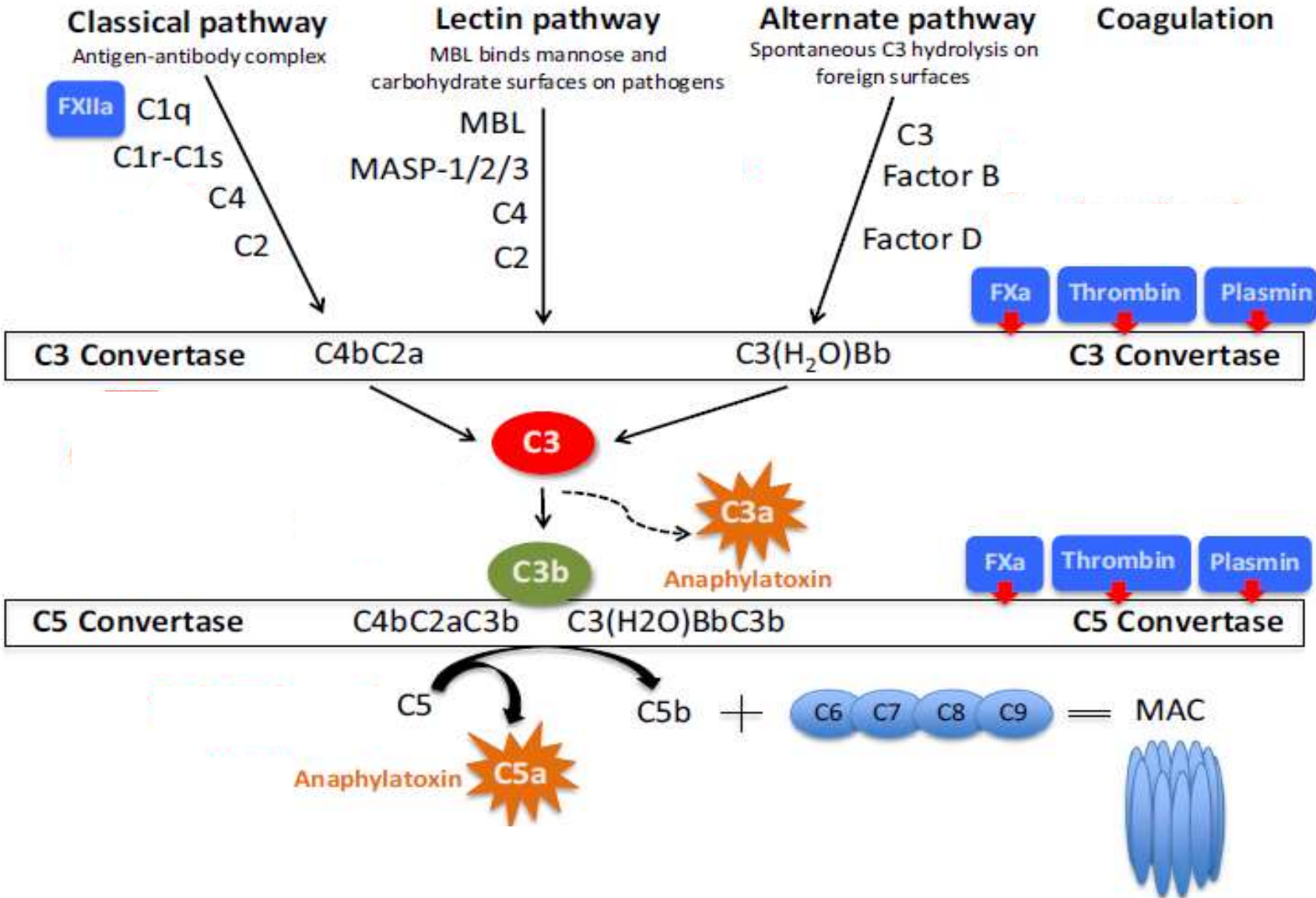
Tomoko Ono, Jun Mimuro, Seiji Madoiwa, Kenji Soejima, Yuji Kashiwakura, Akira Ishiwata, Katsuhiro Takano, Tsukasa Ohmori and Yoichi Sakata

Концепт двух патологических состояний : ДВС и ТМА



Примечание: МАГА-микроангиопатическая гемолитическая анемия

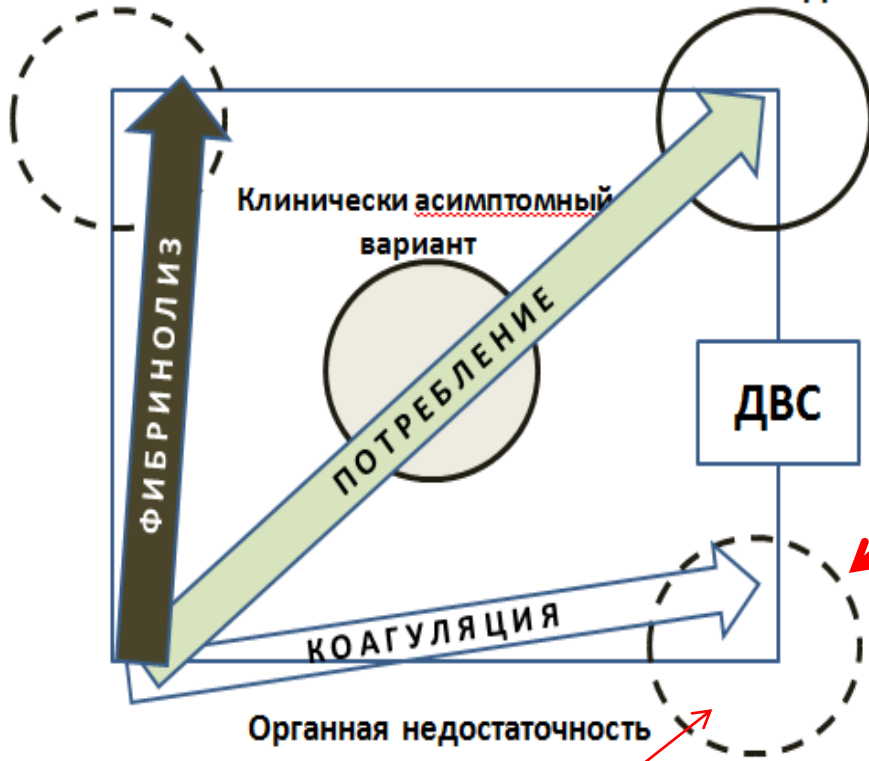
Факторы коагуляции в регуляции системы активации комплемента



Различные клинические варианты синдрома ДВС

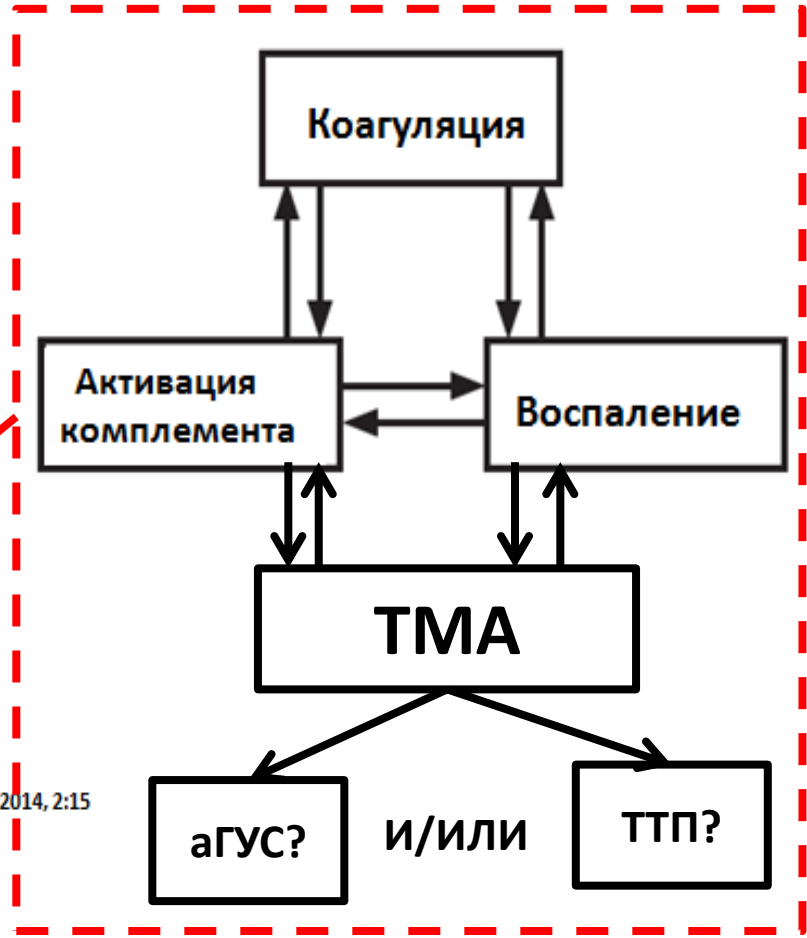
Геморрагический тип

Массивный геморрагический тип



Клинический фенотип ТМА

Wada et al. Journal of Intensive Care 2014, 2:15



TTP – гетерогенный синдром

	Autoimmune TTP* (n=585)	Genetic TTP (n=21)†	Acquired TTP of unknown cause (n=166)	Total (N)
Idiopathic	345 (59%)	..	33 (20%)	378
Autoimmune disease	81 (14%)	..	6 (4%)	87
Infection	63 (11%)	..	31 (19%)	94
Pregnancy	41 (7%)	21 (100%)	..	62
Cancer	26 (4%)	..	45 (27%)	71
HIV	13 (2%)	..	11 (7%)	24
Transplantation	8 (1%)	..	19 (11%)	27
Drugs‡	6 (1%)	..	5 (3%)	11
Other	2 (<1%)	..	16 (10%)	18
Total (N)	585	21	166 (22%)	772

Data are n (%), unless otherwise specified. TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura. *Positive anti-ADAMTS13 IgG. †Mutations of ADAMTS13 gene. ‡11 patients had non-idiopathic TTP associated with drugs: ticlopidine associated (n=6 with autoimmune TTP and n=1 with acquired TTP of unknown cause) or clopidogrel associated (n=4 with acquired TTP of unknown cause).

Table 3: Distribution of the idiopathic status and the associated clinical contexts of non-idiopathic TTP as a function of the mechanism for ADAMTS13 deficiency in the cohort of interest (n=772)

ТТП подобный синдром при ДВС: «теория двух путей активации эндотелия»

ДВС(DIC)-диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДВТ(DIT)-диссеминированное внутрисосудистое тромбообразование; **ПОНАТ(TAMOF)**-Полиорганная недостаточность, ассоциированная с тромбоцитопенией

Политравма, рак, токсины, лекарства, беременность, аутоиммунные б-ни, хирургия сепсис, трансплантация

Эффективны:
 • Экулизумаб
 • Рекомбинантный CD59

Активация системы комплемента: МАК C5b-9

Повреждение и активация эндотелия (↓ CD59?)

Эффективен
 Плазмаферез и с/з плазма,
 N-ацетилцистеин
 Анти-vWF-A1

Эндотелиопатия
 Гетерогенность эндотелия внутренних органов

Путь активации воспаления

Путь активации микротромбоза

Цитокиновый шторм

Активация Tg и энд.экзоцитоз ULVWF

Воспаление лихорадка

↑↑↑ ULVWF и ↓↓ ADAMTS-13 20-70% от N

SIRS

ПОН

Почки
 Печень
 Легкие
 Панкреас
 Сердце

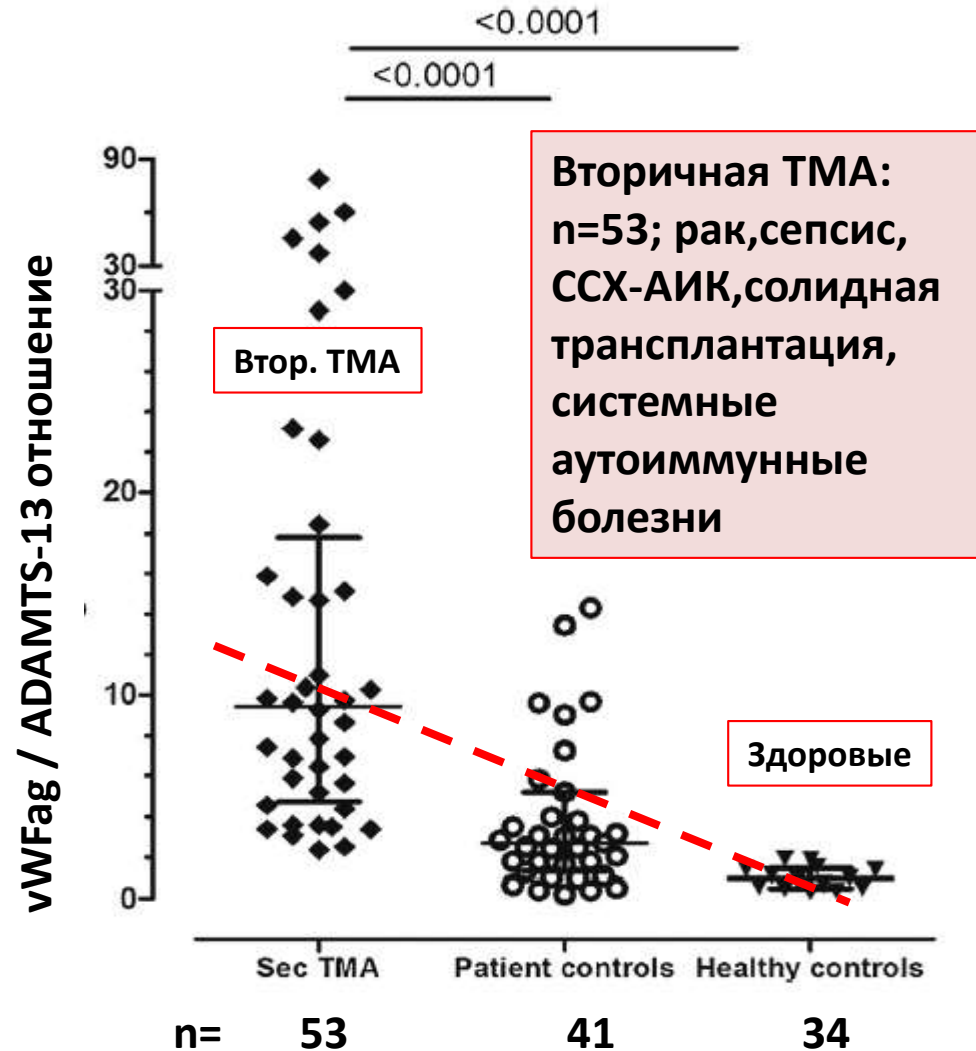
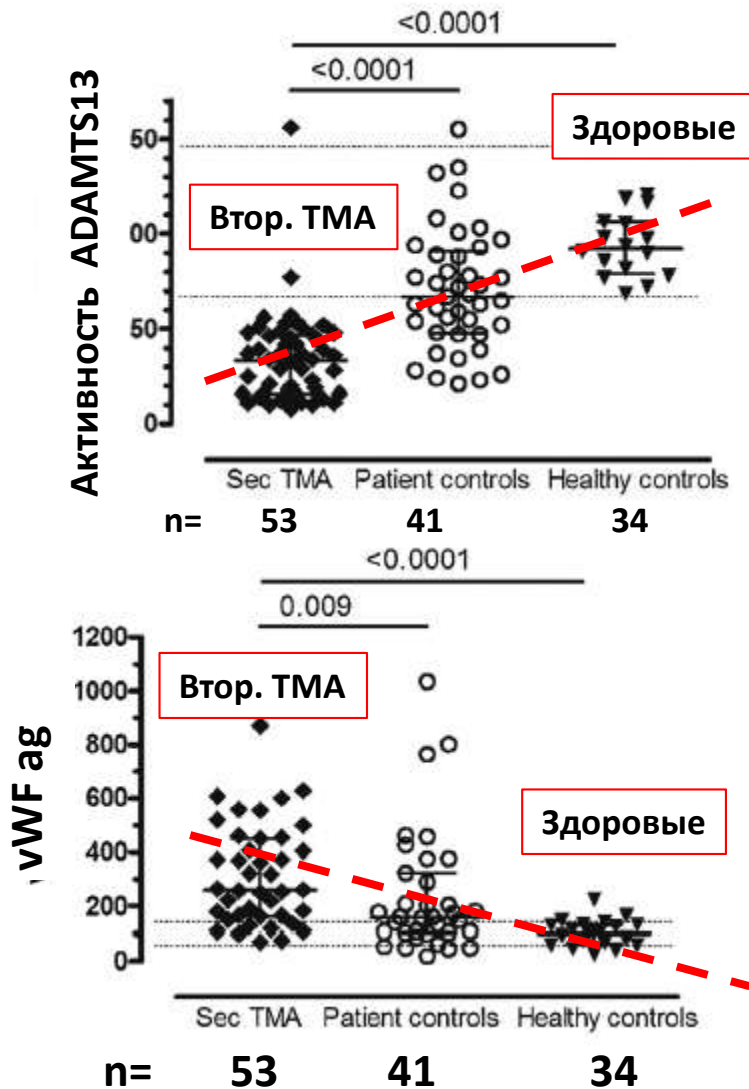
Микротромбоз In situ

ТМА-ТТП-п

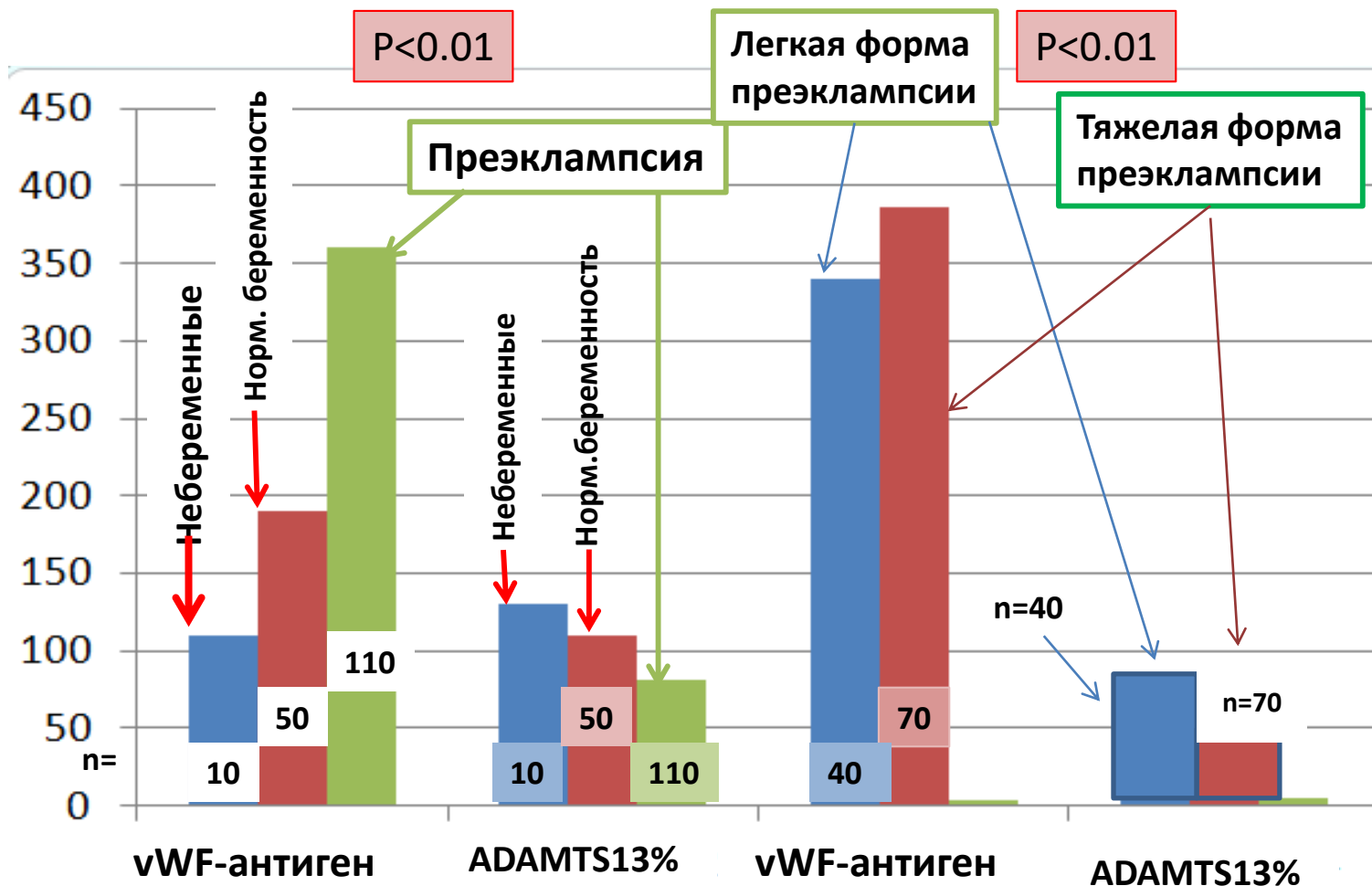
Тромбоцитопения

Плазмасорбция

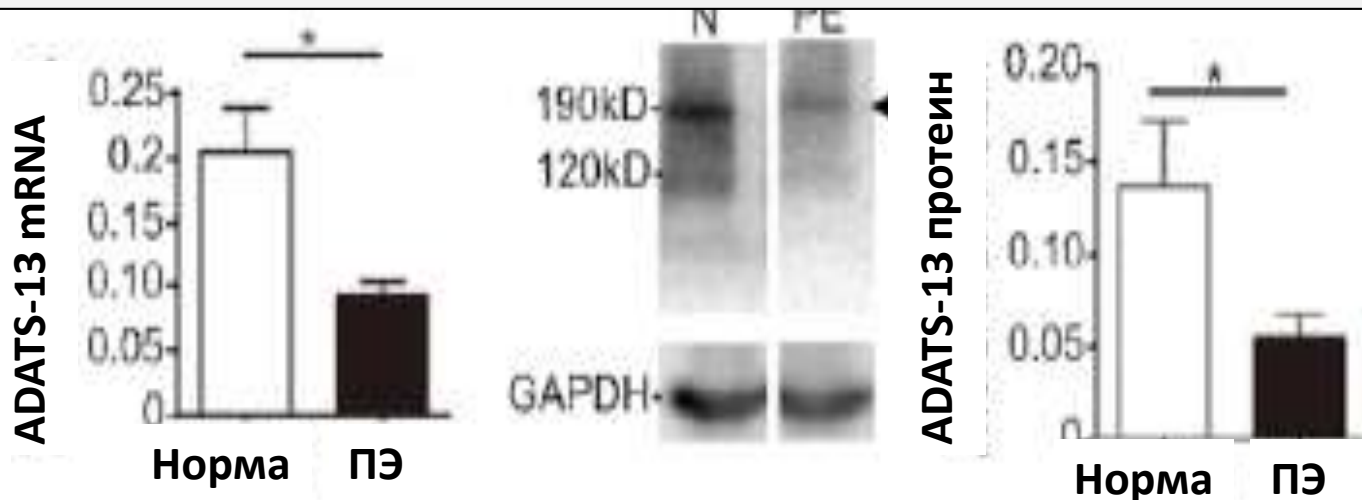
Активность ADAMTS-13, vWF-ag и отношение vWF-ag/ADAMTS-13 у пациентов со вторичной тромботической микроангиопатией



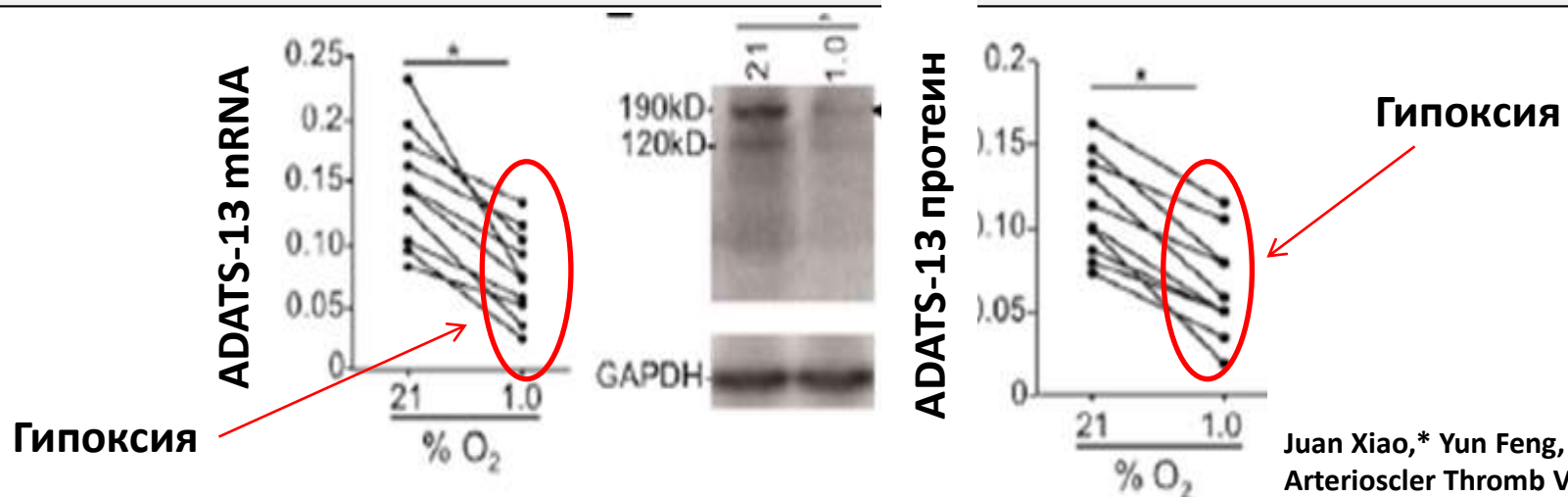
Уровни vWF и ADAMTS-13 в плазме крови при беременности



Уровень экспрессии ADAMTS-13 в плаценте пациенток с преэклампсией снижен



Уровень экспрессии ADAMTS-13 в культуре клеток трофобласта снижается при гипоксии



Система комплемента при беременности

	Healthy non-pregnant women (n= 59)	Healthy pregnant women (n= 60)	Preeclamptic patients (n= 60)
Serum CRP (mg/l)	0.7 (0.5-1.8)	3.6 (1.7-6.6) ^a	6.8 (2.7-12.1) ^{a,b}
Plasma C4d (µg/ml)	0.04 (0.02-0.06)	0.11 (0.08-0.15) ^a	0.16 (0.10-0.21) ^{a,b}
Plasma Bb (µg/ml)	0.12 (0.10-0.14)	0.11 (0.09-0.15)	0.12 (0.10-0.14)
Plasma C3a (ng/ml)	85.5 (29.7-173.8)	751.6 (194.6-1660) ^a	1358 (854.8-2142) ^{a,b}
Plasma SC5b9 (ng/ml)	32.5 (20.5-52.8)	59.9 (42.1-86.6) ^a	75.9 (50.8-116.3) ^{a,b}
Serum C4 (g/l)	0.26 (0.24-0.31)	0.28 (0.24-0.35)	0.31 (0.25-0.40) ^f
Serum C3 (g/l)	1.48 (1.28-1.64)	1.79 (1.60-1.91) ^a	1.56 (1.45-1.78) ^{b,c}
Serum C9 (NHS%)	102 (91-119)	131 (115-150) ^a	127 (113-143) ^a
Serum C1-inhibitor (g/l)	0.21 (0.19-0.23)	0.18 (0.16-0.20) ^a	0.19 (0.17-0.22) ^f
Serum C4b-binding protein (µg/ml)	836.7 (625.5-1105)	823.9 (610.2-1004)	790.1 (614.5-980.8)
Serum factor H antigen (NHS%)	125.1 (99.3-163.0)	181.5 (143.3-230.1) ^a	193.3 (171.0-234.7) ^a

Data are presented as median (25-75 percentile) for continuous variables. CRP: C-reactive protein; NHS: normal, pooled human serum.

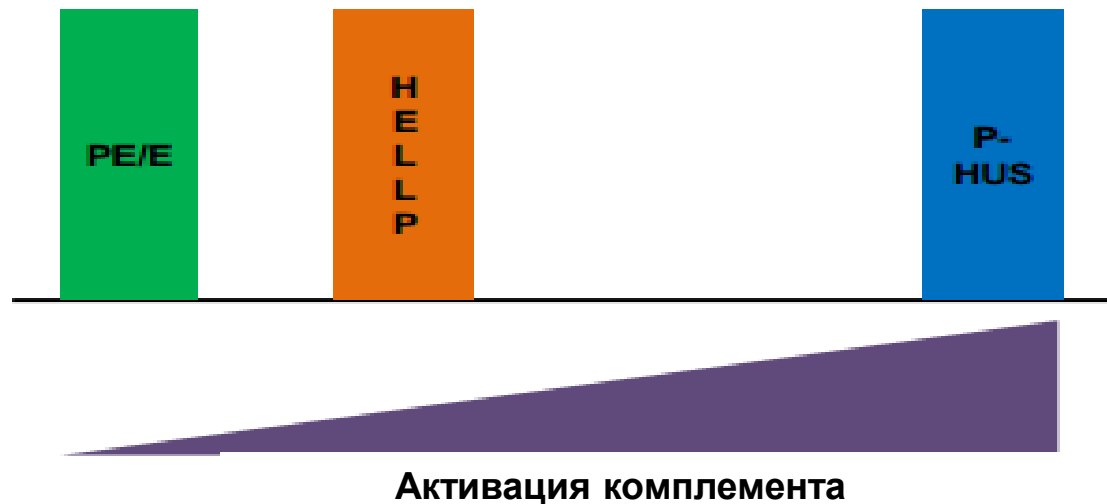
^a p < 0.001 versus healthy non-pregnant women.

^b p < 0.05 preeclamptic patients versus healthy pregnant women.

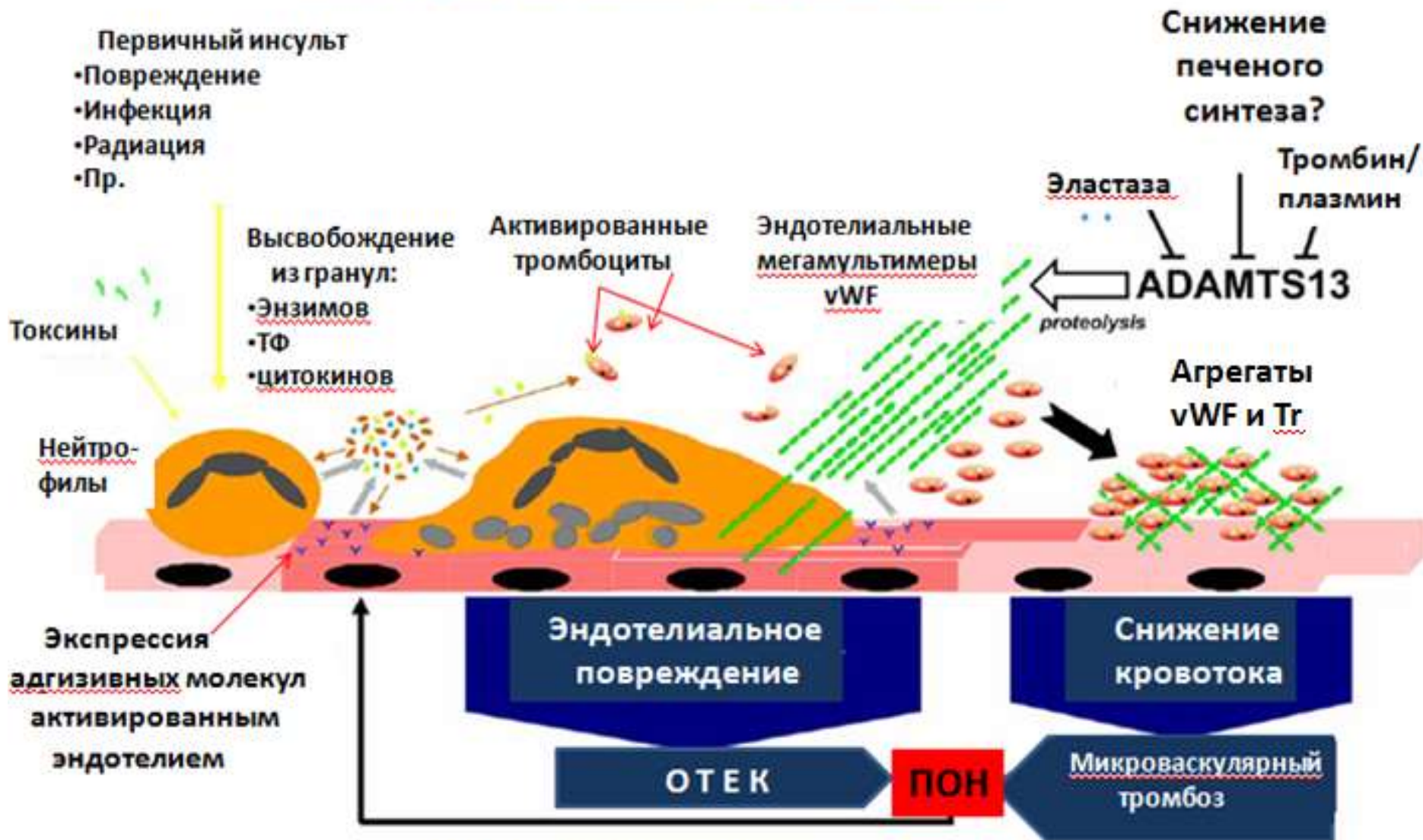
^c p < 0.05 versus healthy non-pregnant women.

Z. Derzsy et al. /

Molecular Immunology 47 (2010) 1500-1506



Баланс отношения vWF/ADAMTS-13 как биомаркер органной недостаточности при воспалении



Yongchol Shin et al. J. Biochem. 2017;19

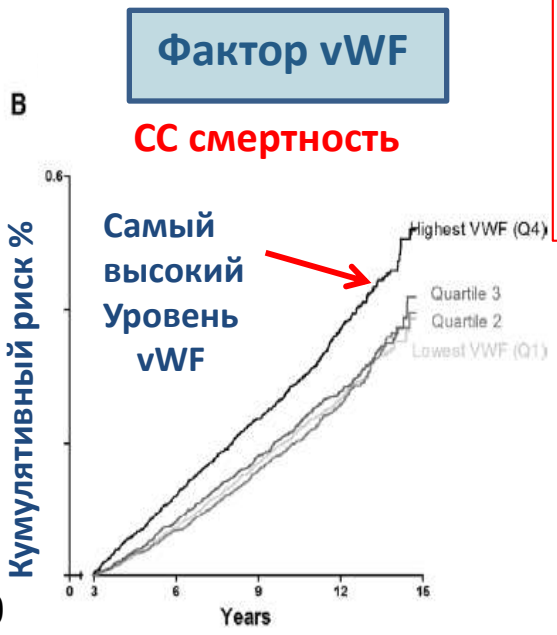
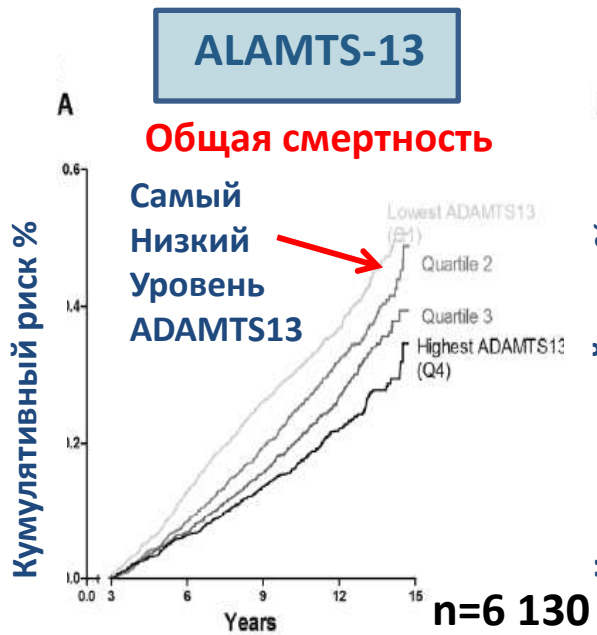
R.A. Claus, C.L. Bockmeyer, M. Sossdorf, W. Lösche. Current Molecular Medicine 2010, 10, 236-248

vWF/ADAMTS-13: темпы снижения функции почек и общая смертность (n=2 479)

n=2 479

n=500 из 2 272

n=43 из 2 479



Sanaz Sedaghat, et al. von Willebrand Factor, ADAMTS13 Activity, and Decline in Kidney Function: A Population-Based Cohort Study *Am J Kidney Dis* 2016; 68(5):726-732.

Michelle A.H. Sonneveld et al. Von Willebrand Factor, ADAMTS13, and the Risk of Mortality *The Rotterdam Study Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

von Willebrand factor is a cofactor in complement regulation

Shuju Feng,¹ Xiaowen Liang,² Michael H. Kroll,¹ Dominic W. Chung,³ and Vahid Afshar-Kharghan¹

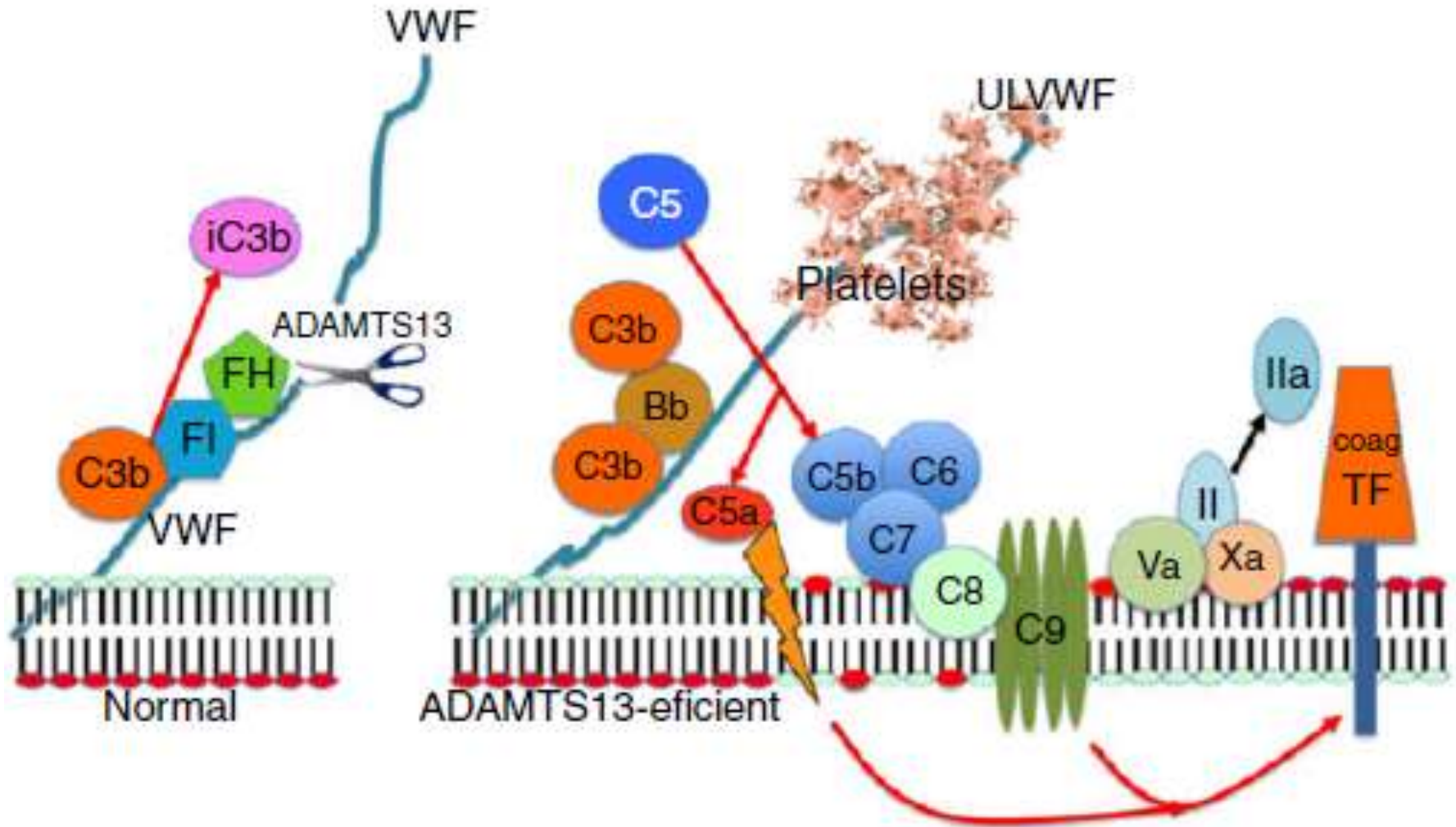
¹Section of Benign Hematology, Division of Internal Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ²Center for Infectious and Inflammatory Diseases, Institute of Biosciences and Technology, Texas A&M Health Science Center, Houston, TX; and ³Department of Biochemistry, University of Washington, Seattle, WA

Key Points

- Мультимеры vWF нормального размера действуют как кофакторы F1, способствуя конвертации C3b в iC3b и ингибируя тем самым активацию комплемента
- Мегамультимеры vWF не активируют F1 и тем самым способствуют активации комплемента

Several complement proteins interact with hemostatic factors. We discovered that von Willebrand factor (VWF) acts as a cofactor for factor I–mediated cleavage of complement C3b, thereby shutting down complement activation. The complement regulatory function of VWF multimers depends on their size. Smaller VWF multimers enhance cleavage of C3b but large and ultra-large VWF (ULVWF) multimers have no effect on C3b cleavage and permit default complement activation. We conclude that normal plasma VWF multimers prevent complement activation and steer the complement pathway toward generation of inactivated C3b (iC3b). ULVWF multimers, as are present in patients with thrombotic microangiopathy, lack an inhibitory effect on complement and permit complement activation. (*Blood*. 2015;125(6):1034-1037)

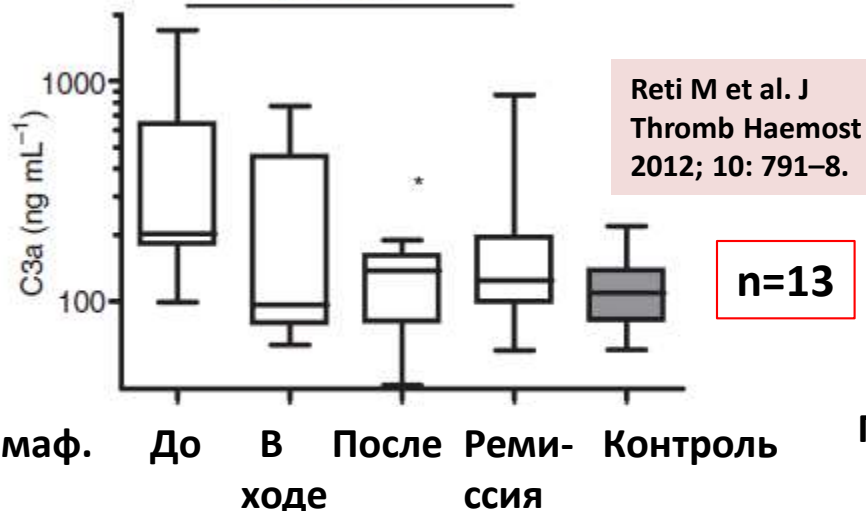
Активация комплемента на поверхности мегамультимеров vWF с экспозицией тканевого фактора и активацией коагуляции



Активация комплемента у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой

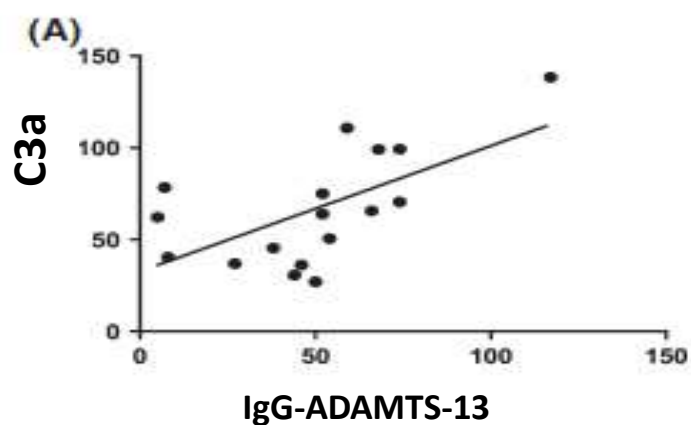
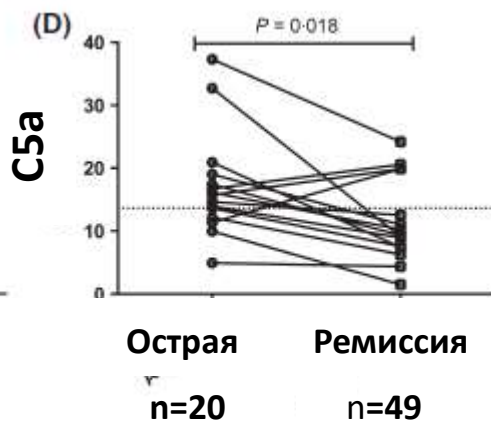
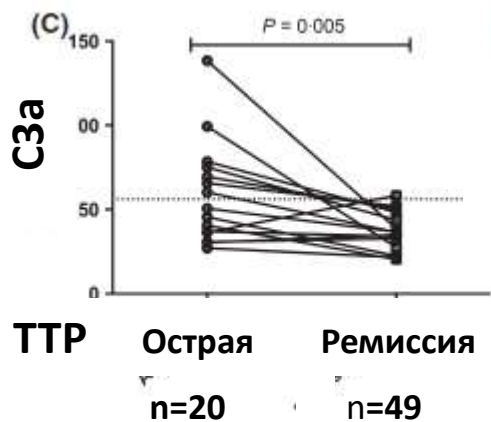
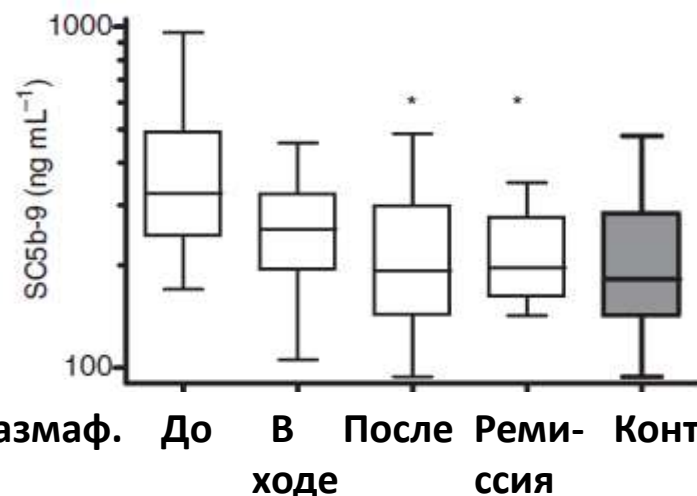
C3a

$P = 0.007$

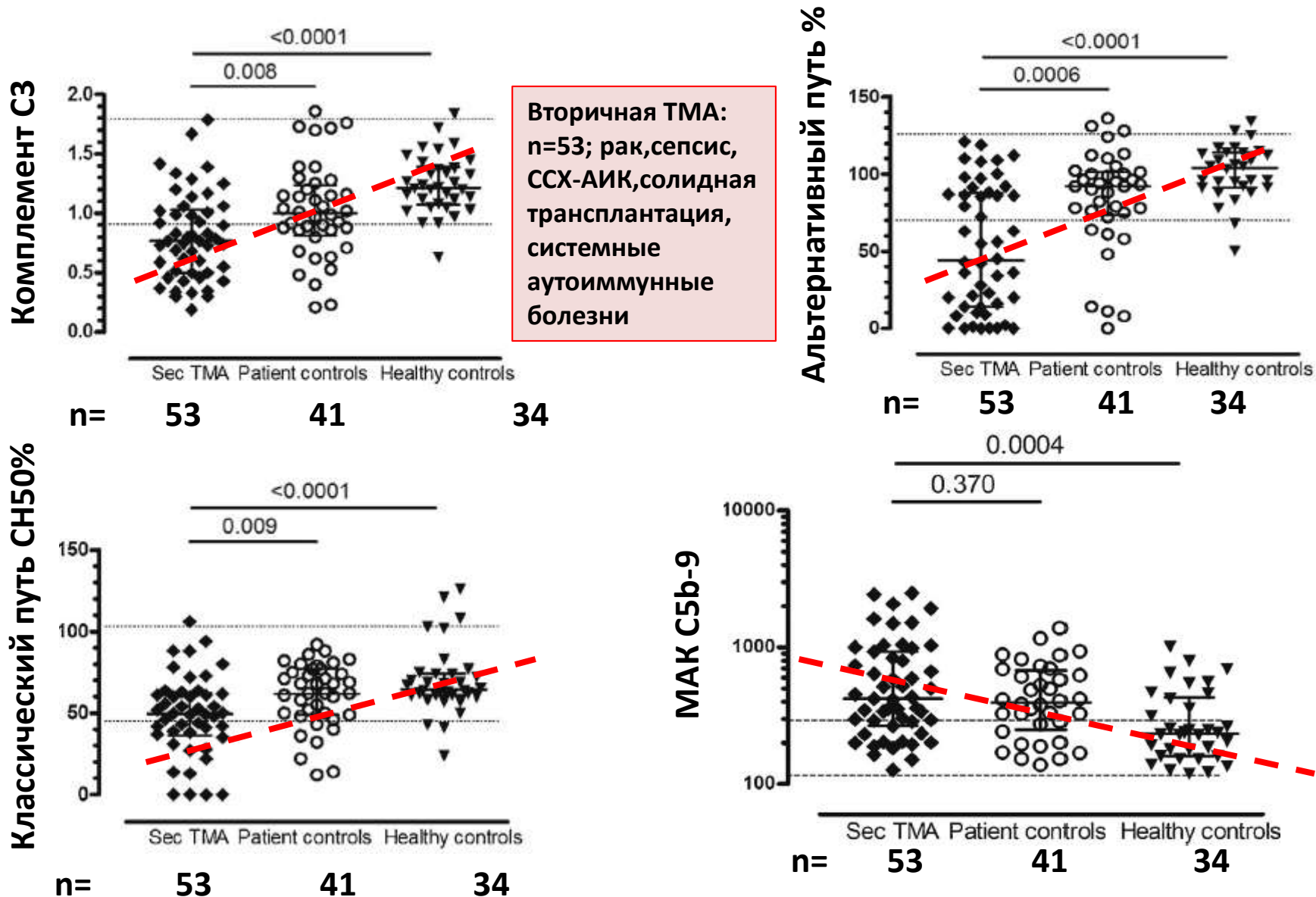


C5b-9

$P = 0.003$

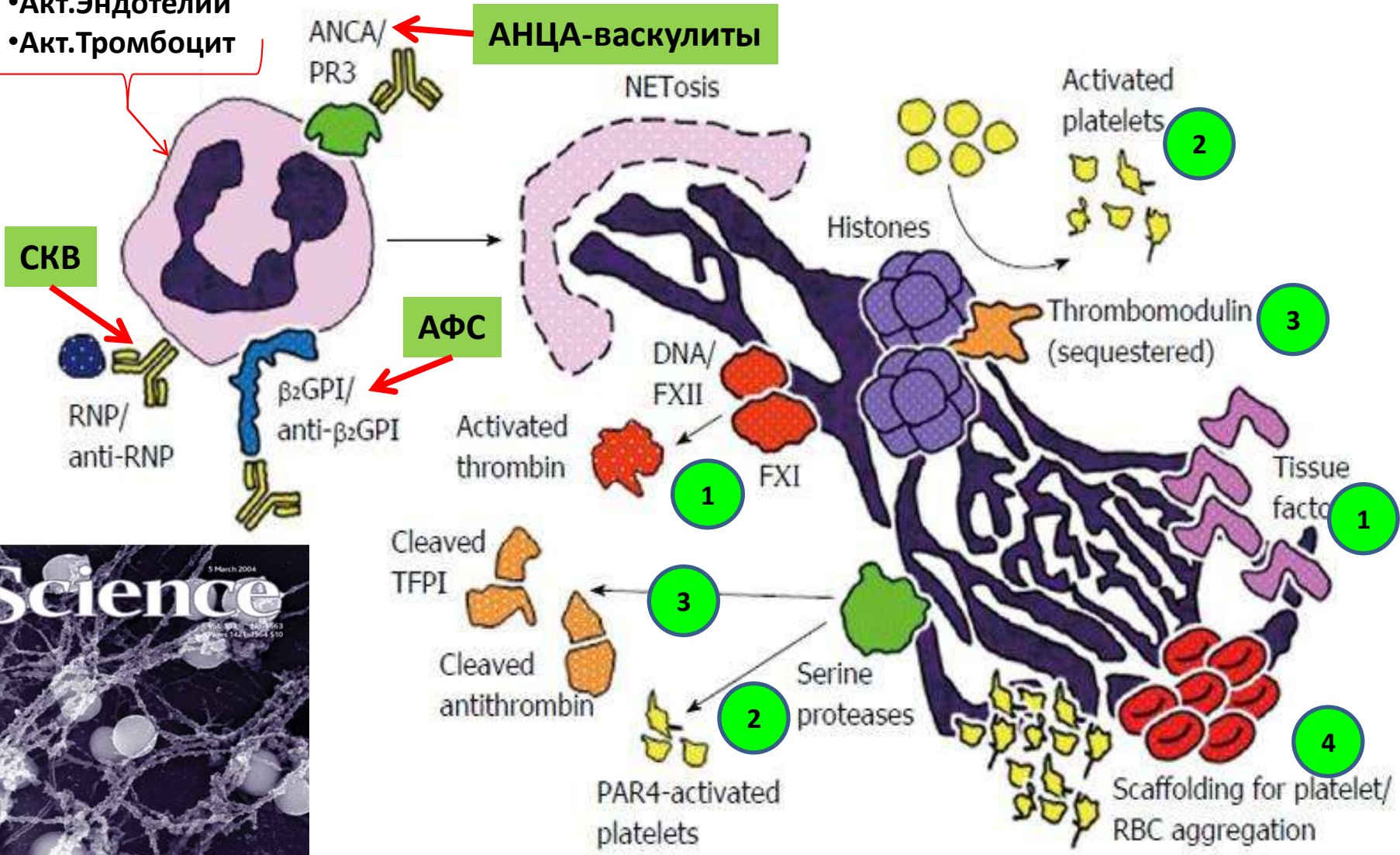


Активация путей комплемента при вторичной ТМА

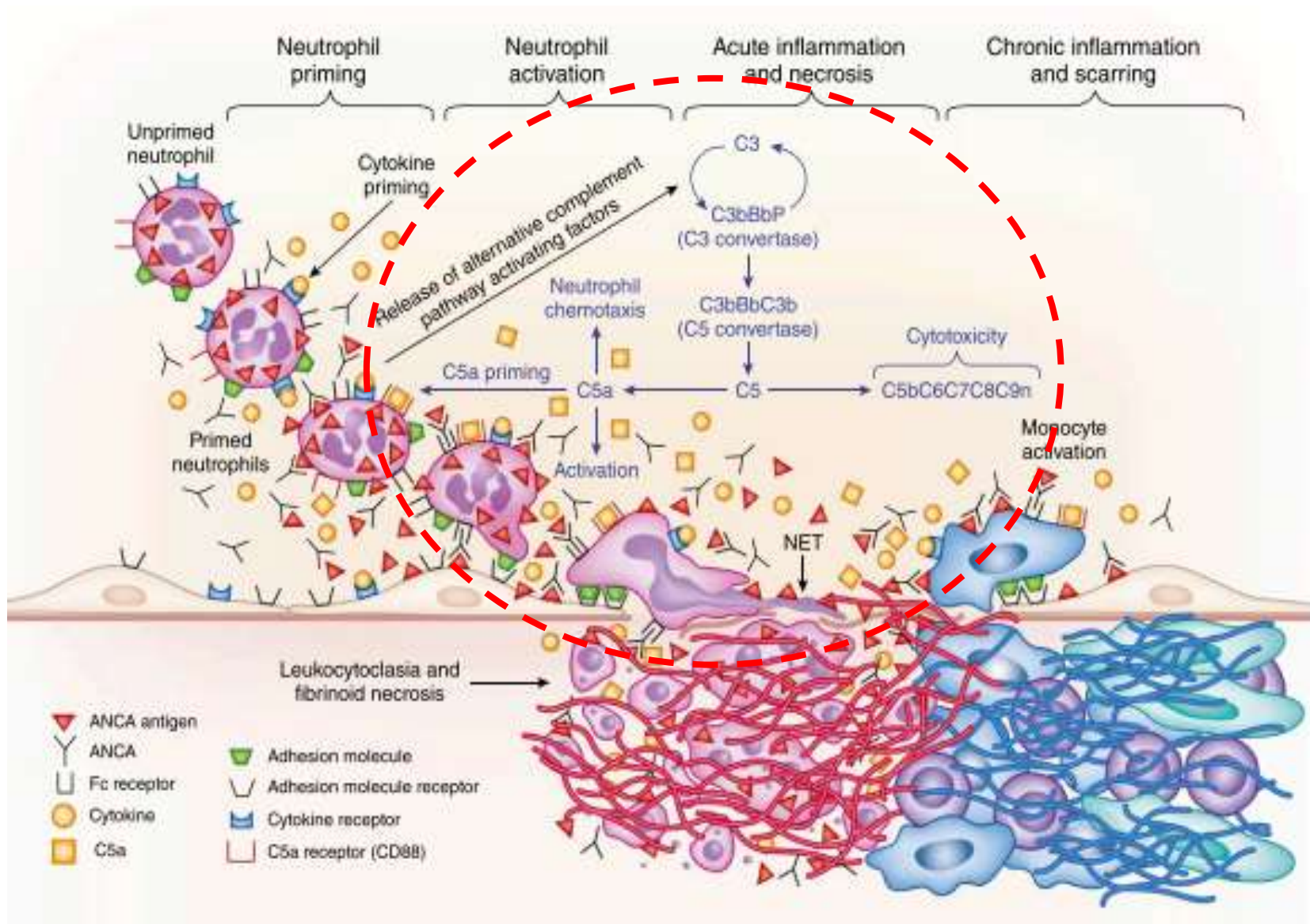


Нетоз (Neutrophil extracellular traps=Netosis) и тромбоз при аутоиммунных болезнях и воспалении (сепсисе)

- Триггеры:**
- ИЛ-8, TNF- α
 - ГКСФ
 - Акт. Эндотелий
 - Акт. Тромбоцит

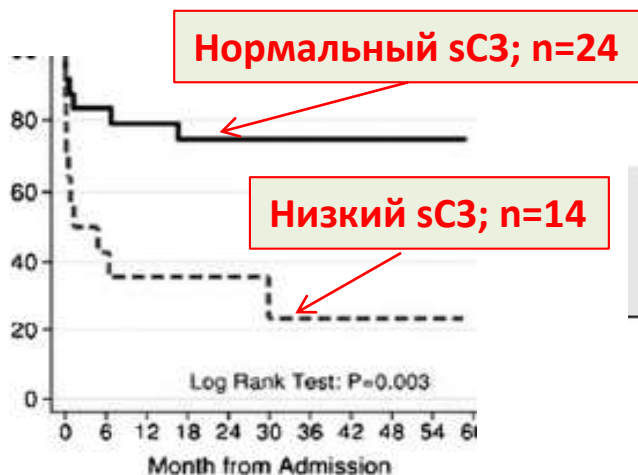


Патогенез АНЦА-васкулита

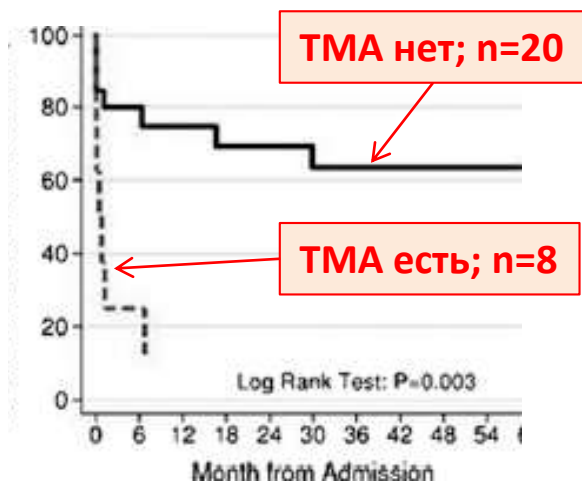


Исходы АНЦА-васкулита в зависимости от уровня комплемента сыворотки крови и наличия ТМА в нефробиоптате

Почечная выживаемость%



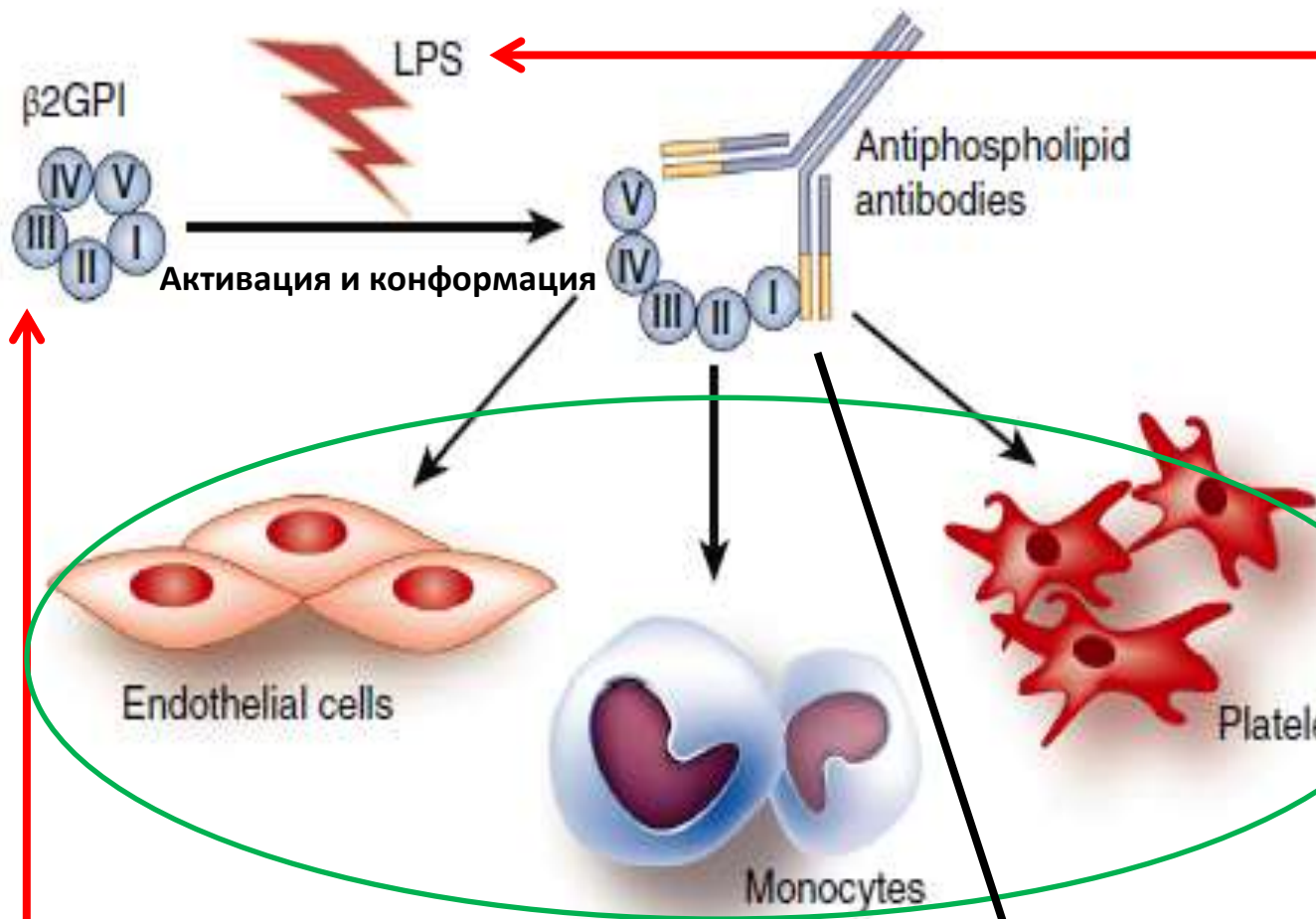
Почечная выживаемость%



Относительный риск ТПН или смерти

Variable	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Low sC3, ESRD or death		
Crude	3.88 (1.48 to 10.17)	0.01
Adjusted for age	2.72 (1.01 to 7.29)	0.04
Adjusted for age and eGFR	2.54 (0.95 to 6.79)	0.06
TMA, ESRD, or death		
Crude	3.40 (1.28 to 8.99)	0.02
Adjusted for age	2.47 (0.89 to 6.84)	0.01
Adjusted for age and eGFR	1.96 (0.67 to 5.69)	0.22

Концепция двух ударов патогенеза АФС



Факторы 2-го удара:

- беременность
- инфекции
- контрацептивы
- гормоны
- опухоли
- НС
- ГЛП
- Отмена гидроксихлорохина

Провоспалительный и прокоагулянтный фенотип

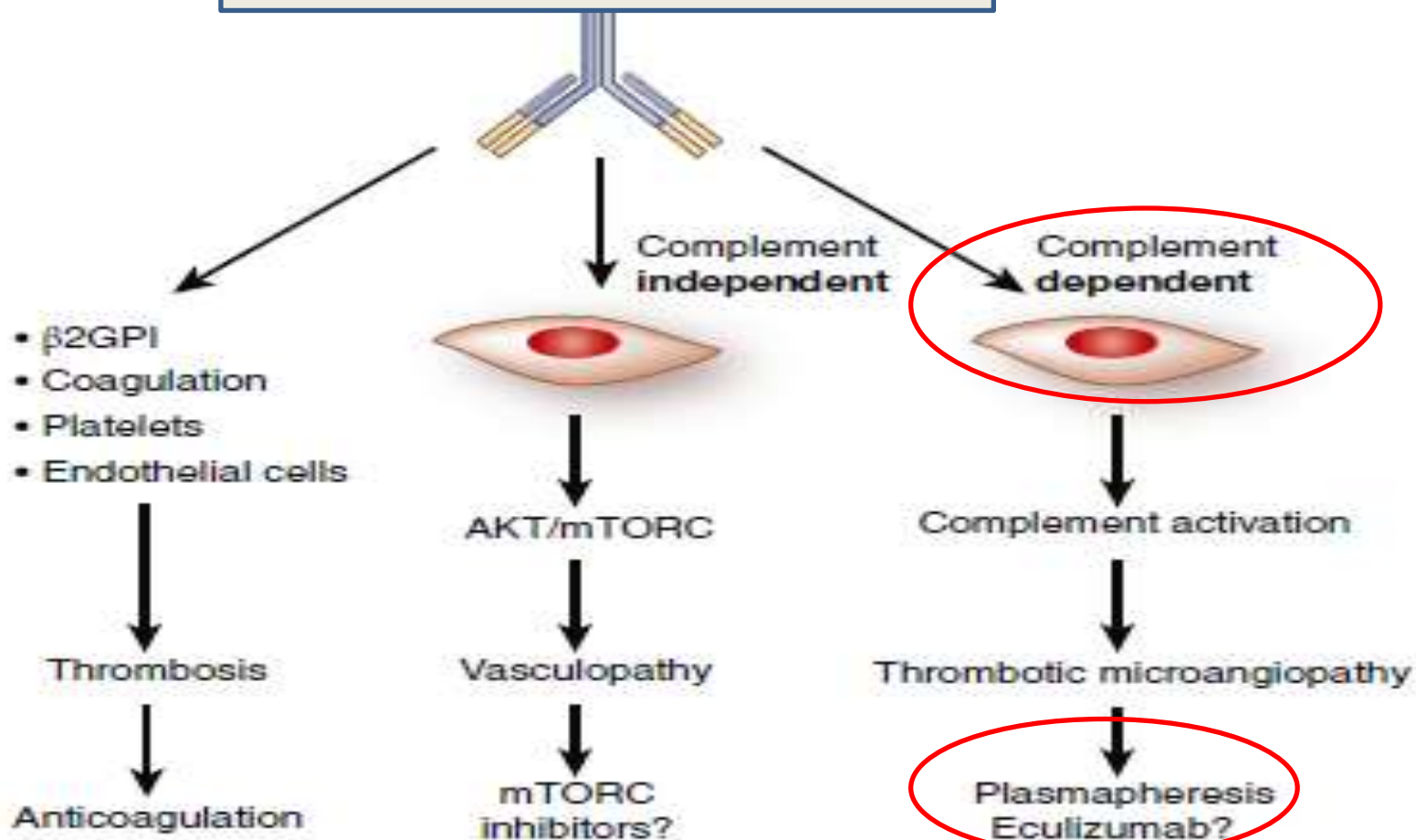
Первый удар составляет тромбофилический контекст:

- LA
- aCL
- $\beta 2$ GP1

Протромботический дисэквилибриум коагуляции и фибринолиза

Патогенетическая гетерогенность АФС-нефропатии

Антифосфолипидные антитела



- Прогрессирующая АФС-нефропатия
- Посттрансплантационная АФС-нефропатия
- СКВ АФС-нефропатия

Клиника аГУС с ОПП

Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy

Aishwarya Ravindran¹, Ronald S. Go¹, Fernando C. Fervenza² and Sanjeev Sethi³

¹Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ²Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; and ³Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Kidney Int. 2017;91:691-698

146 пациентов с ТМА из них у 20 моноклональная гаммапатия (13,7%)
(ТТР=2; аГУС=9; Недифференцированная ТМА=9)
У 5 прогрессия MGUS в гематологическое заболевание

Таким образом, в нашем исследовании была установлена высокая частота выявления моноклональной гаммапатии у пациентов с ТМА, что указывает на необходимость проводить активный скрининг ее у всех пациентов с ТМА и подчеркивает, что характер терапии самой ТМА должен планироваться с учетом гематологической патологии

Патогенез:

- Моноклональный Ig в качестве триггера
- Активация эндотелия?
- Ингибция факторов комплемента?

Острый микроваскулярный тромботический синдром

аГУС

Комплемент

воспаление

иммунитет

Склеродермия

Травма Сепсис АФС

Лекарства

Рак

Инфекции

Химиотерапия

Беременность

Трансплантация органов

Генетические предрасполагающие факторы

СКВ

АНЦА-вазулит

ТГСК

Тканевой фактор
Тромбин

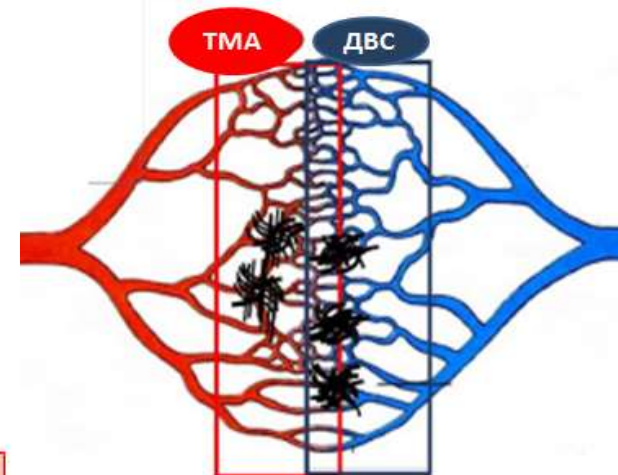
ТПП

uWE/ADAMTS-13

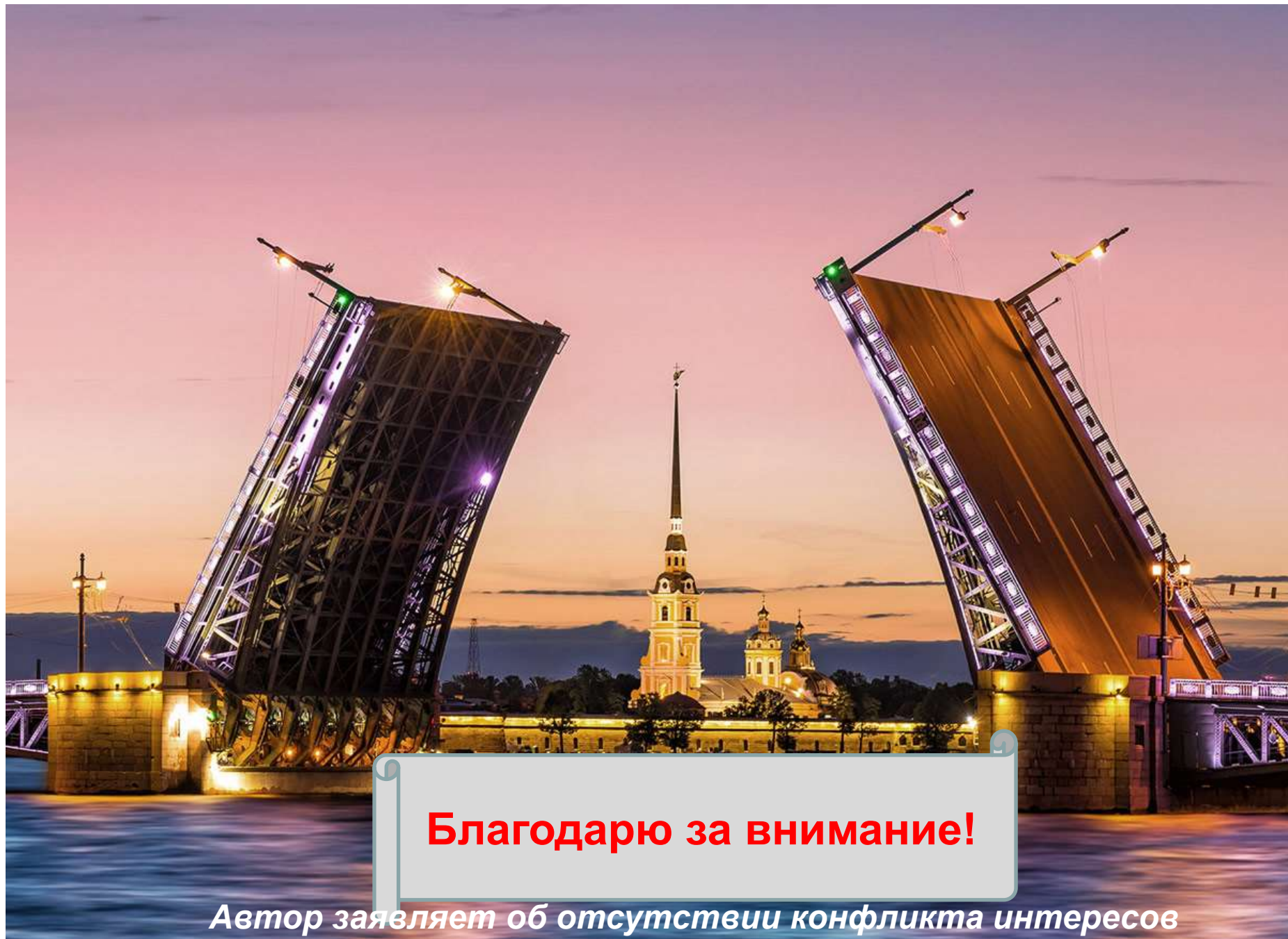
ДВС

Вторичная ТМА

Успех терапии вторичной ТМА зависит от правильной оценки ведущих патогенетических механизмов



Органная недостаточность



Благодарю за внимание!

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов