



Городская
Клиническая
Больница
им. А.К.Ерамишанцева



Российский университет
дружбы народов
RUDN University

Чем дальше от аГУС, тем больше ТМА

Профессор Н.Л. Козловская

Парадоксы тромботических микроангиопатий (ТМА)



Dr. Eli Moschowitz

Д-р Эли
Мошковиц,
первым описал
ТМА в 1924г.

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)
- Многообразии нозологических форм и подходов к лечению

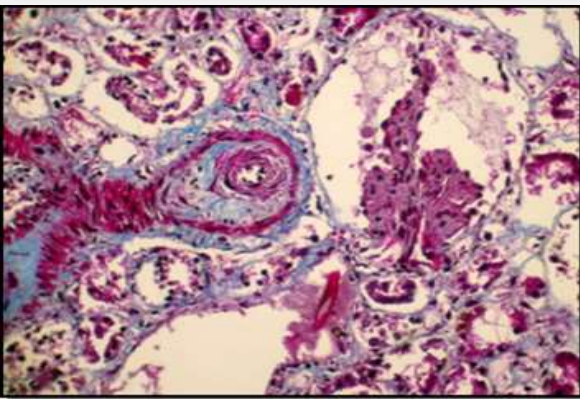
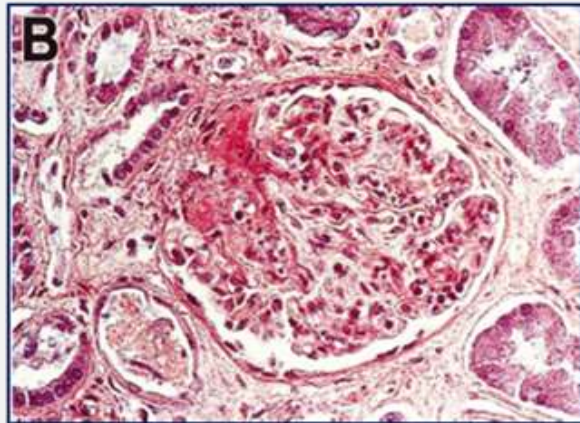
При этом:

- Недостаточная информированность врачей вносит весомый вклад в формирование неблагоприятного исхода ТМА из-за несвоевременной диагностики и отсроченного лечения
- В последнее время формируется тенденция диагностировать ТМА даже там, где её нет. А там, где есть, называть любую ТМА атипичным ГУС

Тромботическая микроангиопатия :

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

Клинико-морфологический синдром, характеризующий особый тип поражения сосудов микроциркуляторного русла, при котором развивается их тромбоз и воспаление сосудистой стенки (МЦР)

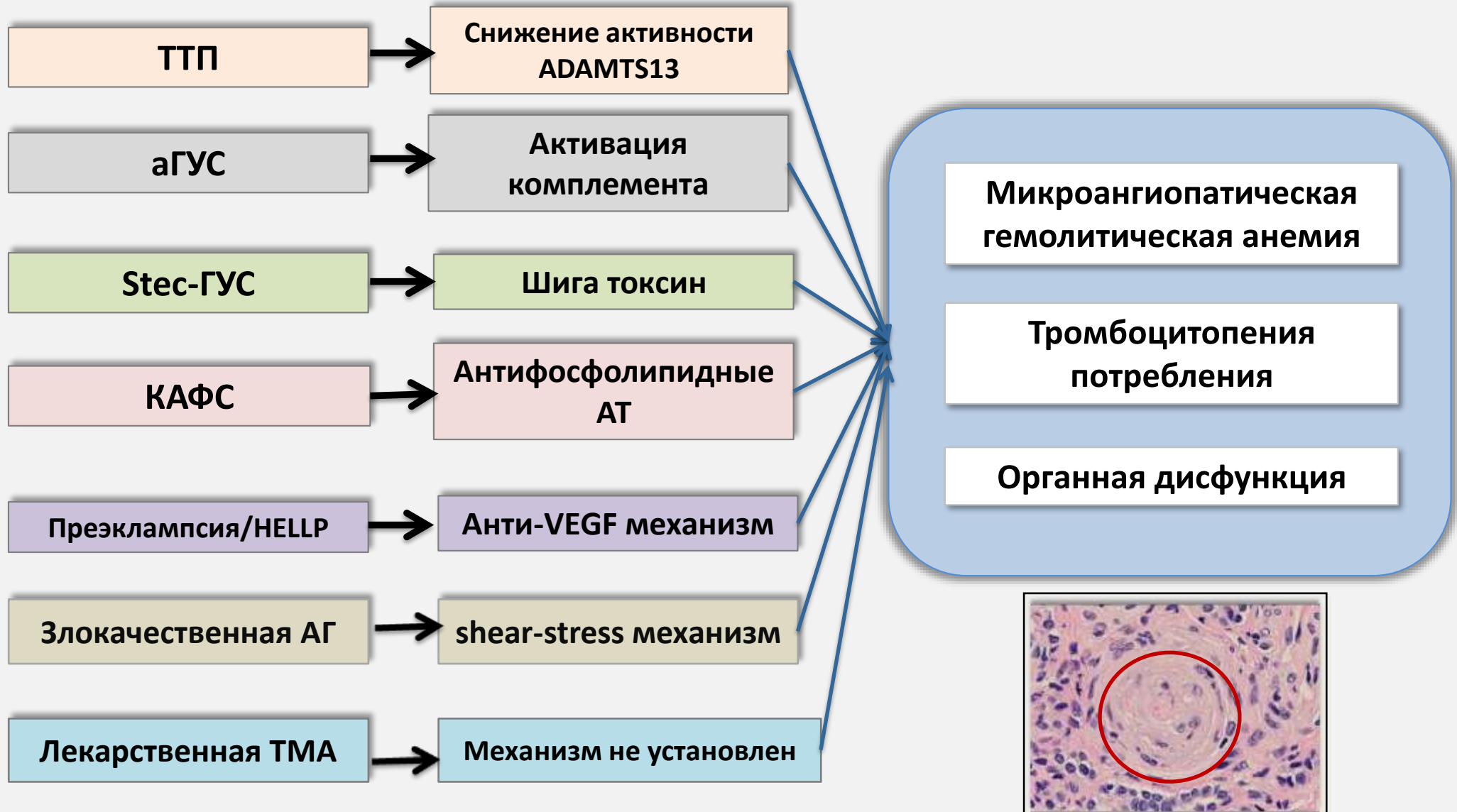


В основе ТМА лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием, начинающимся в поврежденных участках, где происходит контакт тромбоцитов и плазменных факторов коагуляции с обнажившимся субэндотелием

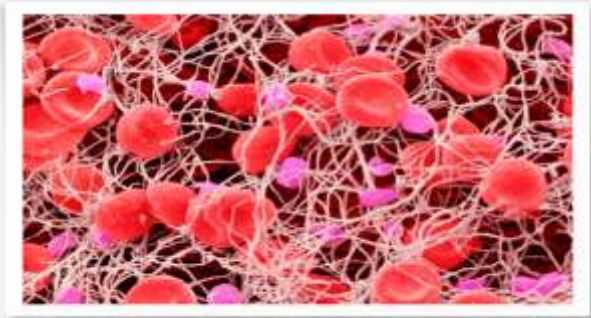
Патоморфологически ТМА включает в себя два феномена:

- ✓ **Микроангиопатия** – отек эндотелиальных клеток, их отслойка от базальной мембраны, некроз, деструкция, расширение субэндотелиального пространства
- ✓ **Тромбоз**

В основе любой ТМА лежит повреждение эндотелия, механизмы которого разнообразны

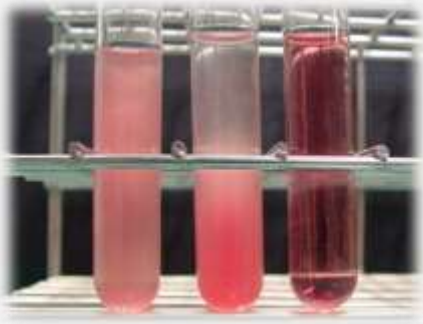


Клинико-лабораторные проявления тромботической микроангиопатии и патогенез основных симптомов



В процессе тромбообразования происходит «потребление» тромбоцитов, идущих на формирование тромбов

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



❑ **Микроангиопатический гемолиз (МАГА):** Кумбс - негативная гемолитическая анемия с высоким уровнем ЛДГ, низким – гаптоглобина и шизоцитозом

❑ **Тромбоцитопения** или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от базального уровня

❑ **Ишемическое поражение органов:** почек, ЦНС, а также сердца, ЖКТ, глаз

❑ **Лихорадка**

Диагностический алгоритм при ТМА

Сердце
Нарушения ритма
ОИМ на ЭКГ
Гипотония



*Адаптировано из Elie Azoulay et al. CHEST 2017; 152(2):424-434.

1. Elie Azoulay et al. CHEST 2017; 152(2):424-434. 2. Campistol et al. Nefrología, Volume 35, Issue 5, September–October 2015, Pages 421-447. 3. Caprioli et al. Blood. 2006;108:1267-1279. 4. Noris M, Remuzzi G. N Engl J Med. 2009;361:1676-1687. 5. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al Clin J Am Soc Nephrol.2010;5:1844-1859. 6. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; Blood.2006;108:1267-1279. 7. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. 1997;76:518-521. 8. Sellier- Leclerc A-L, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al; J Am Soc Nephrol. 2007;18:2392-2400. 9. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH, Jr, et al. Pediatr Nephrol. 2011;26:613–619.

Классификация тромботических микроангиопатий (ТМА)

STEC-ГУС

Shiga-Toxin продуцирующая Esherihia Coli и Sh. Disenteriae

составляет 90% случаев ГУС у детей и является самой частой причиной ОПН в детском возрасте

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)

Мутации компонентов комплемента:

CFH (фактор H)
MCP (мембранный кофакторный протеин)
CFI (фактор I)
THBD (тромбомодулин)
CFB (фактор B)
C3

Антитела к CFH

Коморбидные состояния = триггеры ТМА.
В случае аГУС – дополнительные компоненты-активирующие состояния

Аномалии ADAMTS13*

(активность менее 5-10%)

Генетические

Приобретенные

- Аутоантитела
- Лекарственные препараты

ТТП

Вторичные ТМА

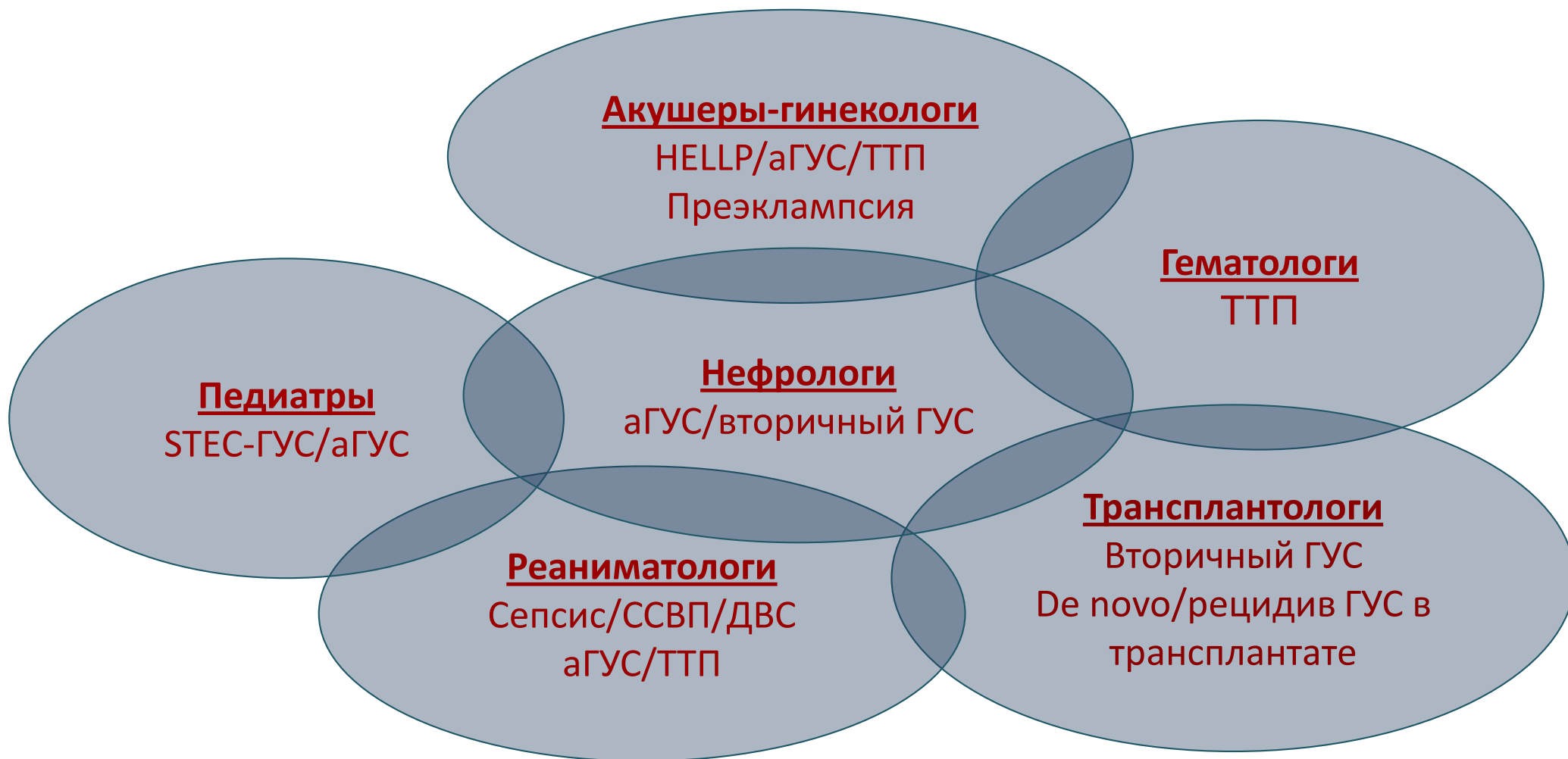
Беременность
Опухоли
Лекарственные препараты
Злокачественная артериальная гипертензия
Инфекции (грипп H1N1, ВИЧ)
Трансплантация
Аутоиммунные заболевания

Вторичные ТМА

*ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

1.Козловская Н.Л. И соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Научное общество нефрологов. Нефрология и диализ. 2014г http://nonr.ru/?page_id=3178

Варианты ТМА (в соответствии с традиционной классификацией) в практике врачей разных специальностей)



Атипичный гемолитико-уремический синдром:

Хроническое системное заболевание генетической природы с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В его основе лежит хроническая неконтролируемая активация комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах МЦР - так называемой комплемент-опосредованной ТМА



Распространенность аГУС : 2-7 случаев на 1млн населения.
Более 50% больных аГУС - взрослые

- В начале 1970х гг. впервые установлена связь между активацией альтернативного пути комплемента (низкий С3) и аГУС
- 1981г.: описан первый случай аГУС у больного с дефицитом CFH

Классификация аГУС:

Семейный - по крайней мере 2 случая в одной семье (10%)
Спорадический – наследственный анамнез отсутствует (90%)

Активация комплемента, контроль и механизмы

- Непосредственное уничтожение патологического агента (комплекс мембранной атаки – МАК=ТКК)
- Индукция фагоцитоза (C5a)
- Индукция воспаления (C3a, C5a, C5b-9)
- Прокоагулянтная активность (C5a, C5b-9)
- Удаление ИК и поврежденных клеток
- Усиление приобретенного иммунитета

дисрегуляции

Комплемент - древняя защитная система

Активация

Контроль



Гомеостаз

Факторы дисбаланса

- Редкие мутации
- Полиморфизмы
- Функциональный дефицит/избыток регуляторов
- Аутоантитела
- Другие факторы

Избыточная активация/нарушение регуляции



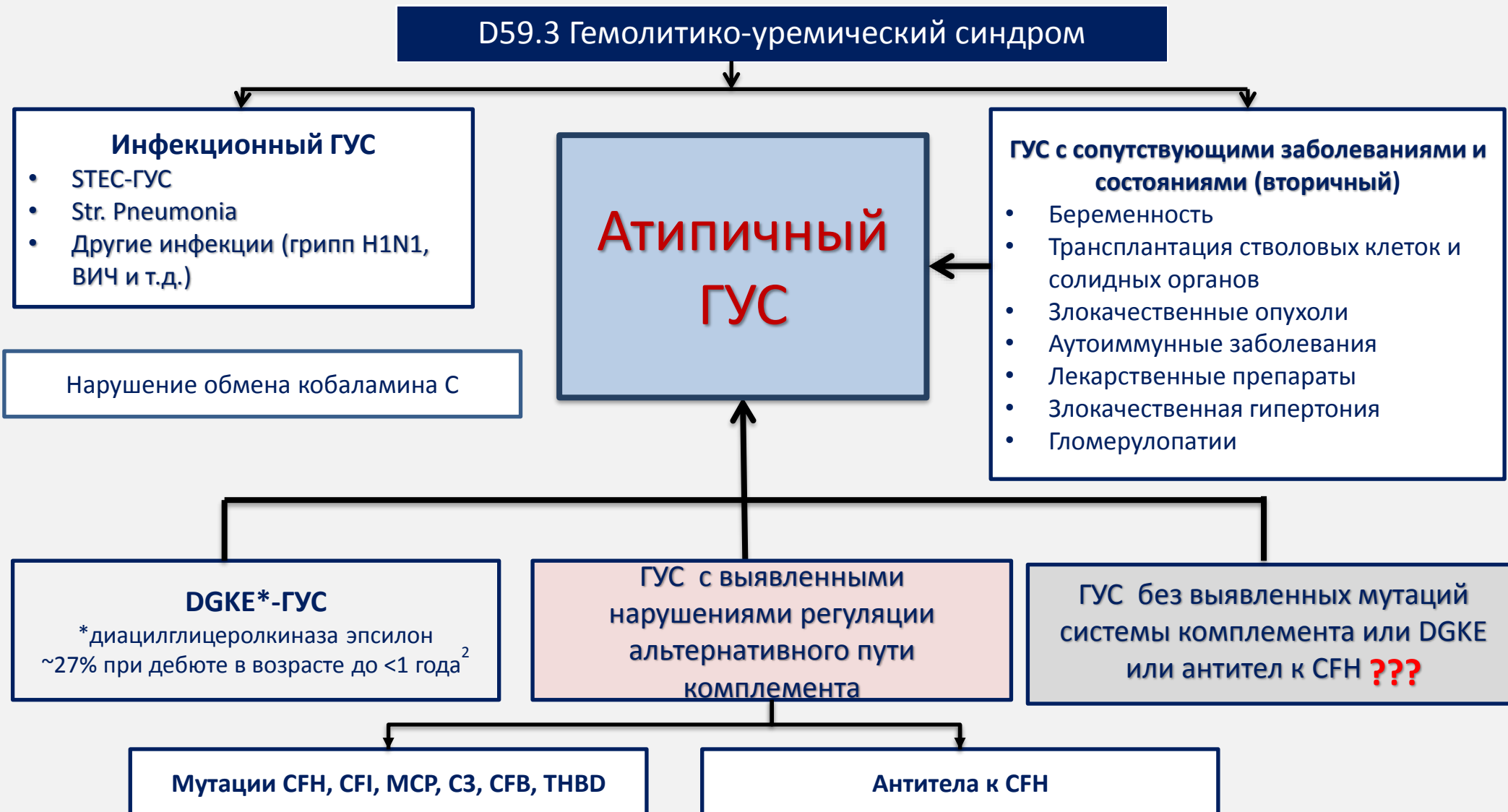
Воспаление
тромбоз

Избыточная регуляция/нарушение активации

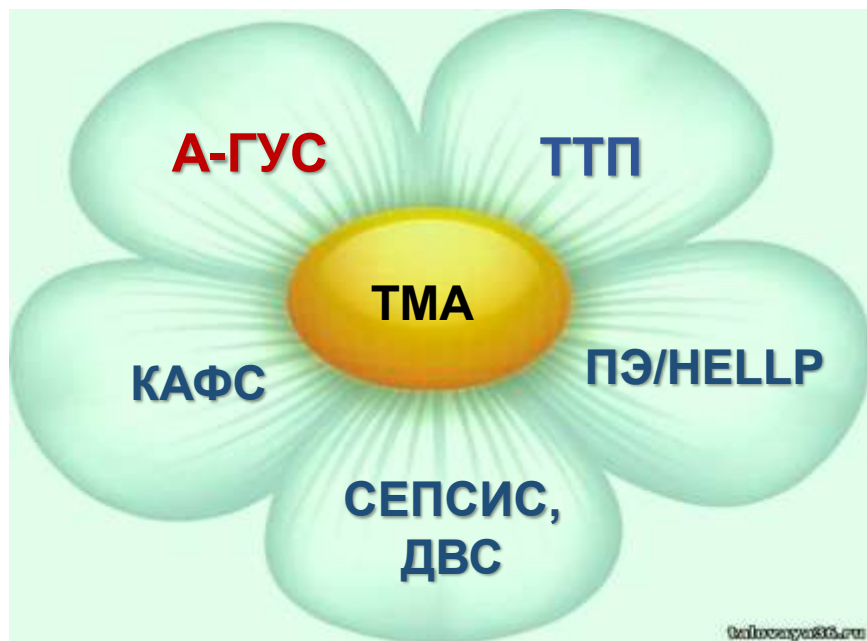


инфекция

Классификация гемолитико-уремического синдрома



- Диагноз аГУС – диагноз исключения. Его устанавливают, если отвергнуты диагнозы всех иных вариантов ТМА
- Диагностический процесс затруднен тем, аГУС не имеет патогномоничных лабораторных признаков. Не найдены специфические маркеры аГУС



Парадоксы атипичного ГУС

- Отсутствие тромбоцитопении (у 13-40% больных), реже – МАГА в дебюте болезни
- Мутации генов комплемента идентифицируют у 60-70% пациентов
- Снижение сывороточного С3 выявляют у 30-50% больных
- Снижение концентрации CFH обнаруживают не более чем в 20% случаев

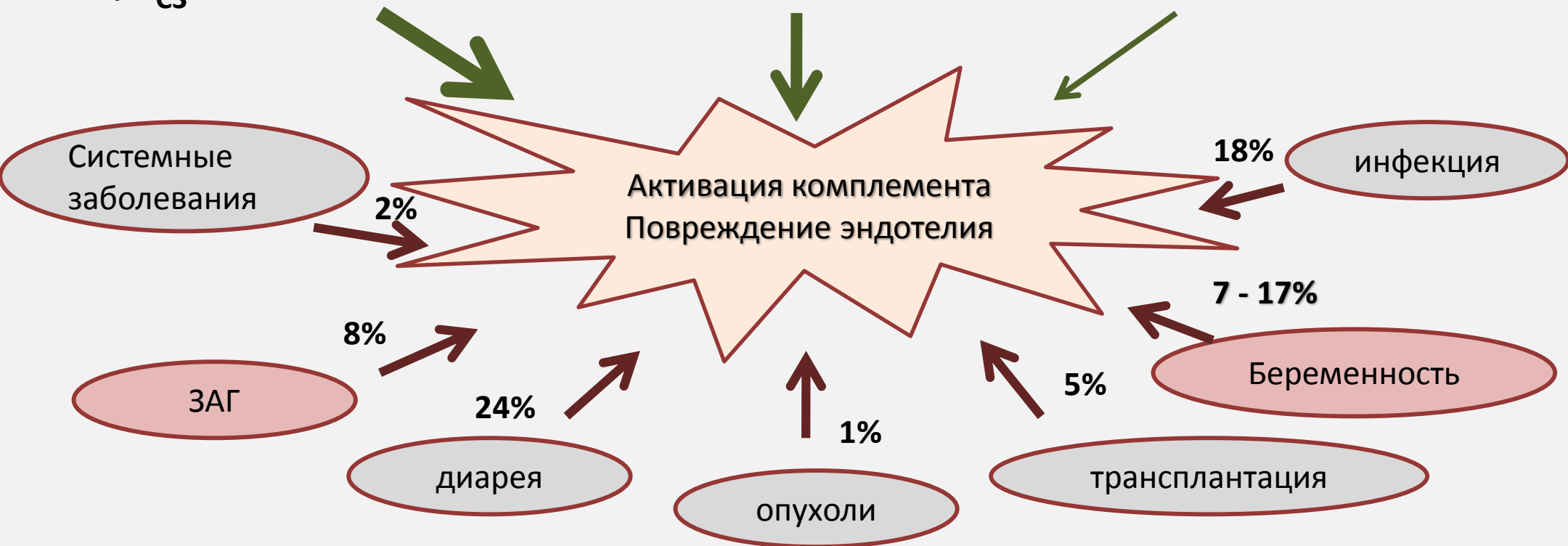
Взаимодействие мутаций в генах системы комплемента с факторами внешней среды при аГУС

мутации

- фактор Н (CFH)
- CFHR1
- фактор В (CFB)
- С3

- изолир. CFI
- комбинир. MCP
- положит. анти-CFH –антитела

- отр. анти-CFH –антитела
- изолир. MCP (CD46)



Комплемент-активирующие состояния

Генетический профиль у пациенток с акушерским аГУС (n=13)

Мутации, нарушающие функцию (патогенные)

Вероятно патогенные

Варианты генов системы комплемента

С неясным клиническим значением

У всех обследованных независимо от того, были ли идентифицированы мутации, ассоциированные с развитием аГУС или нет, обнаружены

Мутации с неясным клиническим значением:

CFH c.1419G>A

CFH c.184G>A

CFH c.1204C>T

1

CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, THBD c.1418C>T рег, CFHR5 c.1067G>A рег,

CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, ADAMTS13 c.2699C>T рег

CFH c.1419G>A рег

CFH c.2016A>G гомо, ADAMTS13 c.1342C>G рег

CFH c.1419G>A рег, CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, CFH c.184G>A рег, ADAMTS13 c.1342C>G рег, THBD c.1418C>T рег,

ADAMTS13 c.19C>T рег, ADAMTS13 c.1342C>G гомо, ADAMTS13 c.1852C>G рег

CFH c.1419G>A рег, ADAMTS13 c.1342C>G рег

CFH c.1419G>A рег, CFH c.2016A>G рег, ADAMTS13 c.19C>T рег

CFH c.184G>A рег, CFH c.1419G>A рег, ADAMTS13 c.1342C>G рег, THBD c.1418C>T рег

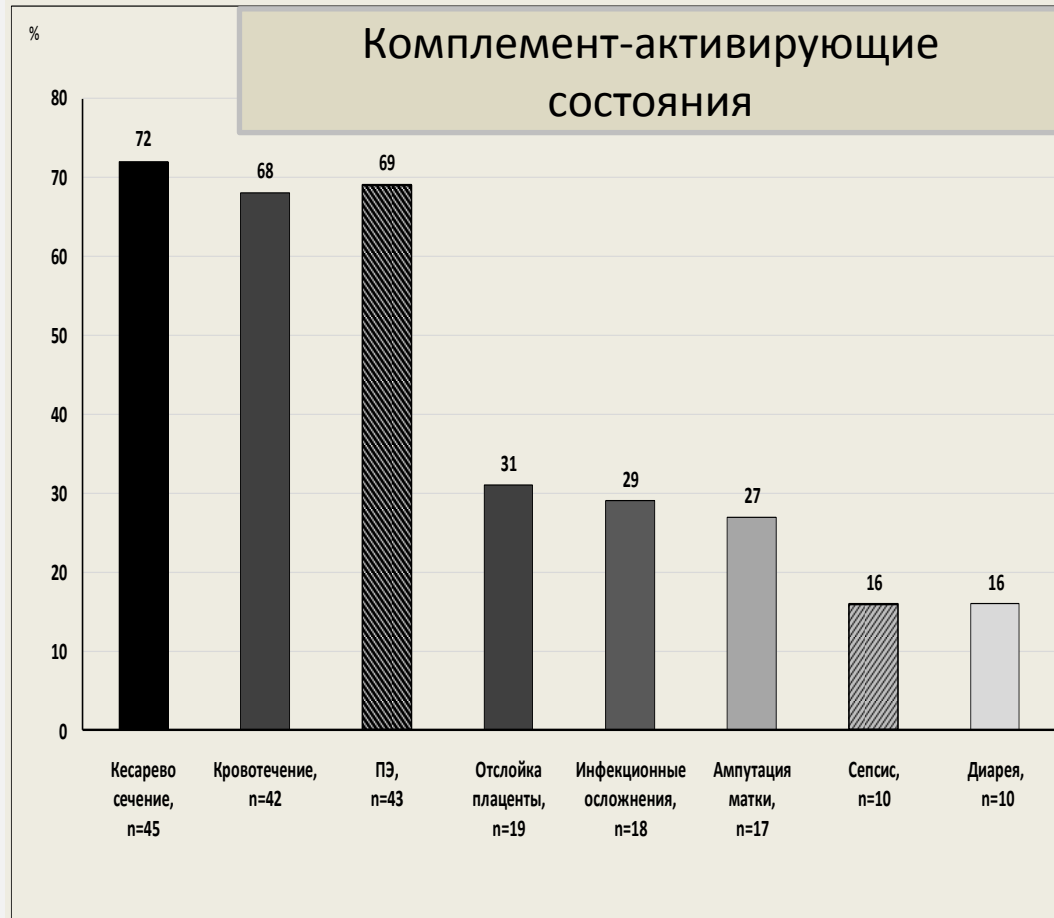
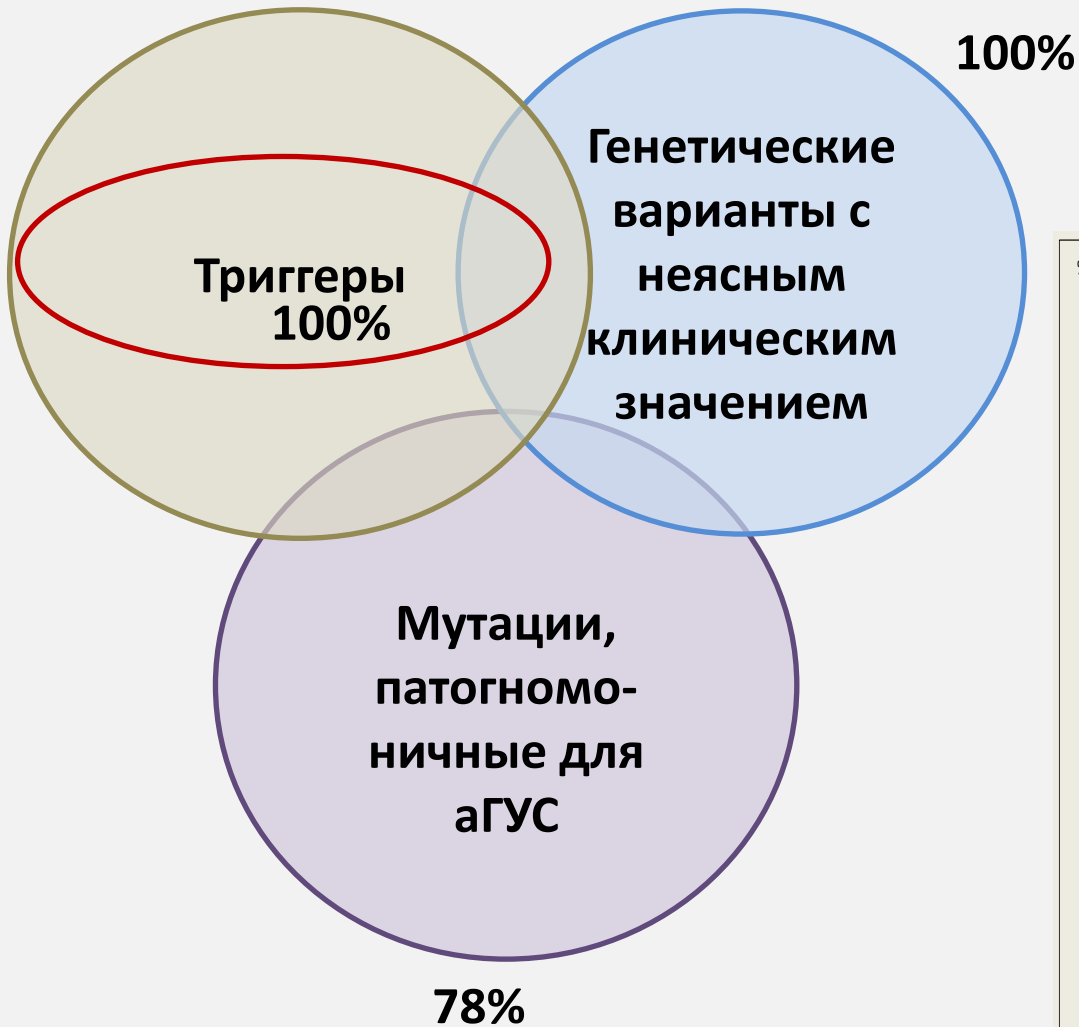
CFH c.1204C>T, THBD c.1418C>T рег

CFH c.184G>A рег, CFH c.1204C>T, CFH c.1419G>A рег, CFHR5 c485_486dupAA

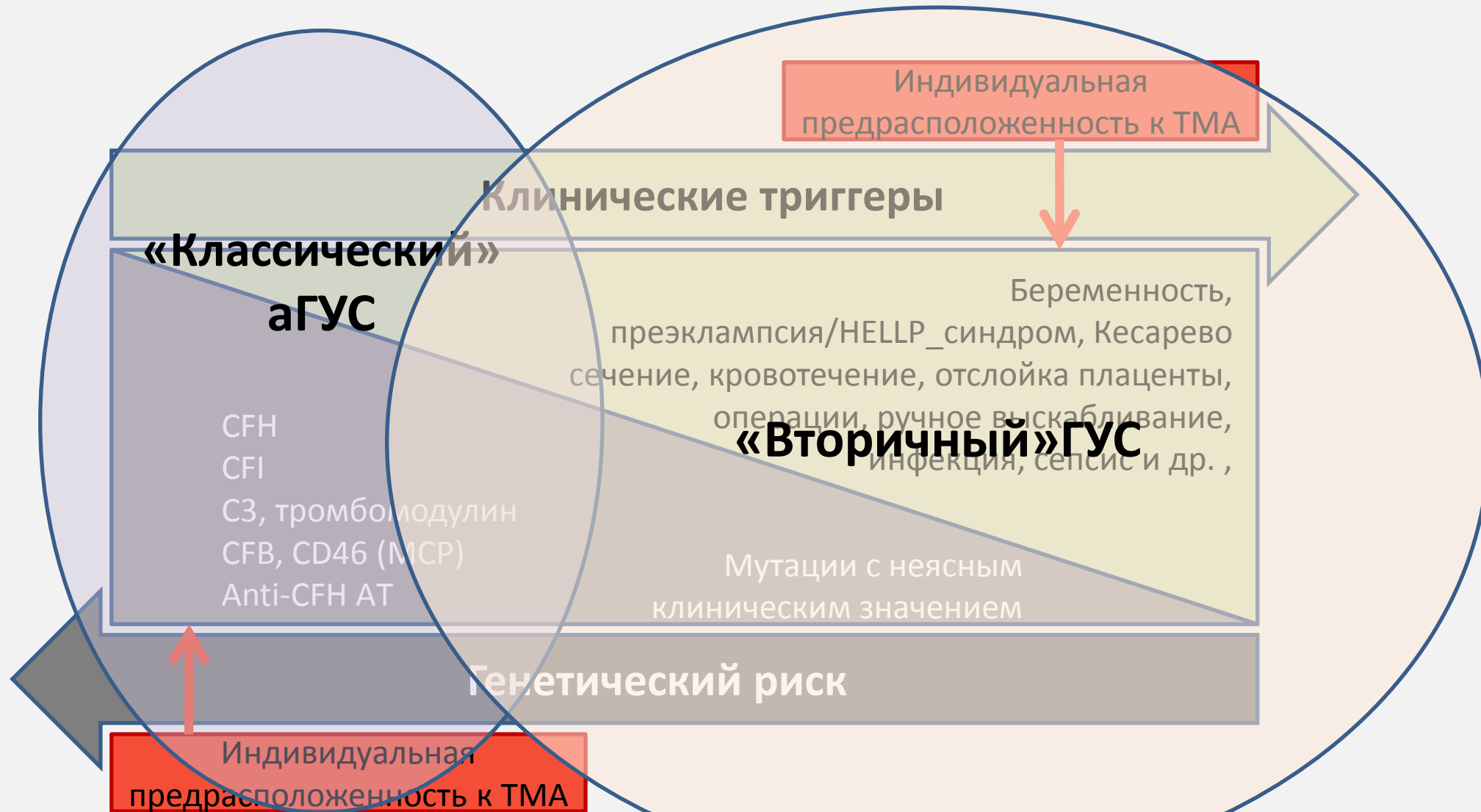
ADAMTS13 c.2699C>T, ADAMTS13 c.1342C>G рег, ADAMTS13 c.19C>T рег, ADAMTS13 c.1852C>G рег

CFH c.1204C>T, CFH c.2808G>T рег, THBD c.1418C>T рег, ADAMTS13 c.2699C>T рег

Факторы, способствующие развитию аГУС



Комплемент-активирующие состояния и генетический риск в развитии акушерского ГУС



Особенности развития, течения аГУС и вторичного ГУС

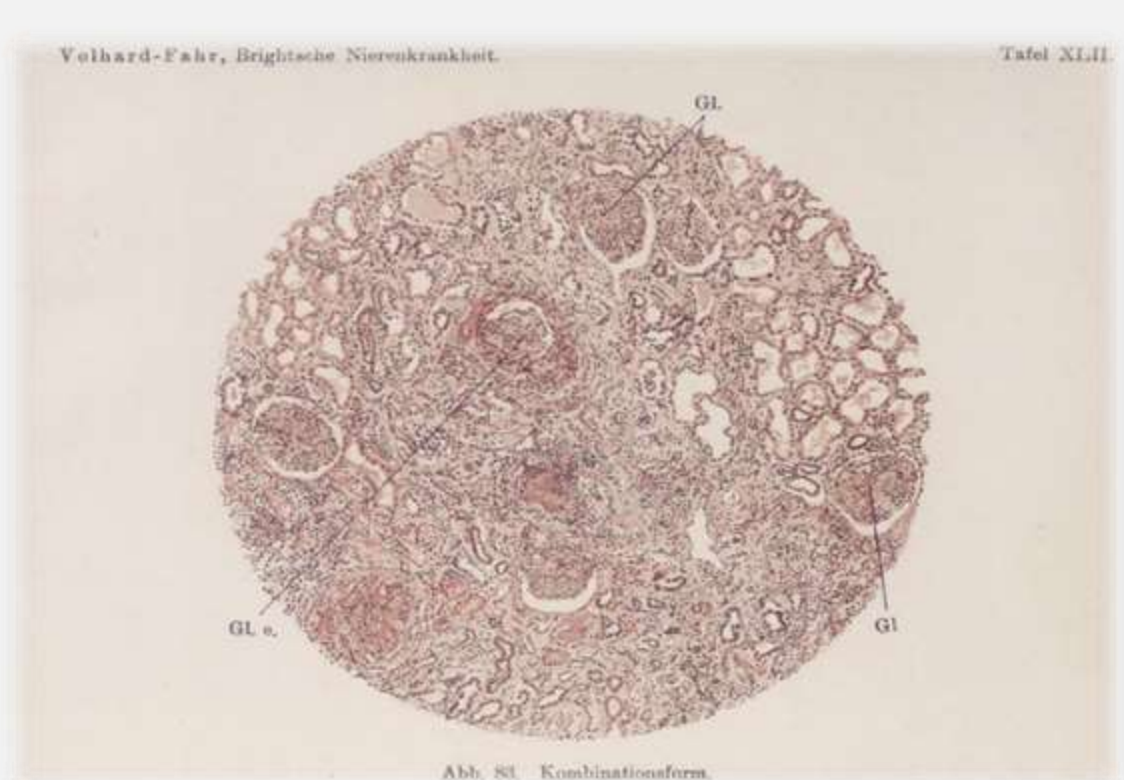
	«Классический» аГУС	«Вторичный» ГУС
Мутации генов системы комплемента	Да	Нет, только мутации с неясным клиническим значением (не отличаются по частоте встречаемости от здоровых)
КАС	+	++++
Течение	Тяжелое, нередко ПОН	Тяжелое, нередко ПОН
Эффект от комплемент-блокирующей терапии	Да	Да
Рецидивирование	Да	Нет



Франц Фольгард
(1872—1950),
клиницист



Теодор Фар
(1877-1945),
патолог



В 1914 г. Ф. Фольгард и Т. Фар впервые описали клинико-морфологическую картину нефропатии, развивающейся при злокачественной артериальной гипертензии (ЗАГ). Преимущественное поражение стенки сосудов МЦР почек при отсутствии признаков воспалительного поражения клубочков привело ученых к предположению об особом варианте нефропатии. Они отнесли нефропатию, ассоциированную с ЗАГ, к особой группе почечных болезней, назвав их «артериосклеротическими». Впоследствии появился патологоанатомический термин «артериолонекротический (злокачественный) нефросклероз Фара»

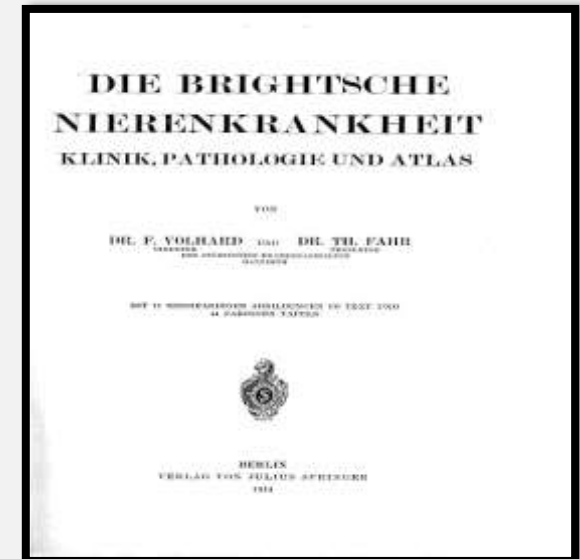
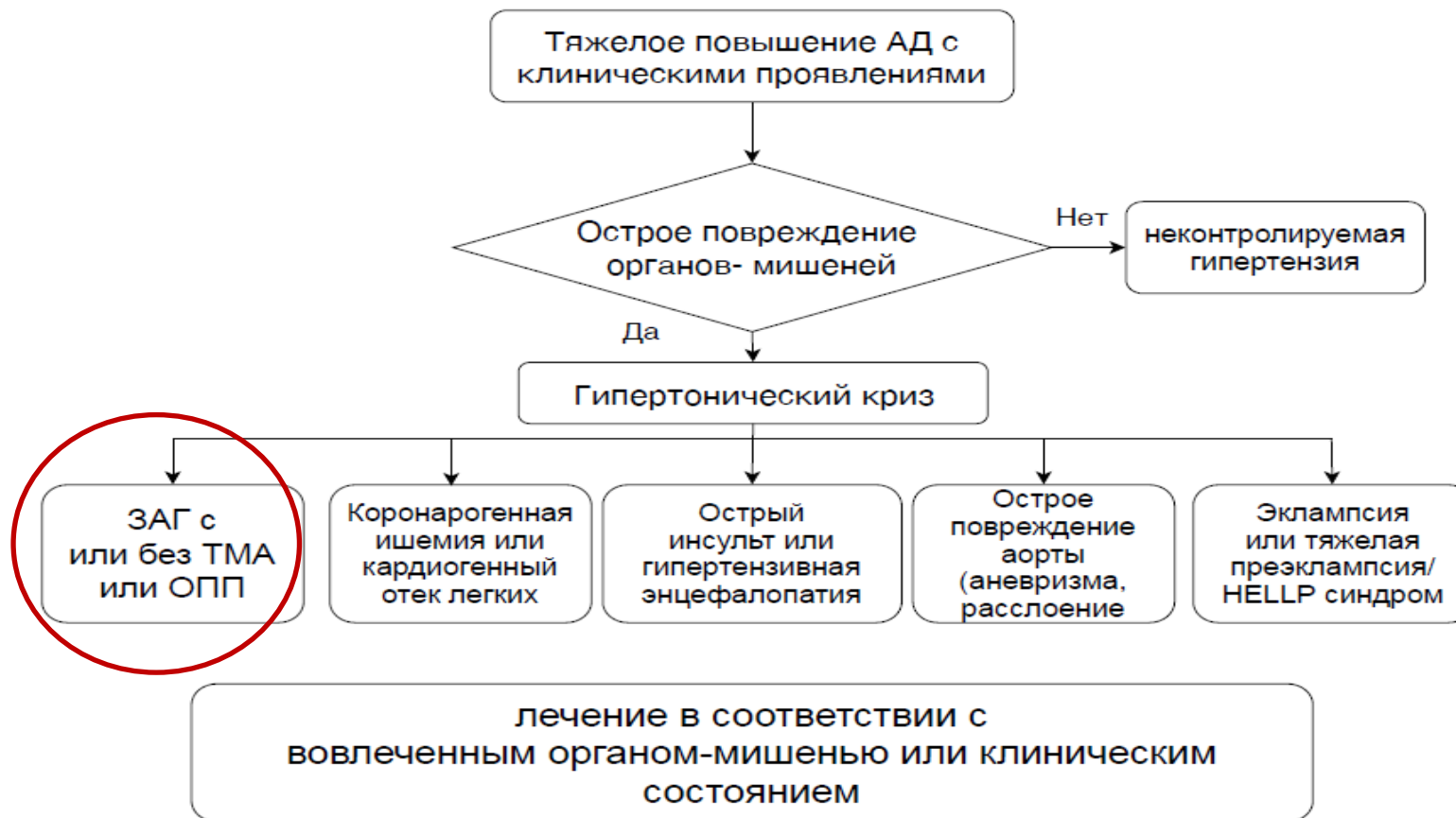
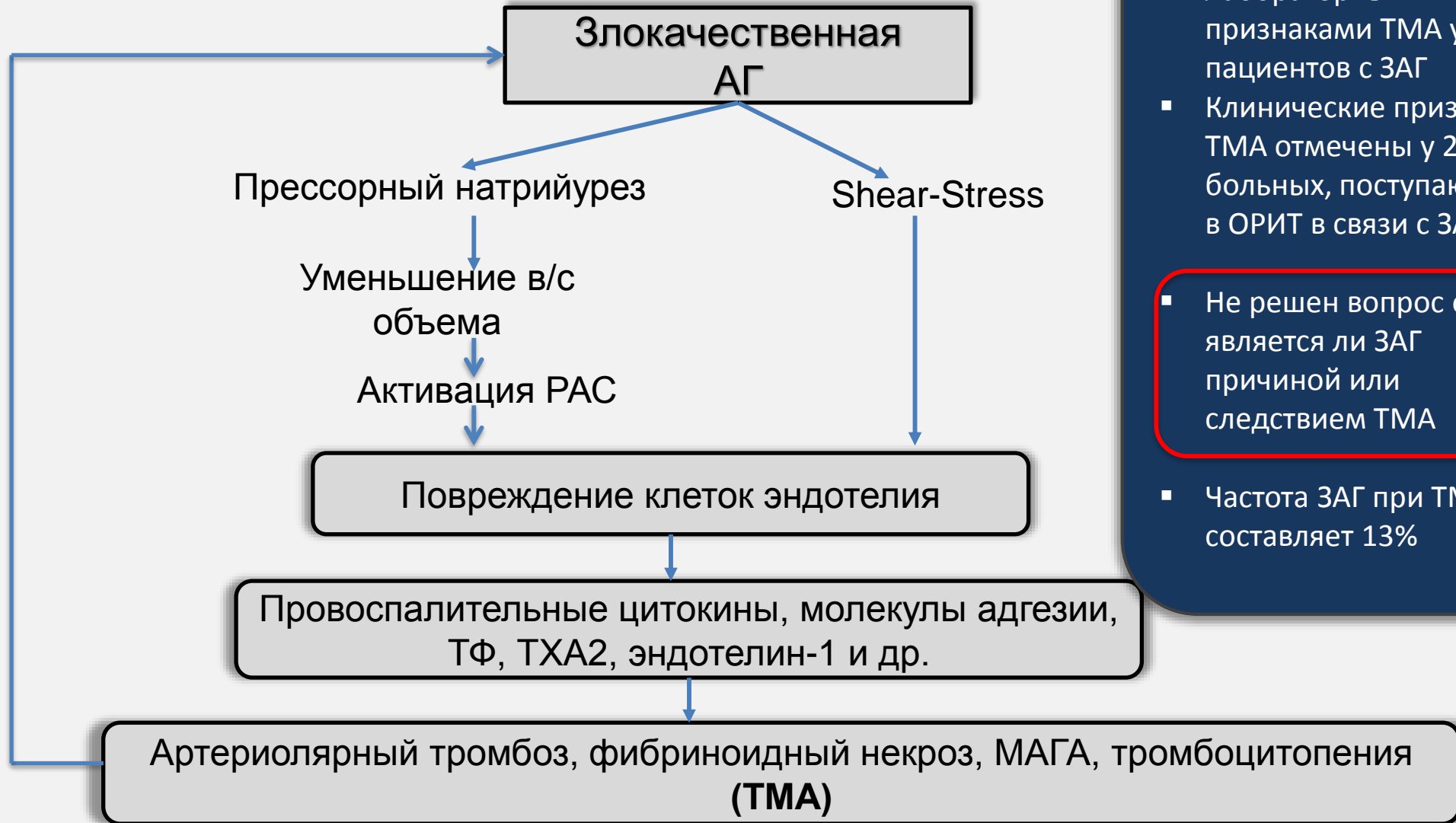


Диаграмма стратификации неотложных состояний, связанных с АГ, в зависимости от клинических проявлений или поражения органа-мишени



Патогенез ТМА при ЗАГ



- Отмечается диссонанс между гистологическими и лабораторными признаками ТМА у пациентов с ЗАГ
- Клинические признаки ТМА отмечены у 27% больных, поступающих в ОРИТ в связи с ЗАГ
- Не решен вопрос о том, является ли ЗАГ причиной или следствием ТМА
- Частота ЗАГ при ТМА составляет 13%

Можно ли дифференцировать ТМА, ассоциированную с ЗАГ, от ЗАГ при атипичном ГУС

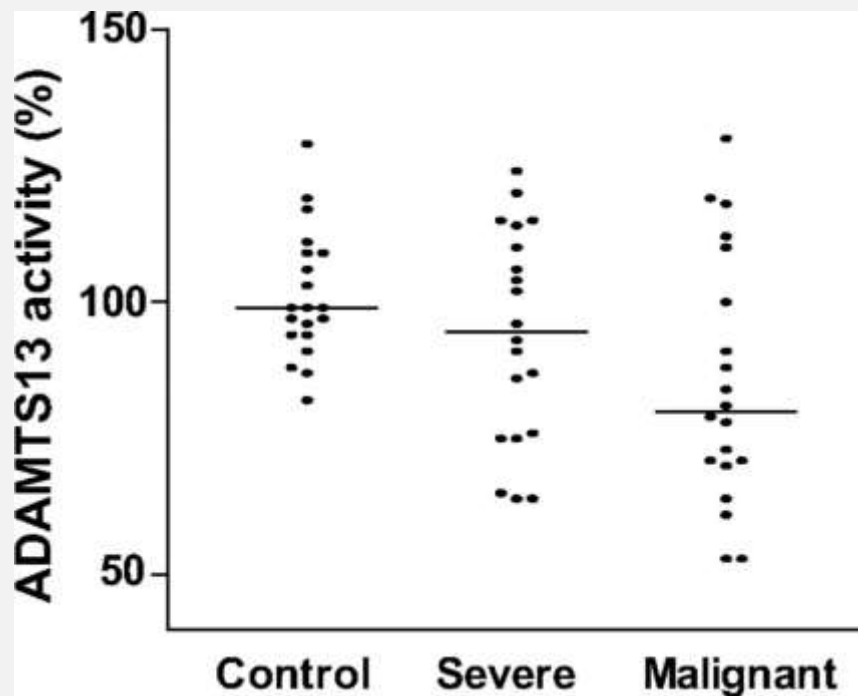
ТМА, ассоциированная с ЗАГ

- Значения ДАД ≥ 130 мм рт.ст.
- Артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе
- Незначительная тромбоцитопения или нормальное число тромбоцитов
- Отсутствие признаков микроангиопатического гемолиза
- Возможно снижение активности ADAMTS 13
- При наличии гематологических признаков ТМА показатели красной крови и тромбоцитов нормализуются, если удается достичь контроля над АД
- Улучшение функции почек при достижении нормотензии

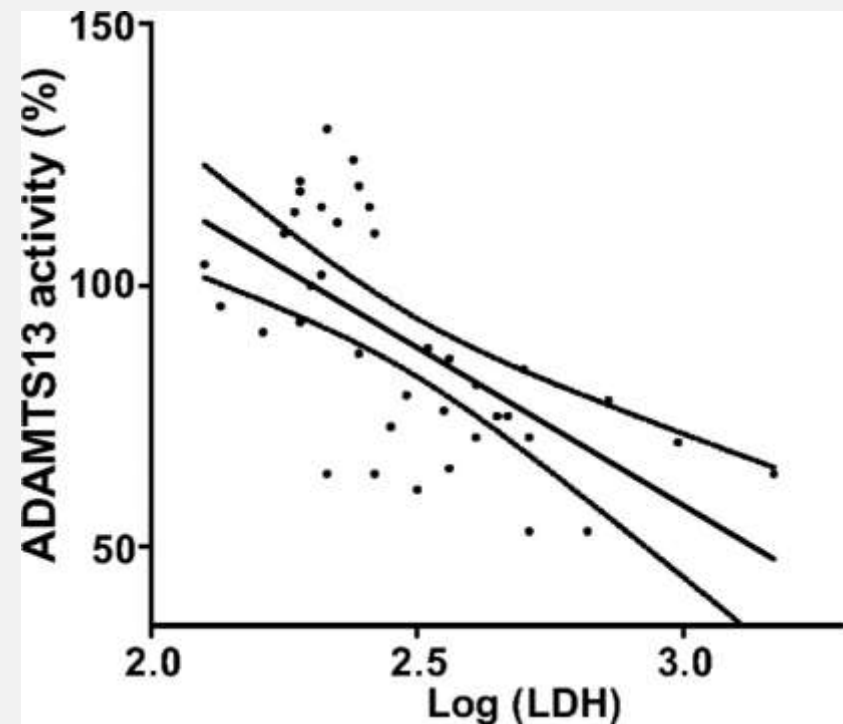
ЗАГ при атипичном ГУС (комплемент-опосредованной ТМА)

- Значения ДАД ≥ 130 мм рт.ст.
- Анамнез АГ может отсутствовать. Возможны эпизоды ТМА без АГ в анамнезе
- Развернутая картина ТМА (МАГА, тромбоцитопения)
- АГ может не сопровождаться изменениями на глазном дне
- Возможно снижение активности ADAMTS 13
- Тромбоцитопения и МАГА персистируют, несмотря на жесткий контроль АД
- Нормализация АД не приводит к улучшению функции почек

Активность ADAMTS13 в плазме крови у пациентов с тяжелой и злокачественной АГ

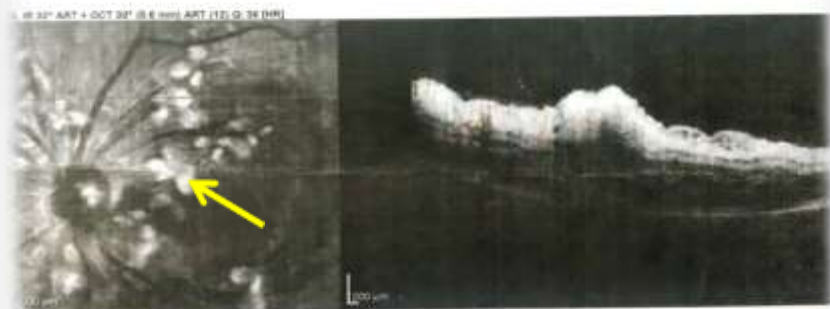


Связь между активностью ADAMTS13 и log (ЛДГ): $r=-0,65$; $p<0,001$



Пациентка 31 г.

- В акушерском анамнезе 2 благополучные беременности.
- С 28 лет при единичных измерениях АД до 160/120 мм. рт. ст.
- С 2017 г. снижение зрения, никтурия. Обратилась к офтальмологу
- АД 200/120 мм. рт. ст.

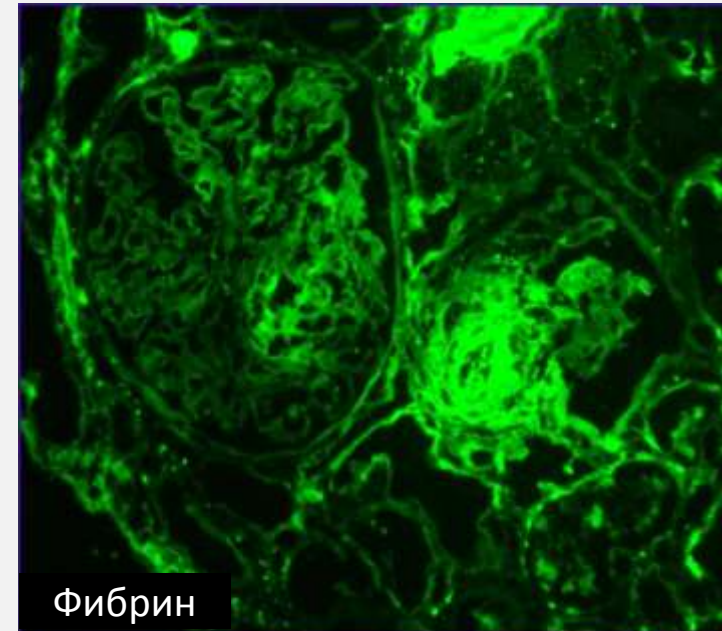
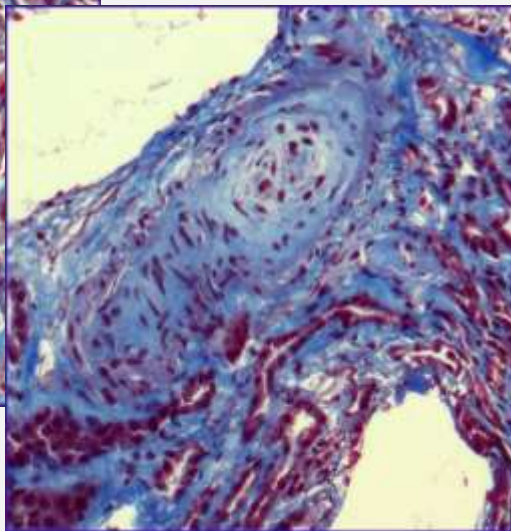
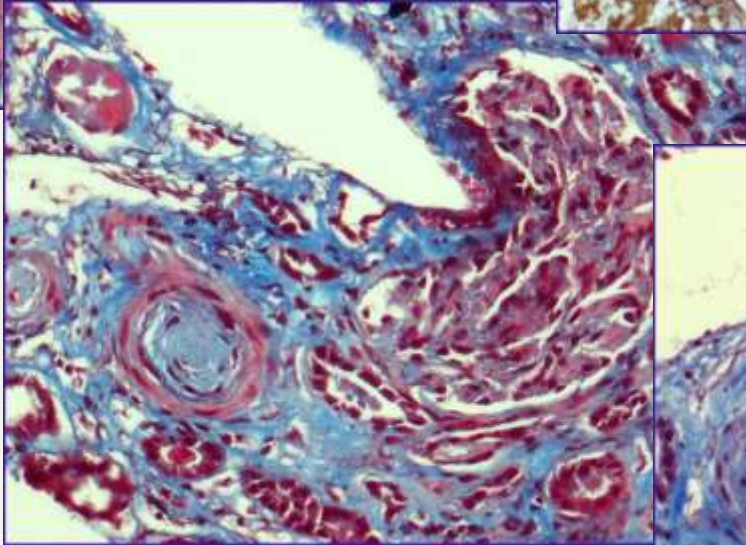
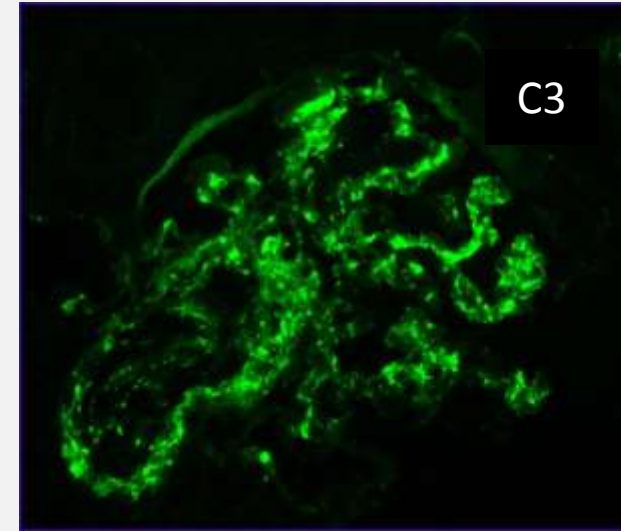
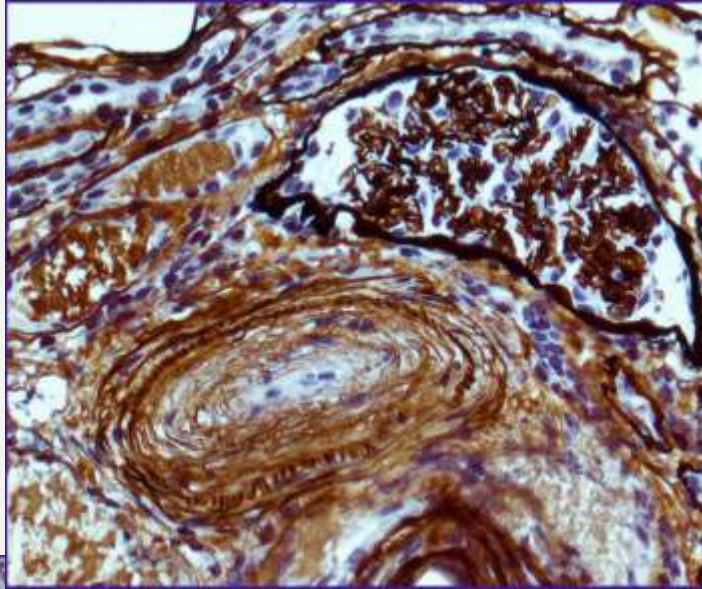
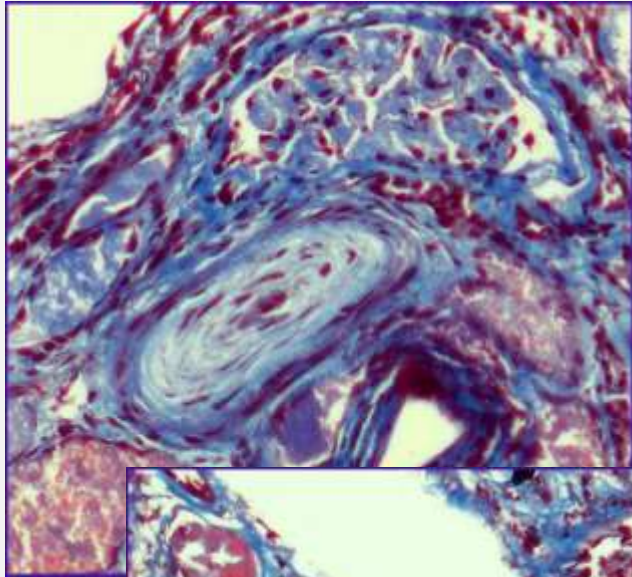


В носовой половине МЗ в перипапиллярной зоне имеются гипофлуоресцентные очаги, соответствующие ватообразным экссудатам (локальная ишемия), интравитреальные геморрагии. Единичные микроаневризмы, экстравазальное просвечивание красителя к концу исследования.

- Hb 72 г/л, тромбоциты – 75 - 171 тыс/мкл.
- ПУ – 0,7 г/л; осадок пустой
- sCr – 964 мкмоль/л, мочевины – 34 ммоль/л; калий 5,2 ммоль/л. ПТГ – 119 пг/мл. P – 2,2 ммоль/л
- ANCA(-), AGBM(-), ANF(-)

ДИАГНОЗ: «ОПП на ХБП?»

Гистологическая картина нефробиоптата



Заключение по биопсии и результат генетического исследования

Гистологическая картина хронической и острой тромботической микроангиопатии (ТМА): тяжелый артериоло-артериосклероз с тотальной и субтотальной обтурацией просвета сосудов всех калибров; диффузный острый и организующийся тромбоз артерий и артериол; фокальный острый тромбоз гломерулярных капилляров, эндотелиоз; выраженный тубуло-интерстициальный фиброз (без дальнейшего уточнения); тотальный острый канальцевый некроз по ишемическому типу.

Комментарий:

- Учитывая анамнез, необходимо серологическое и молекулярно-генетическое исследования для уточнения варианта ТМА.

Заключение

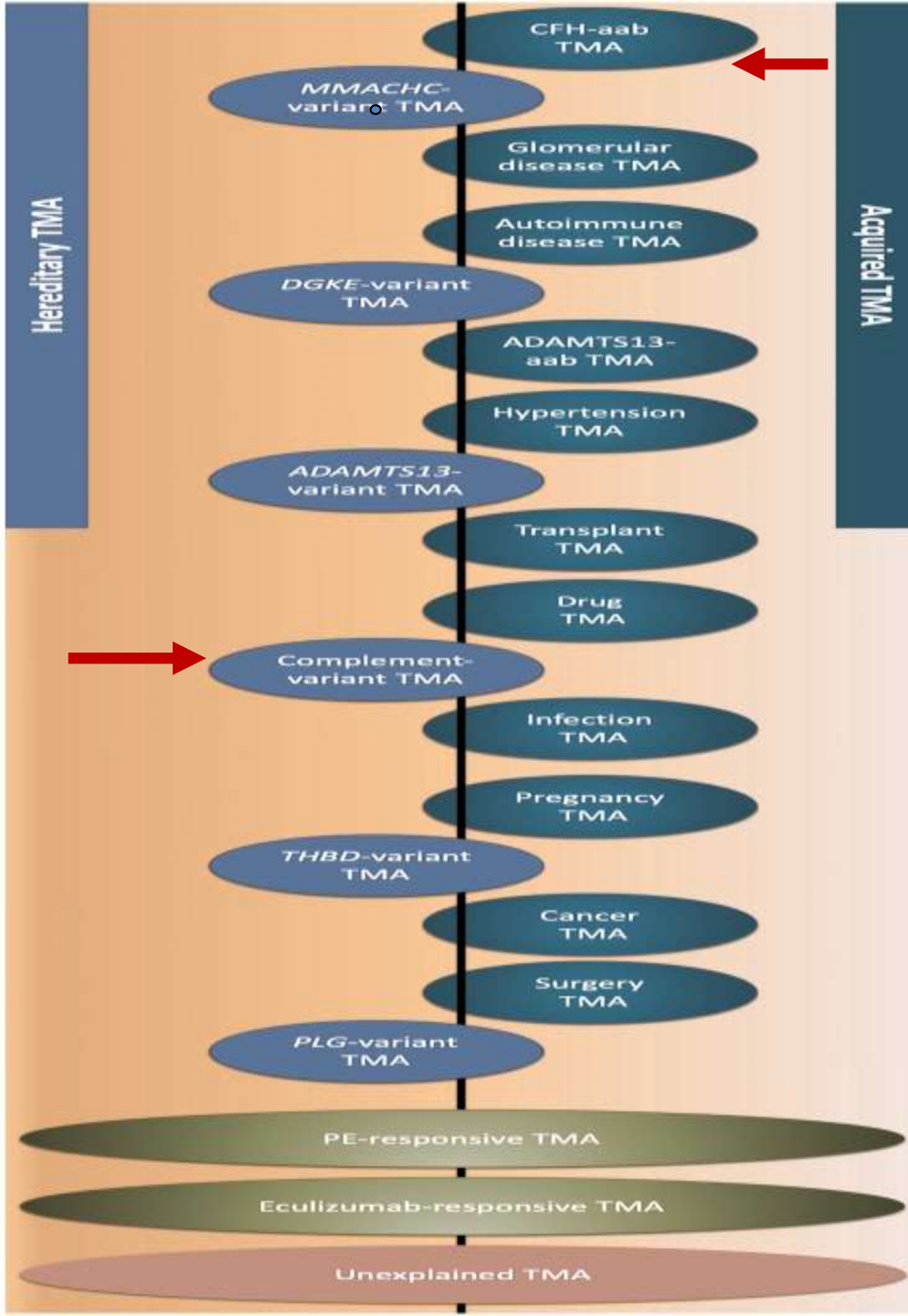
В результате секвенирования экзона были исследованы гены, входящие в панель «Атипичный гемолитико-уремический синдром (ГУС) (Atypical hemolytic uremic syndrome)»: CD46, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, HF1, HUS, ARMD4, FHR3, HLF4, CFHL3, FHR1, HFL1, CFHL1, MCP, FI, ARMD13, BF, GBG, ARMD14, CFBD, NPHS7, ARMD9, THRM, THPH12, ADAMTS13, C3, SERPINE1, MTHFR, ITGA2, FGB, F13A1, F7, F5, F2, ITGB3 на наличие патогенных мутаций (согласно OMIM, SIFT и PolyPhen2).

В гене CFHR4 (COMPLEMENT FACTOR H-RELATED 4, OMIM *605337) хромосомы 1 выявлена мутация c.766G>A (p.Gly256Arg) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена в экзоне 5). Данная мутация определена по критериям ACMG как вероятно патогенная (Likely pathogenic), описана в базе данных мутаций dbSNP: rs183705632 как мутация с неизвестным клиническим значением. В популяции она встречается в среднем с частотой 0,32%.

В гене CFI хромосомы 4 выявлена мутация c.772G>A (p.Ala258Thr) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена в экзоне 5). Данная мутация определена по критериям ACMG как вероятно патогенная (Likely pathogenic), описана в базах данных мутаций dbSNP: rs199688124, Ensembl_ID_of_HGMD_record: CM1311010, CS961604 - как мутация с неизвестным клиническим значением. В общей популяции она встречается в среднем с частотой 0,01%. В гетерозиготном состоянии мутации в гене CFI могут приводить к HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME, ATYPICAL, SUSCEPTIBILITY TO, 3 (OMIM 612923).

Предлагаемые модифицированные классификации ТМА

Источник	Тип ТМА	Подкатегории	Классификация
Aiger C et al, 2019	Наследственная ТМА	Комплемент - ТМА	Классификация базируется генетической основе и на основе патофизиологических механизмов и триггерных факторов
		<i>ADAMTS13</i> - ТМА	
		<i>DGKE</i> - ТМА	
		<i>MMACHC</i> - ТМА	
	Приобретенная ТМА	хирургическая ТМА, ТМА при трансплантации	
		Лекарственная ТМА	
		Инфекционная ТМА	
		Акушерская ТМА	
		ТМА при раке	
		ТМА при гломерулярных и аутоиммунных болезнях	
CFH-AT ТМА, ADAMTS13-AT ТМА			
Berger B ., 2019	Комплемент-опосредованный ГУС	Первичная дисрегуляция	Классификация базируется на клинических проявлениях и типе дисрегуляции системы комплемента
		Вторичная дисрегуляция	
	аГУС, не ассоциированный с комплементом	DGKE, кобаламин С	



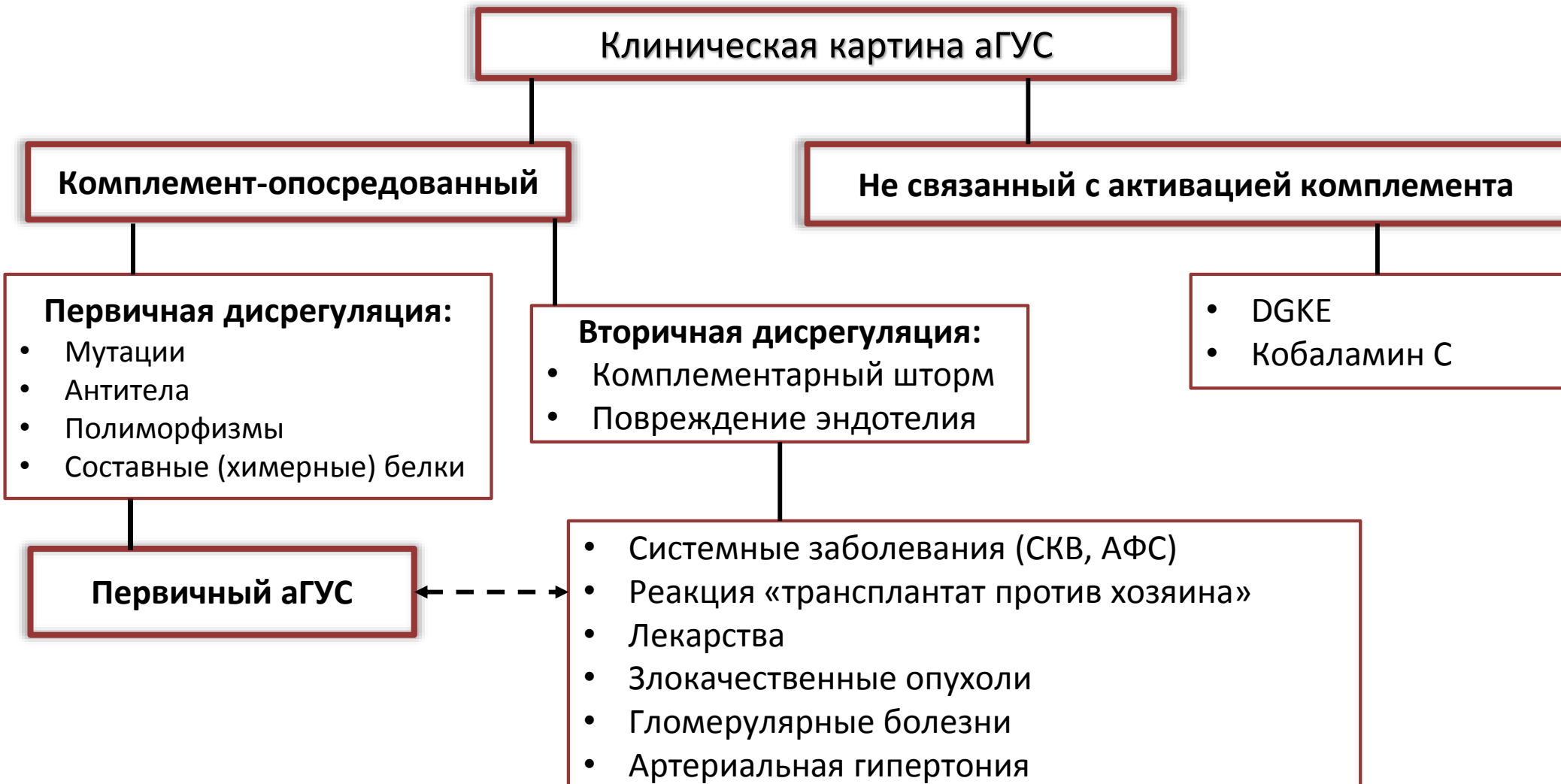
Предлагаемая новая этиологическая классификация синдрома ТМА

Предлагается :

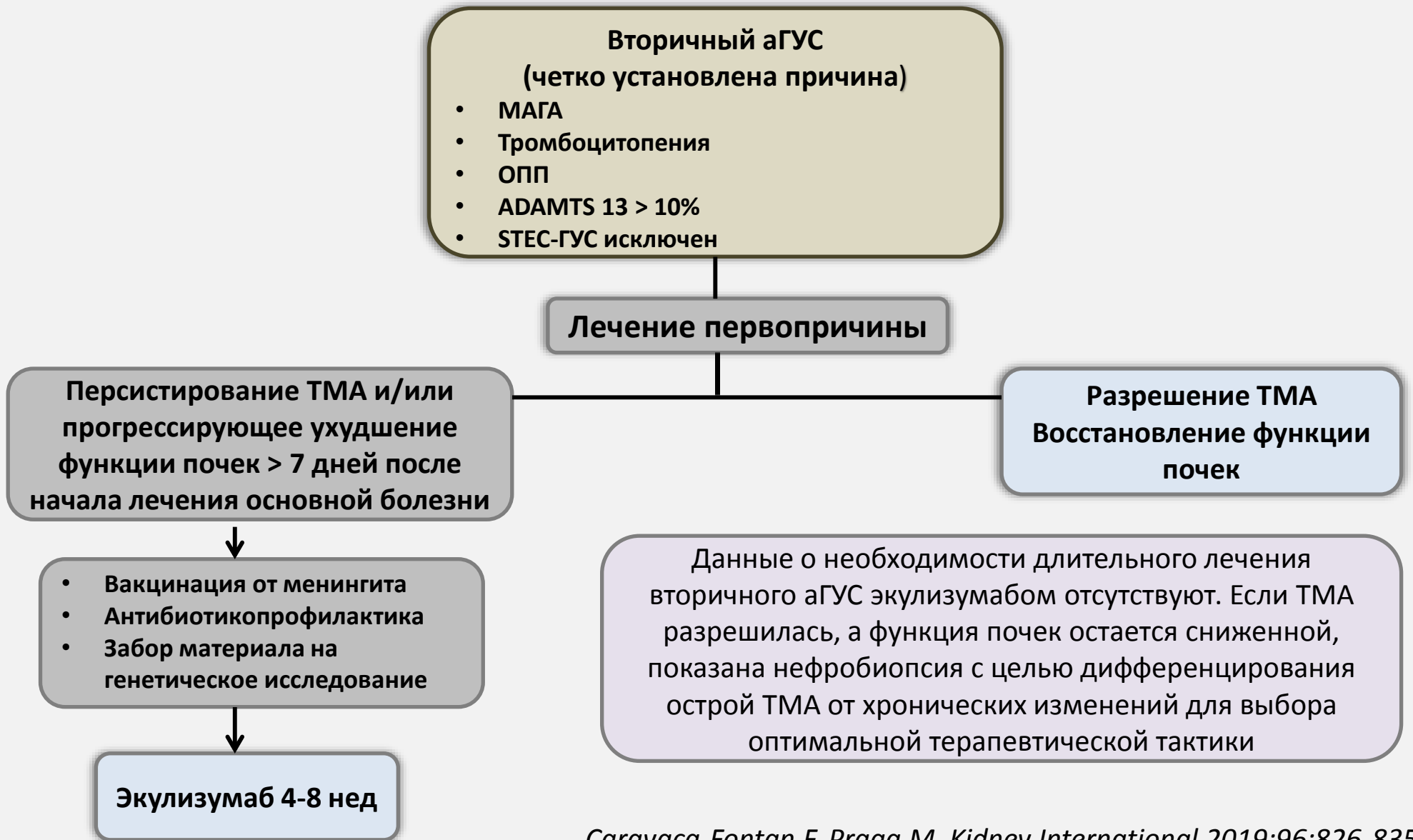
- выделять наследственную и приобретенную ТМА, которые могут иметь перекресты. Так, для развития наследственной ТМА могут потребоваться триггеры, а приобретенная ТМА может иметь генетическую основу
- классифицировать ТМА в зависимости от ответа на терапию

Aigner C et al. *Clinical Kidney Journal*, Volume 12, Issue 3, June 2019, P. 333–337,
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfz040>

Клинический подход к пациенту с фенотипической картиной аГУС после исключения STEC-ГУС и ТТП



Подход к лечению вторичного аГУС



Заключение

- Диагноз аГУС следует устанавливать после исключения STEC-ГУС и ТТП пациентам с имеющимися генетическими аномалиями системы комплемента. В этом случае комплемент-опосредованная ТМА рассматривается как первичная
- Дисрегуляция системы комплемента может быть обусловлена наличием комплемент-активирующих состояний («комплементарный шторм») или повреждения эндотелия у пациента, не имеющего генетической основы. В этих случаях комплемент-опосредованная ТМА рассматривается как вторичная (вторичный аГУС)
- Для лечения обоих видов аГУС показано применение комплемент-блокирующей терапии, однако при первичном аГУС это единственная патогенетическая терапия, а при вторичном ее необходимо сочетать с терапией заболевания, вызвавшего развитие ТМА

Спасибо за внимание!