

**XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО**  
**5-6 ноября 2020 г.**

# Атипичный гемолитико-уремический синдром как междисциплинарная проблема

проф. Есяян А.М.  
зав.кафедрой нефрологии и диализа  
ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова



# Эндотелий

- Эндотелий - однослойный пласт плоских клеток мезенхимального происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность всех кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей
- Единственный вид клеток организма, контактирующих непосредственно с кровью
- Суммарная масса эндотелиоцитов у взрослого человека 1,5–1,8 кг
- Общая площадь эндотелия - 300 -1000 м<sup>2</sup>



# Эндотелий

- Основной фактор контроля:

- вязкости крови
- агрегации тромбоцитов
- сосудистого тонуса

- Главный фактор:

- регуляции иммунной системы
- воспаления
- ангиогенеза

- Эндокринный орган

## Различные функции эндотелиальных клеток

Доклад Есаяна А.М.



Доклад Есаяна А.М.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

# Тромботические микроангиопатии (ТМА)

- ТМА – тяжелое повреждение эндотелия
- Разная симптоматика
- Наиболее характерно острое повреждение почек (ОПП) из-за склонности клубочков к повреждению и окклюзии эндотелия

# Тромботические микроангиопатии (ТМА)

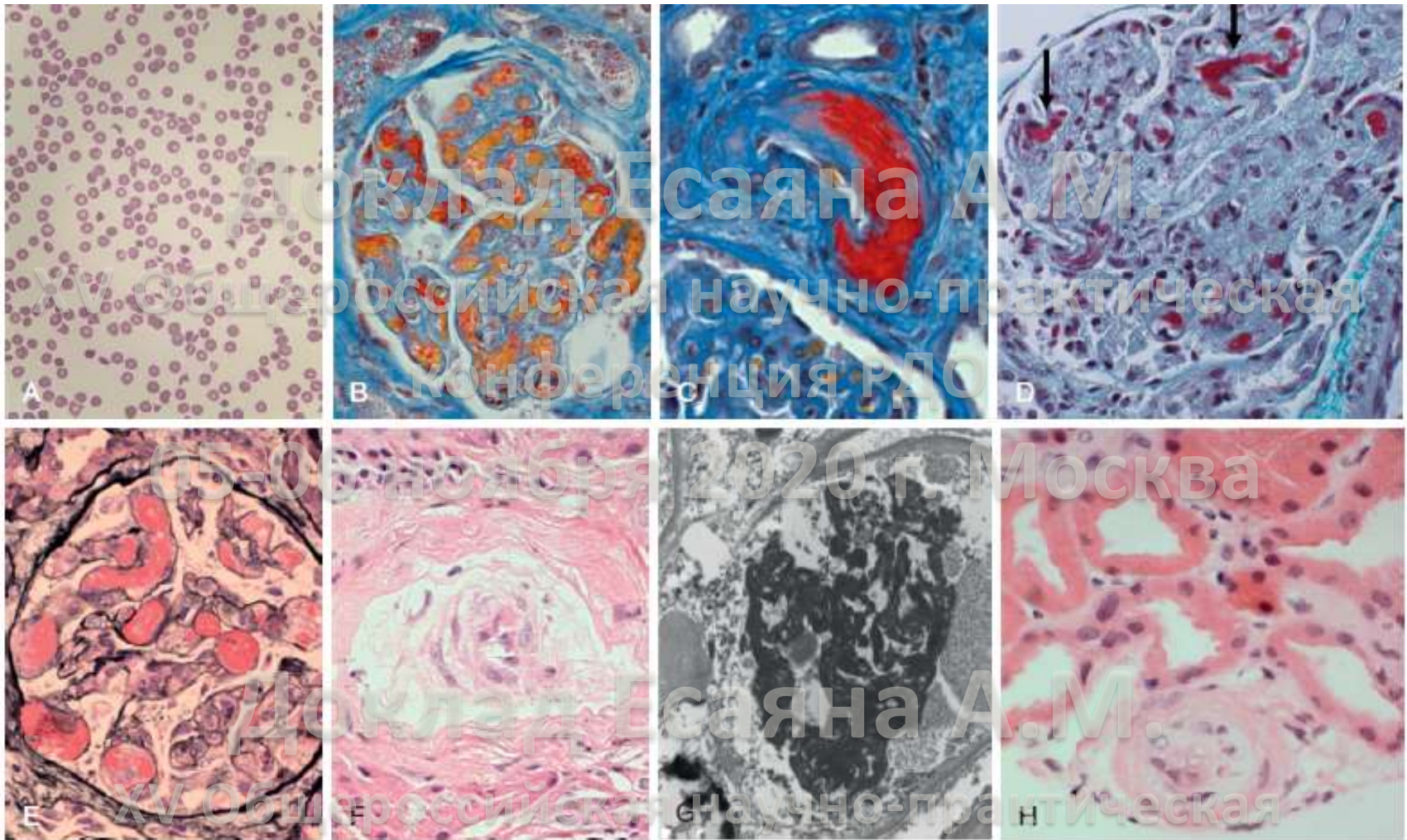
Клинико-морфологический синдром, характеризующий поражением сосудов микроциркуляторного русла

## Морфологические проявления ТМА

- Отек эндотелиальных клеток с отслойкой от базальной мембраны;
- Расширение субэндотелиального пространства с отложением в нем детрита клеток и фибриногена;
- Утолщение стенок артериол/капилляров;
- Тромбоз сосудов микроциркуляторного русла;

## Клинико-лабораторные проявления ТМА

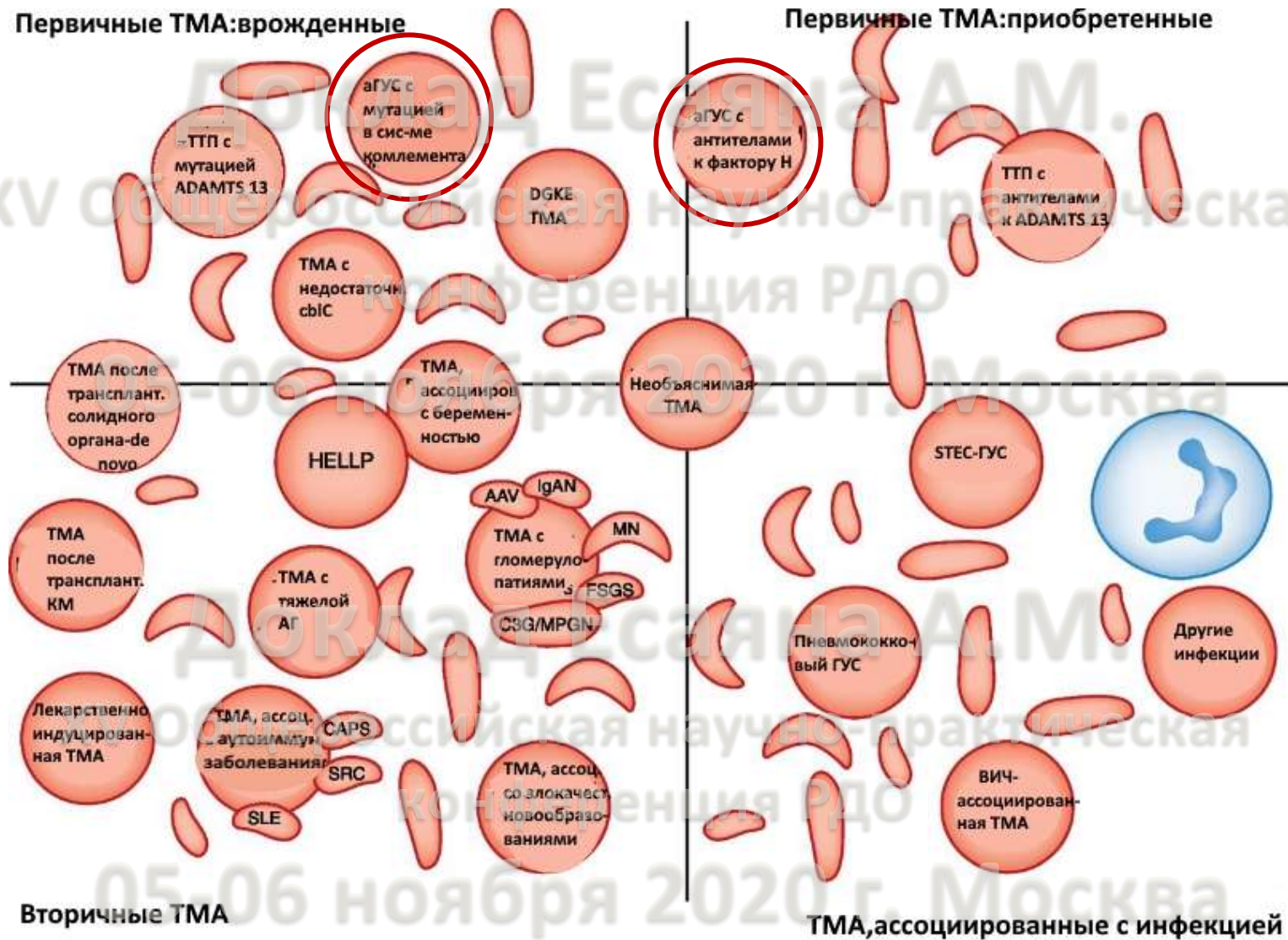
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА),
- Тромбоцитопения
- Ишемическое поражение различных органов, в первую очередь, почек и ЦНС.
- Возможна лихорадка разной степени выраженности



### Патоморфологические проявления ТМА.

А) шизоциты в мазке крови; В) фибриновые тромбы (красным) и эритроциты (желтым) в просвете капилляров клубочков; С) фибриноидный некроз стенок артериол; D) тромбы в просвете капилляров (стрелка); Е) паралич клубочка с обилием эритроцитов; F) утолщение и облитерация просвета артериолы; G) фибрин в просвете капилляра клубочка (черный); H) мукоидное утолщение и облитерация артерии малого калибра

# Классификация ТМА: врожденные или приобретенные первичные; вторичные; или ассоциированные с инфекциями





# Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)

- ГУС, не опосредованный шига-токсином; диарея(-) ГУС
- >50% аГУС – комплемент-опосредованный ГУС (KI 2017;91:539)
- Другие формы – ТМА, опосредованные коагулопатией, напр., мутацией гена *DGKE* (*diacylglycerol kinase epsilon*)

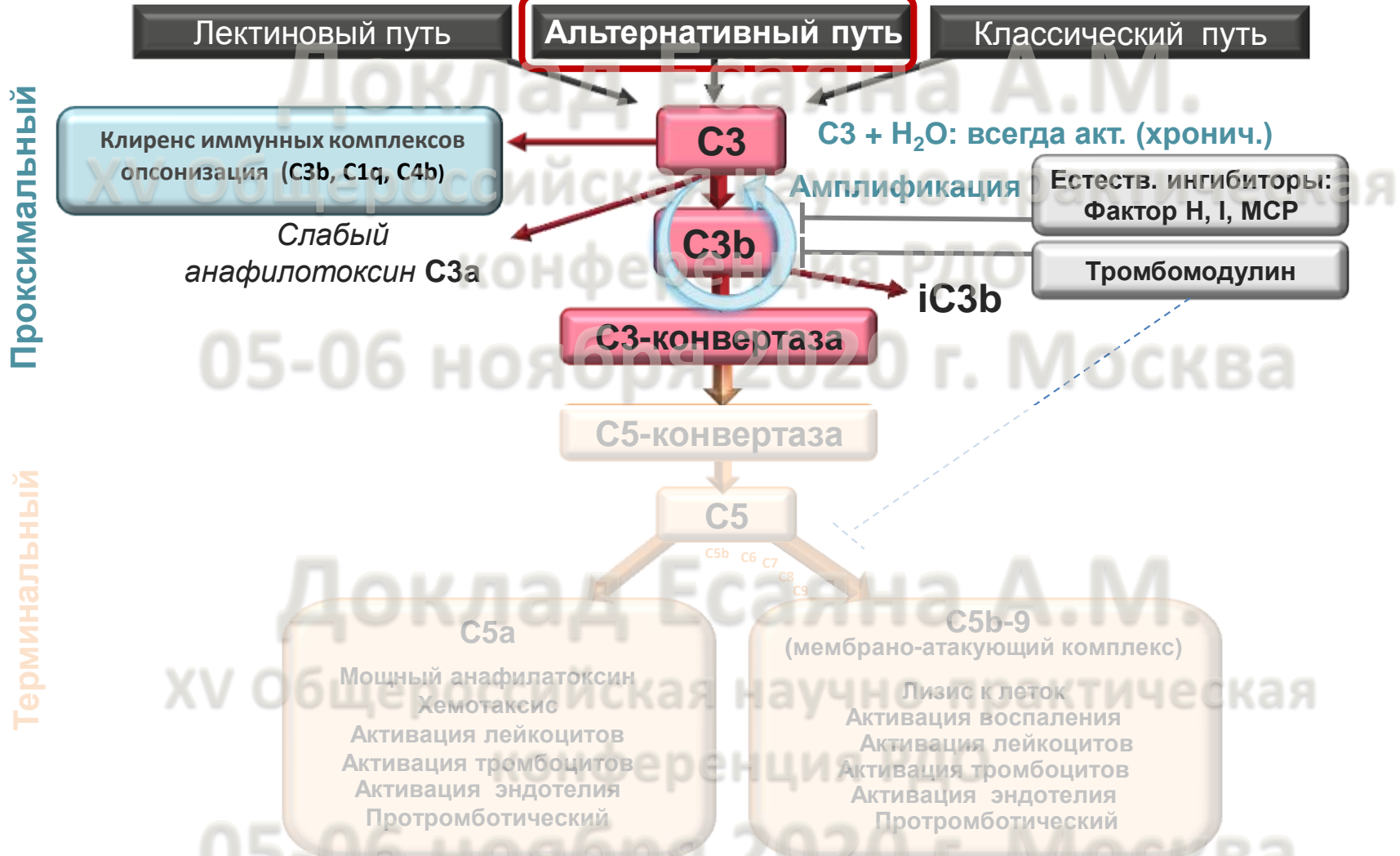
## Патогенез

- Система комплемента – часть врожденной иммунной защиты организма от инфекций; поддерживает внутренний воспалительный гомеостаз
- Каждый из 3-х путей активации системы комплемента (классический, альтернативный, лектиновый) строго контролируются регуляторными протеинами
- При комплемент-опосредованном ГУС нарушен баланс альтернативного пути → **патологическая гиперактивация и, в конечном итоге, повреждение и деструкция тканей**

# Патогенез аГУС

## Каскад активации системы комплемента

Для контроля системы комплемента требуются естественные ингибиторы



Проксимальный

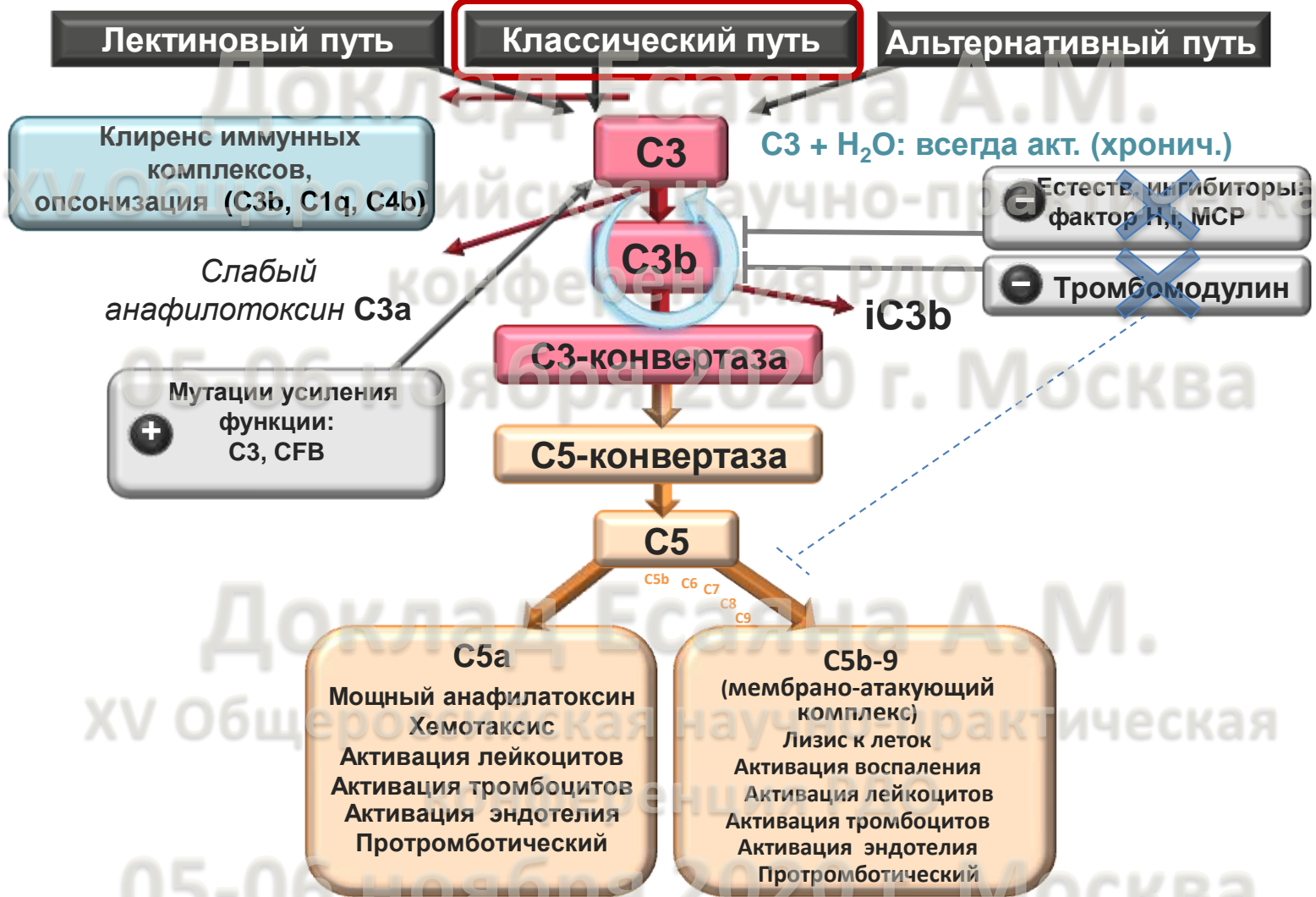
Терминальный

1. Zipfel PF et al. *Vaccine* 2008;26(Suppl 8):I67-I74. 2. Figueroa JE, Densen P. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:359-395. 3. Walport MJ. *N Engl J Med.* 2001;344:1058-1066. 4. Rother RP et al. *Nat Biotechnol.* 2007;25:1256-1264. 5. Meyers G et al. *Blood.* 2007;110:abs 3683. 6. Hill A et al. *Br J Haematol.* 2010;149:414-425. 7. Hillmen P et al. *Am J Hematol.* 2010;85:553-559. 8. Parker C et al. *Blood.* 2005;106:3699-3709. 9. Hillmen P et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-1258. 10. Nishimura J et al. *Medicine.* (Baltimore) 2004;83:193-207. 11. Caprioli J et al. *Blood.* 2006;108:1267-1279. 12. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844-1859. 13. George JN. *Blood.* 2010;116:4060-4069. 14. Loirat C et al. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1957-1972. 15. Ståhl AL et al. *Blood.* 2008;111:5307-5315. 16. Hosler GA et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:834-839. 17. Ariceta G et al. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:687-696..

# При аГУС хроническая неконтролируемая активность комплемента ведет к разрушительным последствиям

Проксимальный

Терминальный

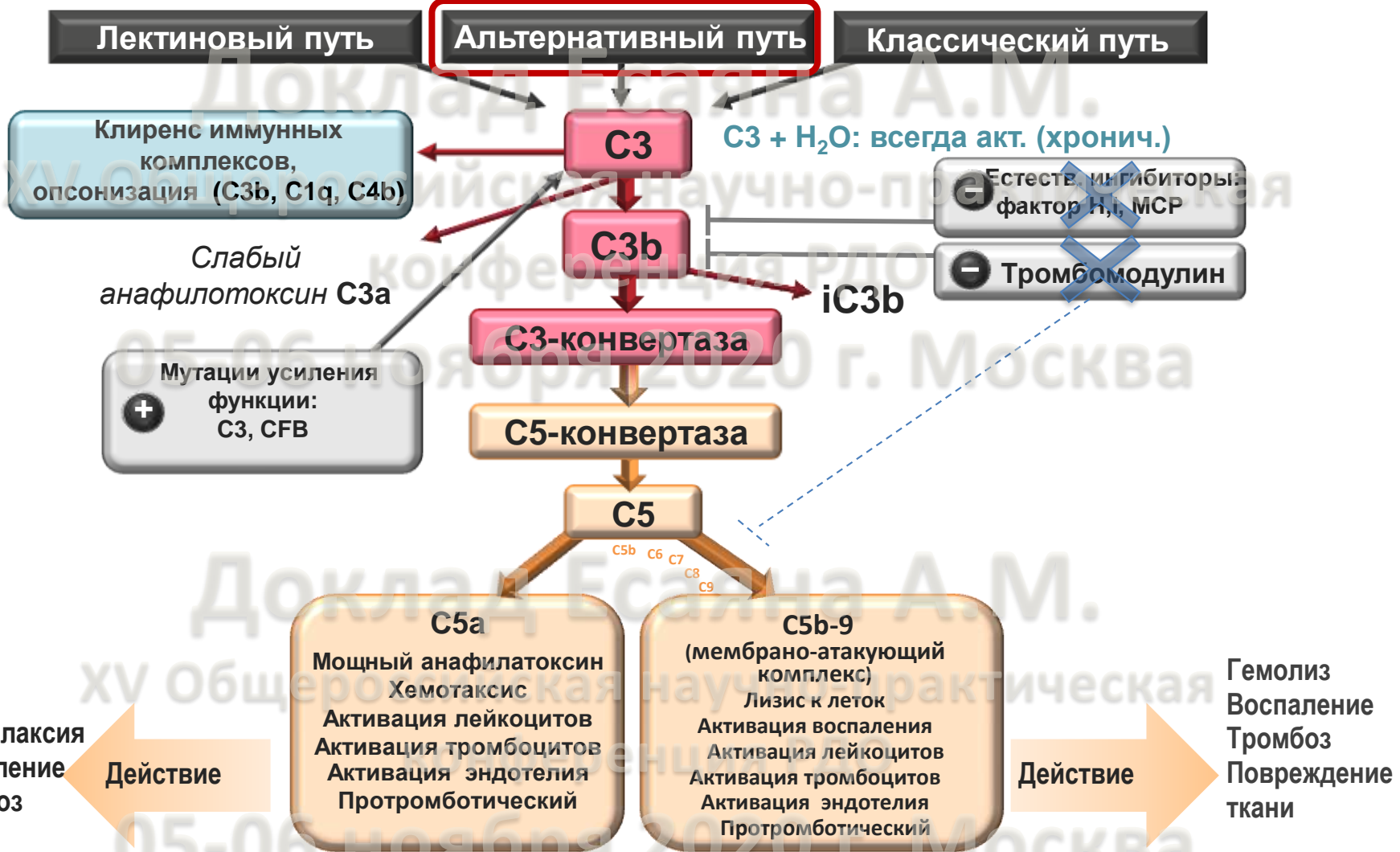


1. Zipfel PF et al. *Vaccine* 2008;26(Suppl 8):i67-i74. 2. Figueroa JE, Densen P. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:359-395. 3. Walport MJ. *N Engl J Med.* 2001;344:1058-1066. 4. Rother RP et al. *Nat Biotechnol.* 2007;25:1256-1264. 5. Meyers G et al. *Blood.* 2007;110:abs 3683. 6. Hill A et al. *Br J Haematol.* 2010;149:414-425. 7. Hillmen P et al. *Am J Hematol.* 2010;85:553-559. 8. Parker C et al. *Blood.* 2005;106:3699-3709. 9. Hillmen P et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-1258. 10. Nishimura J et al. *Medicine.* (Baltimore) 2004;83:193-207. 11. Caprioli J et al. *Blood.* 2006;108:1267-1279. 12. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844-1859. 13. George JN. *Blood.* 2010;116:4060-4069. 14. Loirat C et al. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1957-1972. 15. Ståhl AL et al. *Blood.* 2008;111:5307-5315. 16. Hosler GA et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:834-839. 17. Ariceta G et al. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:687-696.

При аГУС хроническая неконтролируемая активность комплемента ведет к разрушительным последствиям

Проксимальный

Терминальный



1. Zipfel PF et al. *Vaccine* 2008;26(Suppl 8):I67-I74. 2. Figueroa JE, Densen P. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:359-395. 3. Walport MJ. *N Engl J Med.* 2001;344:1058-1066. 4. Rother RP et al. *Nat Biotechnol.* 2007;25:1256-1264. 5. Meyers G et al. *Blood.* 2007;110:abs 3683. 6. Hill A et al. *Br J Haematol.* 2010;149:414-425. 7. Hillmen P et al. *Am J Hematol.* 2010;85:553-559. 8. Parker C et al. *Blood.* 2005;106:3699-3709. 9. Hillmen P et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-1258. 10. Nishimura J et al. *Medicine.* (Baltimore) 2004;83:193-207. 11. Caprioli J et al. *Blood.* 2006;108:1267-1279. 12. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844-1859. 13. George JN. *Blood.* 2010;116:4060-4069. 14. Loirat C et al. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1957-1972. 15. Ståhl AL et al. *Blood.* 2008;111:5307-5315. 16. Hosler GA et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:834-839. 17. Ariceta G et al. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:687-696.

# Атипичный ГУС

- 5-10% всех ГУС
- 50-60% имеют генетические нарушения
- Генетические мутации (аутосомно доминантные или рецессивные) или аутоантитела к регуляторным протеинам системы комплемента

# Атипичный ГУС

## Типы аГУС

- Врожденный:
  - Врожденная мутация генов комплементарных факторов
    - Комплементарные факторы:
      - H (CFH) – 25%
      - I (CFI) – 10%
      - B (CFB) - редко
      - C3 – 2-8%
      - тромбомодулин (THBD) - ?
      - CD46 (MCP) – 10 %
    - Многие пациенты имеют конкурирующие мутации
  - Приобретенный:
    - АТ к CFH (<10% аГУС), CFB

Часто требуется участие триггера, напр., инфекция, беременность

# Наиболее важные триггеры аГУС

Доклад Есаяна А.М.

- Инфекция
- Лекарства
- Вакцинация
- Аутоиммунные заболевания
- Беременность
- Онкология или химиотерапия
- Трансплантация

Доклад Есаяна А.М.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

# Вторичные ТМА

- Трансплантация (солидных органов, КМ)
- Инфекция
- -Беременность, эклампсия, пре-эклампсия, HELLP–синдром
- Лекарства
- Аутоиммунные заболевания (СКВ, системная склеродермия)
- Онкология и химиотерапия
- Злокачественная гипертензия
- Гломерулопатии

ОДНАКО

- Эти пациенты могут иметь также генетические варианты аГУС, а сопутствующие заболевания – триггеры



У 69% пациентов с аГУС первая клиническая манифестация возникла при одном из следующих состояний, усиливающих активацию комплемента (N=191\*)<sup>1</sup>

Доклад Есаяна А.М.

Менее частые состояния

У 31% пациентов аГУС триггеров не выявлено

Более частые состояния



- Злокачественная артериальная гипертензия 8%
- Трансплантация 5%
- Гломерулопатии 4%
- Системные заболевание\*\* 2%
- Злокачественное новообразование 1%

Диарея/гастроэнтерит 24%

Инфекция верхних дыхательных путей 18%

Беременность 7%

20% случаев аГУС возникло при одном из этих состояний, усиливающих активацию комплемента

49% случаев аГУС манифестировались одним из этих состояний, усиливающих активацию комплемента

\*Пациенты с несемейным аГУС

\*\*Например, системная красная волчанка и склеродермия

## Доклад Есаяна А.М.

- При комплемент-опосредованном аГУС экстраренальные проявления только у 10-20% пациентов
- Наиболее часто неврологическая симптоматика разной степени выраженности (от раздражительности/возбужденности до комы)

## Доклад Есаяна А.М.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

# Диагностика аГУС

Доклад Есаяна А.М.

Диагноз аГУС ставиться путем исключения других вариантов ТМА:

- (1) активность ADAMTS13  $>10\%$
- (2) отсутствие данных за STEC-ГУС
- (3) отсутствие сопутствующих заболеваний

Доклад Есаяна А.М.

XV Общероссийская научно-практическая  
конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

# Определение дисрегуляции комплемента

## *серологическая диагностика*

- ELISA, вестерн-блоттинг (C3, C4, анти-CFH AT, CFH, CFI, CFB)
- Проточная цитометрия (MCP)
- **Только тест на анти-CFH AT требуют ургентного определения в острую фазу болезни, т.к. положительный результат определяет тактику лечения)**
- Нормальные показатели не исключают aГУС
- Возможно перекрытие результатов как при ТТП, так и при STEC-ГУС и aГУС

# Пациенты с аГУС постоянно подвергаются риску системных, опасных для жизни и внезапных осложнений<sup>1-4</sup>

## 48% Нарушения со стороны ЦНС<sup>6</sup>

- Спутанность сознания<sup>7</sup>
- Энцефалопатия<sup>8</sup>
- Инсульт<sup>7</sup>
- Судороги

## 46% Нарушения со стороны дыхательной системы<sup>5</sup>

- Диспное<sup>12</sup>
- Легочное кровотечение<sup>3</sup>
- Отек легких<sup>12</sup>

## У более чем 50% заболевание почек прогрессирует до тХБП<sup>4</sup>

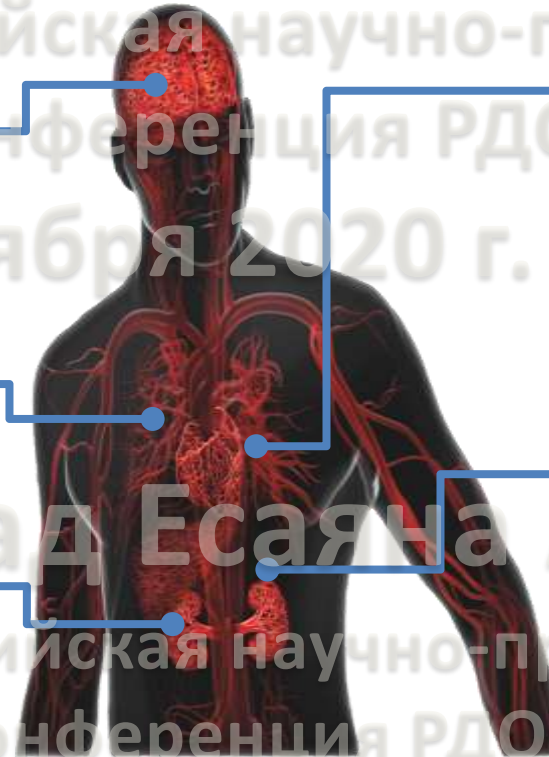
- Повышение креатинина<sup>9,10</sup>
- Отеки, злокачественная гипертензия<sup>8,9</sup>
- Протеинурия<sup>6</sup>

## 43% Нарушения со стороны Сердечно-сосудистой системы<sup>6</sup>

- Инфаркт миокарда<sup>12</sup>
- Кардиомиопатия<sup>17</sup>
- Сердечная недостаточность<sup>17</sup>
- Диффузная васкулопатия<sup>11</sup>
- Артериальная гипертензия<sup>11,13</sup>

## 37% Нарушения со стороны ЖКТ<sup>14</sup>

- Колиты<sup>7</sup>
- Абдоминальная боль<sup>7</sup>
- Панкреатиты<sup>15</sup>
- Тошнота/Рвота<sup>15</sup>
- Гастроэнтериты<sup>8</sup>
- Некроз печени<sup>11</sup>
- Диарея<sup>16</sup>



# Пациенты с аГУС постоянно подвергаются риску системных, опасных для жизни и внезапных осложнений<sup>1-4</sup>

**48% Нарушения со стороны ЦНС<sup>6</sup>**

- Спутанность сознания<sup>7</sup>

**Невролог**

- Судороги

**46% Нарушения со стороны дыхательной системы<sup>5</sup>**

**Пульмонолог**

**У более чем 50% заболевание почек прогрессирует до тХБП<sup>4</sup>**

- Повышение

**Нефролог**

- гипертензия<sup>8,9</sup>
- Протеинурия<sup>6</sup>

**43% Нарушения со стороны Сердечно-сосудистой системы<sup>6</sup>**

- Инфаркт миокарда<sup>12</sup>

**Кардиолог**

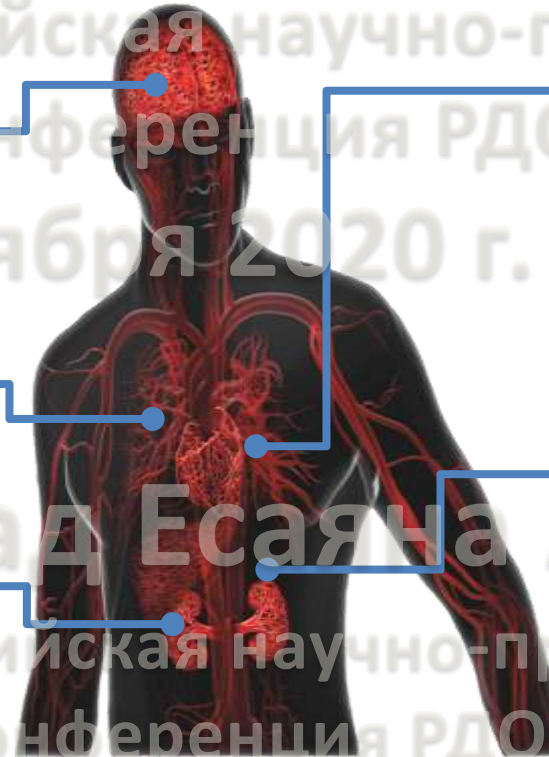
- Сердечная недостаточность<sup>17</sup>
- Диффузная васкулопатия<sup>11</sup>
- Артериальная гипертензия<sup>11,13</sup>

**37% Нарушения со стороны ЖКТ<sup>14</sup>**

- Колиты<sup>7</sup>

**Гастроэнтеролог**

- Тошнота/рвота<sup>15</sup>
- Гастроэнтериты<sup>8</sup>
- Некроз печени<sup>11</sup>
- Диарея<sup>16</sup>



**References:** 1. Laurence J. Clin Adv Hematol Oncol. 2012;10(suppl 17):1-12. 2. Legendre CM, et al. N Engl J Med. 2013;368:2169-2181. 3. Sellier-Leclerc A-L, et al; French Society of Pediatric Nephrology. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2392-2400. 4. Caprioli J, et al; for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Blood. 2006;108:1267-1279. 5. Muus P, et al. Presented at: 18th Congress of the European Hematology Association. June 13-16, 2013; Stockholm, Sweden. Abstract B1774. 6. Neuhaus TJ, et al. Arch Dis Child 1997;76:518-521. 7. Ohanian M, et al. Clin Pharmacol. 2011;3:5-12. 8. Noris M, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1844-1859. 9. Ståhl A-L, et al. Blood. 2008;111:5307-5315. 10. Ariceta G, et al; for the European Paediatric Study Group for HUS. Pediatr Nephrol. 2009;24:687-696. 11. Loirat C, et al. Pediatr Nephrol. 2008;23:1957-1972. 12. Sallée M, et al. Nephrol Dial Transplant 2010;25:2028-2032. 13. Kavanagh D, et al. Br Med Bull. 2006;77-78:5-22. 14. Langman CB. Haematologica. 2012;97(suppl1):Abstract 0490. 15. Dragon-Durey M-A, et al. J Am Soc Nephrol. 2010;21:2180-2187. 16. Zuber J, et al. Nat Rev Nephrol. 2011;1:23-35.

# Пациенты с аГУС постоянно подвергаются риску системных, опасных для жизни и внезапных осложнений<sup>1-4</sup>



References: 1. Laurence J. Clin Adv Hematol Oncol. 2012;10(suppl 17):1-12. 2. Legendre CM, et al. N Engl J Med. 2013;368:2169-2181. 3. Sellier-Leclerc A-L, et al; French Society of Pediatric Nephrology. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2392-2400. 4. Caprioli J, et al; for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Blood. 2006;108:1267-1279. 5. Muus P, et al. Presented at: 18th Congress of the European Hematology Association. June 13-16, 2013; Stockholm, Sweden. Abstract B1774. 6. Neuhaus TJ, et al. Arch Dis Child 1997;76:518-521. 7. Ohanian M, et al. Clin Pharmacol. 2011;3:5-12. 8. Noris M, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1844-1859. 9. Ståhl A-L, et al. Blood. 2008;111:5307-5315. 10. Ariceta G, et al; for the European Paediatric Study Group for HUS. Pediatr Nephrol. 2009;24:687-696. 11. Loirat C, et al. Pediatr Nephrol. 2008;23:1957-1972. 12. Sallée M, et al. Nephrol Dial Transplant 2010;25:2028-2032. 13. Kavanagh D, et al. Br Med Bull. 2006;77-78:5-22. 14. Langman CB. Haematologica. 2012;97(suppl1):Abstract 0490. 15. Dragon-Durey M-A, et al. J Am Soc Nephrol. 2010;21:2180-2187. 16. Zuber J, et al. Nat Rev Nephrol. 2011;1:23-35.

## Impact of a multidisciplinary team for the management of thrombotic microangiopathy

### **Значимость мультидисциплинарной команды (МДК) в лечении ТМА**

- В специализированном центре в Пальма-де-Майорка ретроспективно изучили результаты лечения ТМА в период до (январь 2008 г. по май 2016 г.) и после (май 2016 по декабрь 2016 г.) создания МДК
- Состав МДК: гематологи, аутоиммунологи, радиологи, акушеры, клинические фармакологи, иммунологи, педиатры-нефрологи и нефрологи

### **Результаты**

За весь период наблюдения выявлено 28 пациентов:

- до создания МДК: 101 месяц;  $n = 18$  – 2,3 случая/год; умерло -2 (20%)
- после создания МДК: 7 месяцев;  $n = 10$  - 10 случаев/год; умерло – 2 (11%)

Нуждались в ЗПТ:

- до создания МДК – 7 пациентов (36%)
- после создания МДК – 0 пациентов (0%)



# Алгоритм лечения ТТП, STEC-ГУС и в ГУС

Доклад Есаяна А.М.

**ТМА** Неотложная медицинская помощь, мультидисциплинарный подход

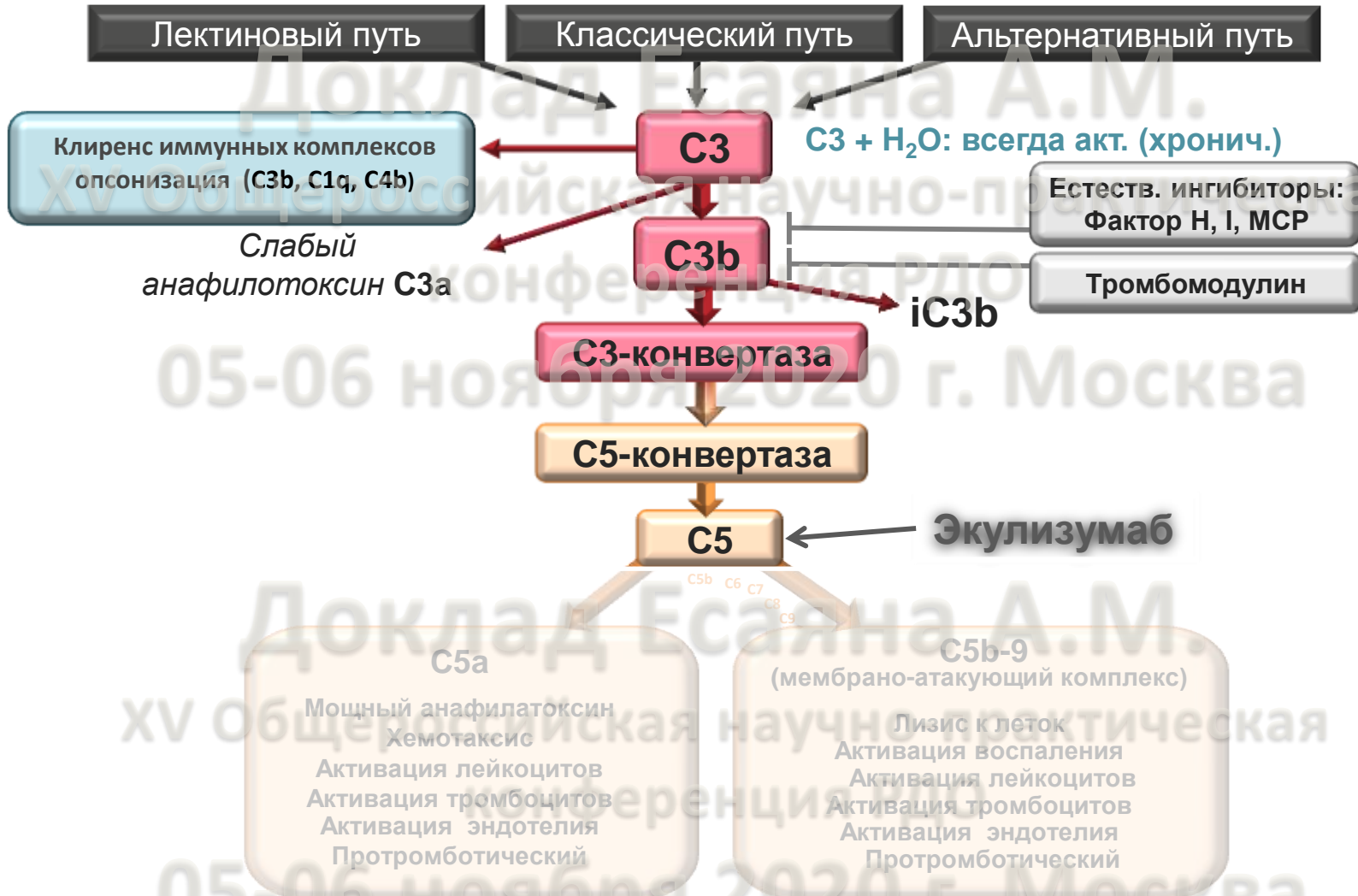


# Лечение аГУС

## Экулизумаб блокирует терминальный комплемент

Проксимальный

Терминальный



1. Zipfel PF et al. *Vaccine* 2008;26(Suppl 8):I67-I74.
2. Figueroa JE, Densen P. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:359-395.
3. Walport MJ. *N Engl J Med.* 2001;344:1058-1066.
4. Rother RP et al. *Nat Biotechnol.* 2007;25:1256-1264.
5. Meyers G et al. *Blood.* 2007;110:abs 3683.
6. Hill A et al. *Br J Haematol.* 2010;149:414-425.
7. Hillmen P et al. *Am J Hematol.* 2010;85:553-559.
8. Parker C et al. *Blood.* 2005;106:3699-3709.
9. Hillmen P et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-1258.
10. Nishimura J et al. *Medicine.* (Baltimore) 2004;83:193-207.
11. Caprioli J et al. *Blood.* 2006;108:1267-1279.
12. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844-1859.
13. George JN. *Blood.* 2010;116:4060-4069.
14. Loirat C et al. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1957-1972.
15. Ståhl AL et al. *Blood.* 2008;111:5307-5315.
16. Hosler GA et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:834-839.
17. Ariceta G et al. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:687-696.

# Экулизумаб

- Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное АТ
- Связывает C5 и блокирует последующее расщепление на C5a и C5b
- Высокоэффективен у ~ 85% пациентов с аГУС (как плазма-резистентных так и плазма-зависимых)
- В настоящее время не существует биомаркеров для диагностики первичного комплемент-опосредованного аГУС в острой стадии (**аГУС – диагноз исключения**)
- Учитывая высокую эффективность экулизумаба, по возможности, можно начинать лечение при подозрении на первичный комплемент-опосредованный аГУС, и прекратить, если впоследствии будет выявлена альтернативная этиология

# Резистентность к экулизумабу

Доклад Есаяна А.М.

- Не отвечают на терапию экулизумабом:
  - дети без установленных генетических отклонений в системе комплемента или без наличия аутоантител к CFH (резистентность – 27%)
  - при метилмалоновой ацидурии и гомоцистинурии с белком типа С (ММАСНС)
  - при диацилглицеринкиназа  $\epsilon$  (DGKE)-опосредованном аГУС
  - при инвертированном формин 2 (INF2)-опосредованном аГУС
  - при полиморфизме гена C5 (p.R885H)

05-06 ноября 2020 г. Москва

# Таргетная терапия аГУС экулизумабом: клинические ИСХОДЫ

- У 88% больных отсутствуют новые случаи развития ТМА
- 80% перестали нуждаться в гемодиализе
- 90% пациентов достигают нормализации гематологических показателей
- 100% пациентов прекращают нуждаться в плазмообмене
- У 100% пациентов, не получавших прежде гемодиализ, не возникает в нем потребности
- Более чем у половины больных отмечено улучшение функции почек, в частности у 47% достигнуто увеличение показателей рСКФ  $\geq 15$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>.

# Солирис vs Экулизумаб

## Сравнительная оценка фармакокинетических свойств препарата Элизария® (экулизумаб)

(клиническое исследование I фазы)



AUC<sub>0-t</sub> -106,45%  
C<sub>max</sub> -97,63%  
C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-t</sub> -91,71%

Подтверждена биоэквивалентность препарата Элизарии® и оригинального препарата

# Регистр аГУС

- На сегодняшний день в России Элизарию получает 221\* пациент, из них:  
141 ребенок и 80 взрослых
- Взрослых почти в 2 раза меньше из-за несвоевременной диагностики заболевания **(МДК?)**
  - часть из этих пациентов попадают к нефрологу слишком поздно
  - только за последний год было несколько молодых пациентов, которым правильный диагноз был поставлен поздно, через несколько лет после дебюта заболевания
  - все они уже нуждались в диализе

\* Сведения представлены компанией Генериум

# Собственные данные

(Городской нефрологический центр СПб; врач-нефролог – Прошина Т.В.)

- Получают **Элизарию**<sup>®</sup> 8 пациентов
- Из них, ранее получали солирис – 6 пациентов
  - Хорошая переносимость, без НЯ
- Элизария с начала терапии аГУС – 2 пациента
  - Хорошая переносимость, без НЯ
- Пациентка П.
  - артриты на солирисе (отек, краснота, болезненность коленного сустава, введение гиалуриновой к-ты в сустав, а также артралгии в других суставах н/конечностей)
  - после перевода на элизарию – проявления артритов прекратились.
- Пациентка Д.
  - с начала терапии солирисом - «разбитость» после введения препарата
  - АД трудно корректируется
  - После перевода на **Элизария**<sup>®</sup> : ПУ с 1,5 г/л → 0,1-0,5 г/л

05-06 ноября 2020 г. Москва



Благодарю за внимание!