

ТМА сегодня: эволюция представлений

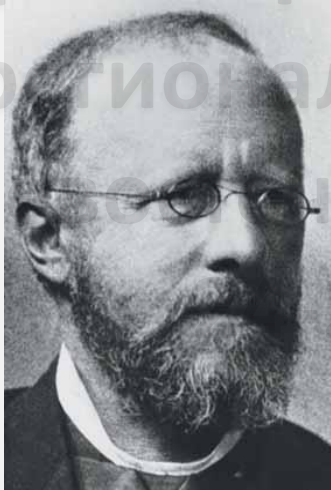
профессор Козловская Н.Л.

IX Межрегиональная конференция РДО для
Дальневосточного федерального округа
24-25 сентября 2021г.

ТМА: начало изучения

XIX век

Эдвин Клебс, по-видимому, был первым, кто описал наличие тромбов в мелких сосудах при обширных ожогах.



Klebs: Handb. d. path. Anat. Berlin, 2:114, 1868-1880



В 1875 году, Leonard Landois обнаружил, что инъекция чужой крови вызывает множественный капиллярная тромбоз.

Landois: Die Tranfusion des Blutes, Leipzig, 1875, p. 225.

1900-1910гг.

Бактериальные инфекции являются причинами распространенного тромбоза мелких внутриорганных сосудов;

Экспериментальный тромбоз вызван с помощью холерного вибриона, пневмококка и стафилококка.

Wohmeyer: J. M. Res. 9:146, 1903.

1. Two sorts of lesions are present. One is due to the plugging of the capillaries by large mononuclear cells, and probably, also, to the direct action of a toxin upon the liver cells. The other is due to the plugging of the smaller veins and capillaries by hyalin thrombi.

2. Early in the disease there is a marked proliferation of the endothelial cells of the blood and lymph vessels and serous surfaces. This proliferation is especially active in the lymph spaces of the spleen. The cells produced have but a low vitality, and possess, to a certain degree, phagocytic powers.

1920 гг

1924

Первое клинико-патологическое описание ТМА



Dr. Eli Moschowitz

Эли Мошковиц

1924-1925 гг.

Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease

Proc N Y Pathol Soc. 1924;24:21-24



Dr. Eli Moschcowitz

AN ACUTE FEBRILE PLEIOCHROMIC ANEMIA WITH
HYALINE THROMBOSIS OF THE TERMINAL
ARTERIOLES AND CAPILLARIES

AN UNDESCRIBED DISEASE *

ELI MOSCHCOWITZ, M.D.
NEW YORK

This case is remarkable, clinically and anatomically.

REPORT OF CASE

History—K. Z., a girl, aged 16 years, was an elementary school graduate, had gone to business school, and had been employed for eight months preceding the illness. There were three other children, two younger and one older; all apparently were perfectly normal. There were no home difficulties, and poverty was not extreme. She had spent September 4 and 5 at Rockaway Beach, where she appeared in perfect health and spirits. She had returned home on the evening of September 5 and slept well. On the morning of September 6, she complained of weakness in the upper extremities and had pain on moving the wrists and elbows; she already had marked pallor and was slightly constipated. The symptoms increased in severity until she was admitted to the Beth Israel Hospital, September 15. While at home, she had a constant fever, the temperature rising once to 104 F. and staying at other times between 101 and 102 F.

Physical Examination.—The patient was a pale girl with "café au lait" tinge. A few petechiae were present on the left arm. The lungs and heart revealed nothing abnormal. The spleen and liver were not enlarged. The abdomen was lax and not tender. September 18, the red blood count was 1,330,000; the hemoglobin, 40 per cent.; the leukocytes, 12,600, of which 65 per cent. were polymorphonuclears. The red cells revealed a central pallor, but there were no nucleated elements. A fragility test showed hemolysis to begin at 0.8, and to be complete at 0.19 (?). No platelet count was made. September 19, the red blood count was 1,120,000; the hemoglobin was 40 per cent., and the leukocytes were 19,000. A blood culture remained sterile.

The urine showed marked traces of albumin with hyaline and granular casts. The blood chemistry, September 16, showed: urea, 21.2 mg. per hundred cubic centimeters; nonprotein nitrogen, 31.25 mg. per hundred cubic centimeters, and creatinin, 1.1 mg. per hundred cubic centimeters. The feces and gastric contents gave a marked reaction for occult blood.

Roentgen-ray examination of the chest showed nothing abnormal. The electrocardiogram showed inversion of the T wave in Lead III. The temperature, on admission, was 101.8 F. During the week the patient was in the hospital, it ranged between 100 and 102 F. The pulse varied between 100 and 130. The respiration was around 20. The systolic blood pressure was 130, and the diastolic, 60.

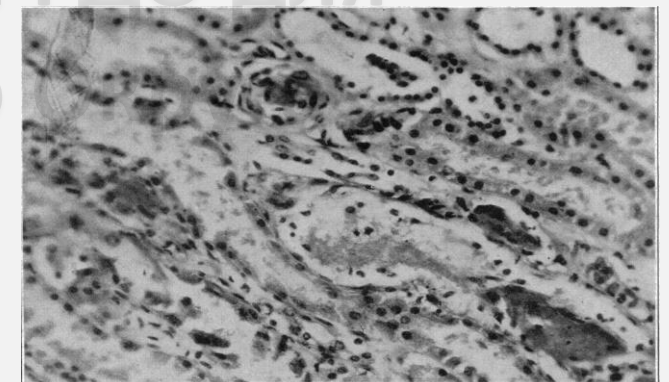
September 19, there was partial paresis of the left arm and leg; also, a slight facial paralysis. The following day, a double Kernig reflex was noted. That night there was pulmonary edema, which responded to treatment. Soon after, the patient went into coma; respirations became irregular, and she died, September 20. Dr. E. Libman, who saw this patient in consultation, recognized the condition as a new disease.

* Read before the New York Pathological Society, Feb. 7, 1924.

Б-я 16лет, с гемолитической анемией, тромбоцитопенией, фульминантным развитием полиорганного поражения (головной мозг, сердце, почки).

Летальный исход через 6 дней от начала болезни. Причина смерти – полиорганная недостаточность (мозговая кома, острая почечная и сердечная недостаточность).

Гистологическая картина: распространенный тромбоз терминальных артериол и капилляров



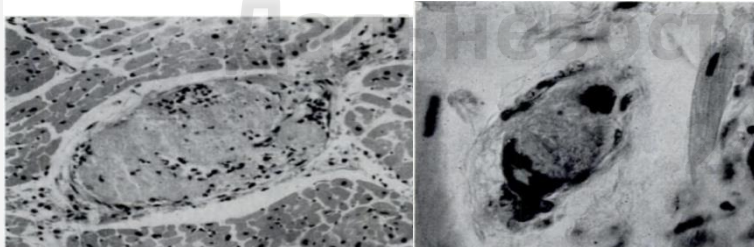
История появления терминов

blood

1947 2: 542-554

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA: HEMORRHAGIC DIATHESIS WITH GENERALIZED PLATELET THROMBOSES

KARL SINGER, FREDERICK P. BORNSTEIN and SIMON A. WILE



THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

HEMORRHAGIC DIATHESIS WITH GENERALIZED PLATELET THROMBOSES*

By KARL SINGER, M.D., FREDERICK P. BORNSTEIN, M.D.,
AND SIMON A. WILE, M.D.

THROMBOCYTOPENIC purpura is a syndrome of relatively common occurrence. However, thrombocytopenic purpura associated with multiple platelet thrombi is sufficiently rare to warrant the report of an additional case and a detailed description. We have been able to find only eleven

CASE

case of weakness, fever and hemorrhagic tendency. There was no change in bowel case in the past history.



THROMBOTIC MICROANGIOPATHIC HAEMOLYTIC ANAEMIA (THROMBOTIC MICROANGIOPATHY)

BY

W. St. C. SYMMERS, M.D., M.R.C.P.

(From the Departments of Pathology of the General Hospital and of the University, Birmingham)

The condition described in this paper as thrombotic microangiopathy has attracted little attention outside the United States of America, where it is commonly known as thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinic-

ARTICLES

[MAY 5, 1956]

THROMBOTIC MICROANGIOPATHY HISTOLOGICAL DIAGNOSIS DURING LIFE

W. St. C. SYMMERS

M.D. Belf., Ph.D. Birm., M.R.C.P.

PROFESSOR OF MORBID ANATOMY IN THE UNIVERSITY OF LONDON AT CHARING CROSS HOSPITAL MEDICAL SCHOOL

THROMBOTIC microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura) is a well-established entity. Including Moscheowitz's (1924, 1925) original case and the 3 described here, at least 85 indisputable cases have been recorded (59 from the United States, 15 from Britain, and others from Cuba, Czechoslovakia, Finland, Germany, Hungary, Italy, and Switzerland). In addition, I know of over 30 unpublished cases, most of which I have seen through the kindness of colleagues in Britain and overseas. Only 35 of the 85 published cases had been reported by the end of 1951: of the 35 all but 3 British cases (Pagel 1949 [case 4—see Symmers 1952], Symmers and Barrow-cliff 1951, Symmers and Gillett 1951) were from the United States, whereas 23 of the 50 more recent cases were reported from other countries. Of these 50 cases 17 were diagnosed during life, in contrast with only 4 of the 35 earlier cases. These figures reflect a greater awareness of the features of thrombotic microangiopathy, enabling it to be recognised oftener, both during life and post mortem.

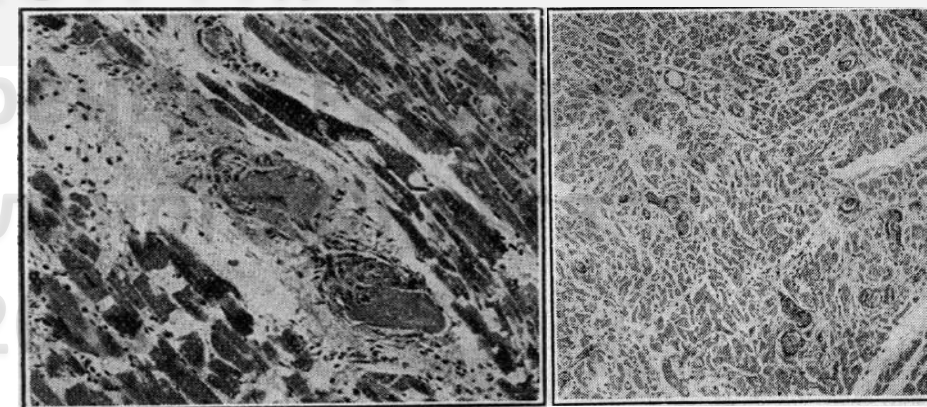
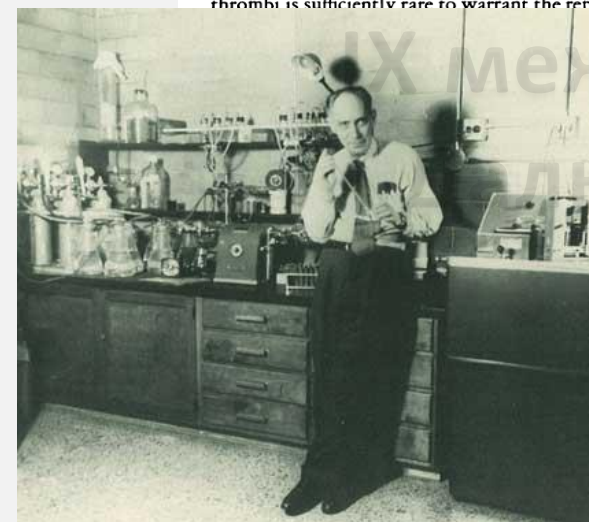
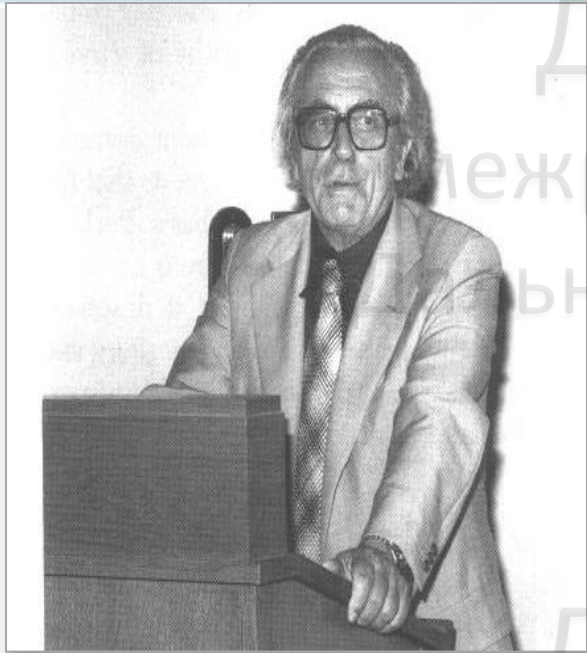


FIG. 1.—Case 1. Irregular dilatation and partial or complete thrombotic occlusion of vessel. FIG. 2.—Case 2. Thrombosis of many smallest-calibre vessels in myocardium.



Этапы изучения ТМА: ГУС и атипичный ГУС



Д-р Конрад фон Гассер

Von GASSER C. et al.

Hamolytischuramische Syndrome:

Bilaterale Nierenrindennekrosen

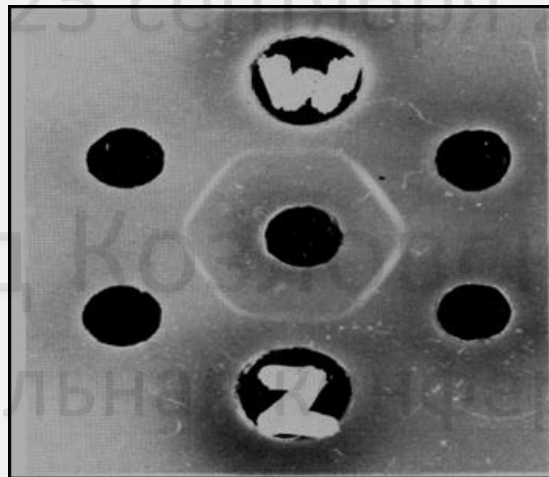
bei akuten erworbenen

hamolytischen Anämien

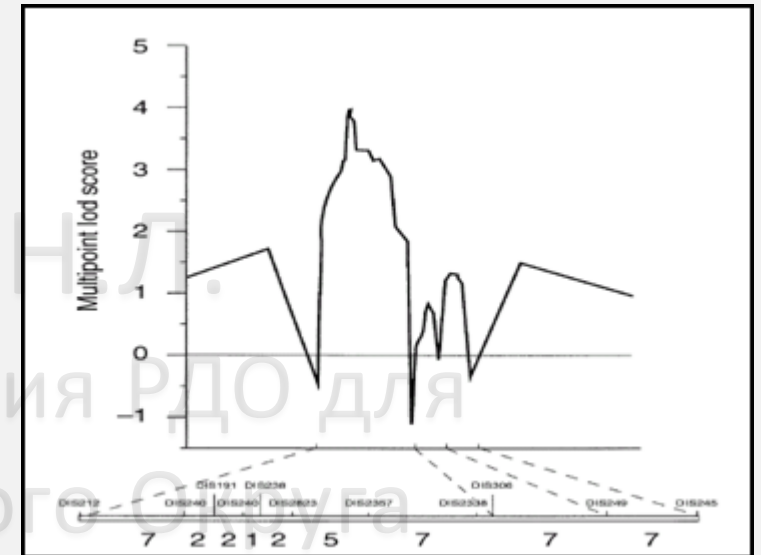
Schweiz Med Woch. 1955;85:905–909

В начале 1970х годов впервые была установлена связь между активацией альтернативного пути комплемента (низкий C3) и аГУС

1981г. Thompson and Winterborn описали первый случай аГУС у больного с дефицитом CFH



1998г.: Warwicker et al. идентифицировали 3 семьи, в которых доказана связь аГУС с мутациями CFH



Установлена связь между локусом RCA на хромосоме 1q32 (кластер регуляторов комплемента, включая CFH) и ГУС

Первая отечественная работа по проблеме ТМА у взрослых

Доклад Козловской Н.Л.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995
УДК 616.3-002.523.2-066.6:01-47

Н. Л. Козловская, Г. С. Кабаенкова, В. А. Варшавский, М. Ю. Шелева
**ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ**

Кафедра нефрологии (зав. — проф. И. Е. Тараканов) и кафедра гистопатологической анатомии (зав. — акад. РАМН проф. М. А. Палаев) ММА им. И. М. Сеченова

В последние годы отмечается устойчивый интерес интернистов к проблеме антифосфолипидного синдрома (АФС), обусловленного наличием антител к фосфолипидам (в первую очередь к кардиолипину (аКЛ) [20]. С гиперпродукцией этих антител является характерный симптомокомплекс,

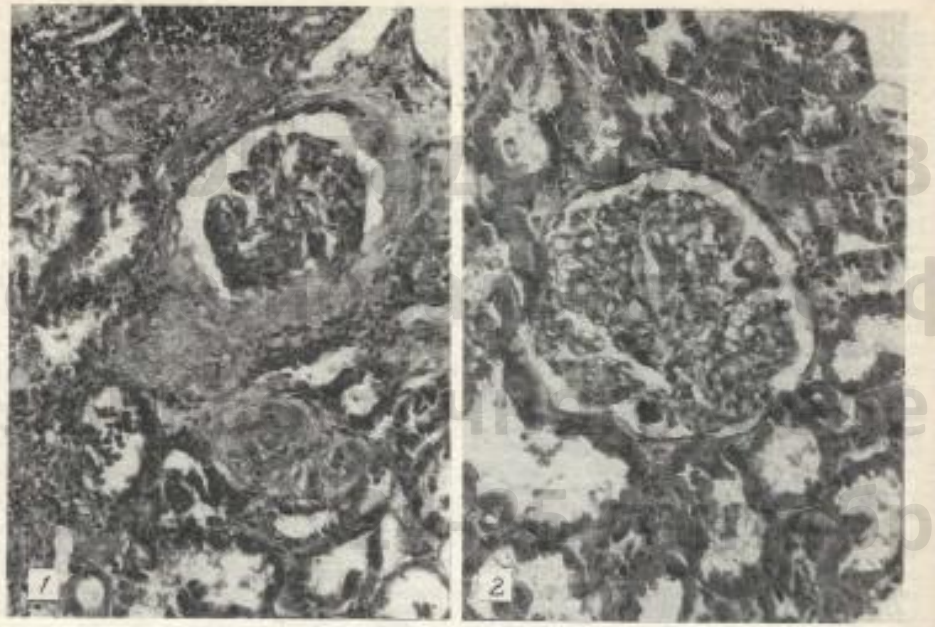
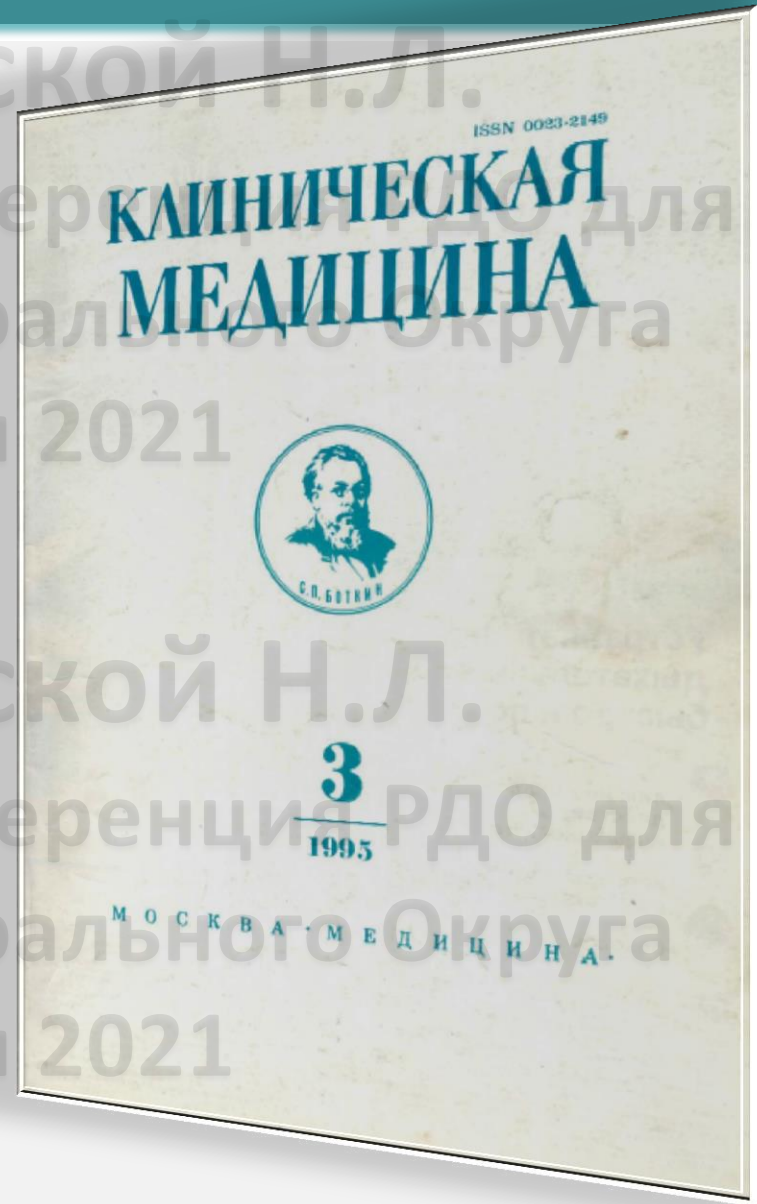


Рис. 1. Пролиферативный васкулит артериол клубочка, склероз наружной капсулы, очаговый склероз стромы с гломерулосклерозом и гиперплазией.

Рис. 2. Картина мезангиокапиллярного гломерулонефрита с безложковой дистрофией интима артериол.



Традиционная классификация тромботических микроангиопатий (ТМА)

STEC-ГУС

Shiga-Toxin продуцирующая *Escherichia 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

Аномалии ADAMTS13*

(активность менее 10%)

Генетические

Приобретенные

- Аутоантитела
- Лекарственные препараты

ТТП

STEC-ГУС

аГУС

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

Отличительные особенности микроангиопатического гемолиза (МАГА), ТМА, атипичного ГУС и ТТП

Диагноз	Дефиниции и клинические проявления
МАГА	Механический гемолиз вследствие фрагментации эритроцитов
ТМА	Морфологический диагноз, включающий: <ul style="list-style-type: none">- Повреждение эндотелия: отек ЭК, отслойка, некроз. Расширение субэндотелия- Тромбозы в участках повреждения эндотелия- Несмотря на то, что аГУС и ТТП – редкие заболевания, морфологическая картина хронической ТМА встречается в биоптатах почек довольно часто
аГУС	Заболевание, обусловленное предрасположенностью к ТМА вследствие нарушения регуляции альтернативного пути комплемента <ul style="list-style-type: none">- Активный:<ul style="list-style-type: none">• Почечная недостаточность, МАГА и тромбоцитопения• Неполные формы (ПН и МАГА; прогрессирование до ТПН; АГ± ПН± МАГА± ТЦ-пения)- Неактивный: Бессимптомный, с нормальным числом тромбоцитов, без МАГА, стабильная функция почек
ТТП	Заболевание, обусловленное склонностью к тромбозам сосудов МЦР вследствие генетической или аутоиммунной природы дефицита ADAMTS 13 <ul style="list-style-type: none">- Активный тромбоз: ADAMTS 13 < 10% (органные поражения, МАГА, тромбоцитопения)<ul style="list-style-type: none">• Неполные формы (бессимптомный тромбоз без МАГА и тромбоцитопении; только тромбоцитопения; ОНМК, ТИА или ОИМ; тромбоцитоз и МАГА)- Неактивный: клинико-лабораторная ремиссия, ADAMTS 13 нормален или снижен (<10%)

Многообразие тромботических микроангиопатий

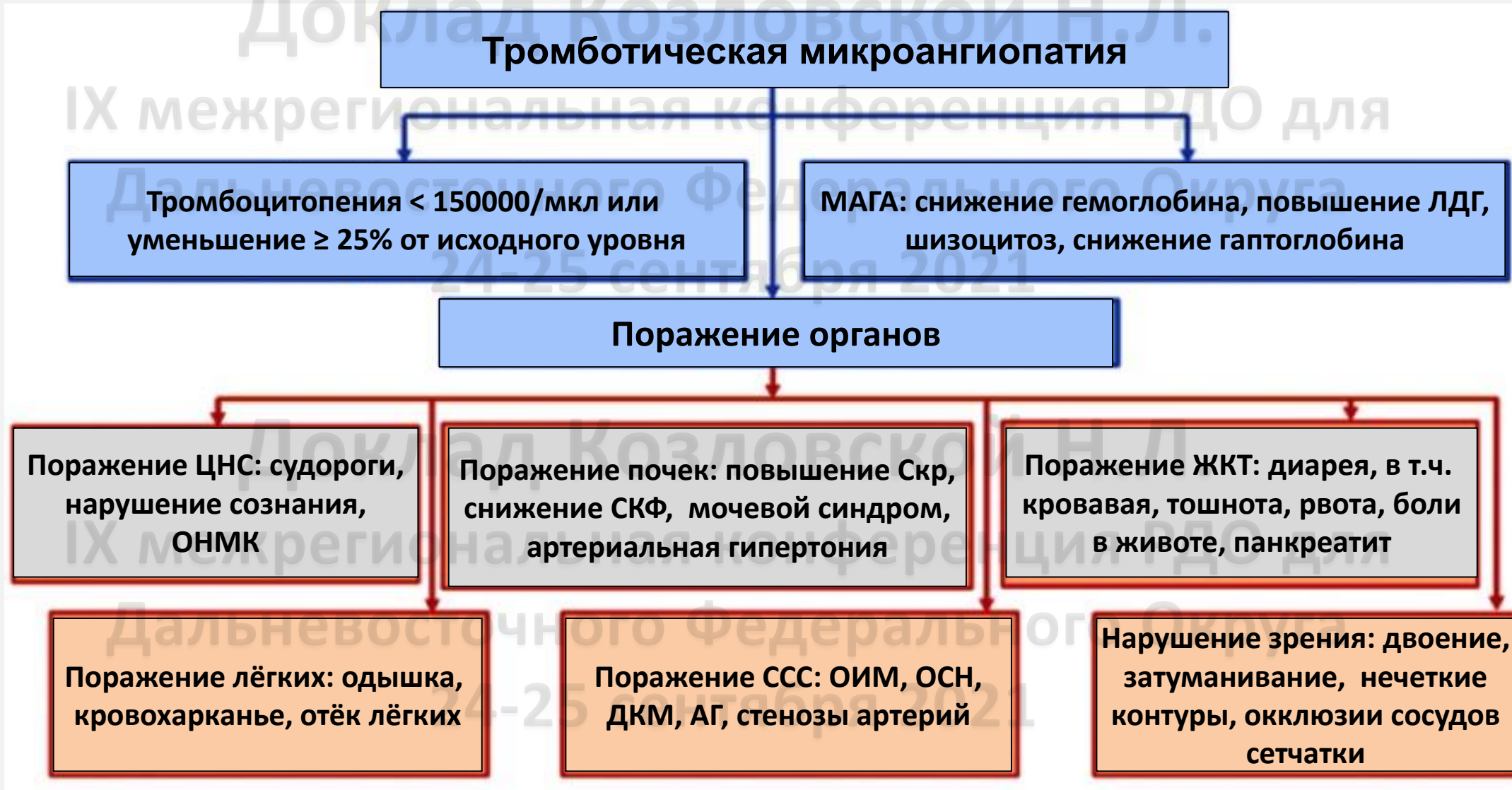
- Дефицит ADAMTS 13: ТТП
- Дисрегуляция комплемента: комплемент-опосредованная ТМА (аГУС, вторичный ГУС)
- ТМА, ассоциированная с инфекцией
- ДВС-синдром
- Беременность
- Системная красная волчанка
- Антифосфолипидный синдром
- Системная склеродермия
- Васкулиты/гломерулонефриты
- Злокачественная артериальная гипертония

- Лекарства:
 - ✓ Хинин, кокаин
 - ✓ Ингибиторы кальциневрина или mTOR
 - ✓ Эстрогены/прогестерон
 - ✓ Гемцитабин/митомицин С
 - ✓ Интерферон
 - ✓ Ингибиторы VEGF и тирозинкиназы
- Метаболические/ клеточного сигнала нарушения: метилмалоновая ацидемия, мутации гена DGKE
- Злокачественные опухоли
- Трансплантация костного мозга и солидных органов

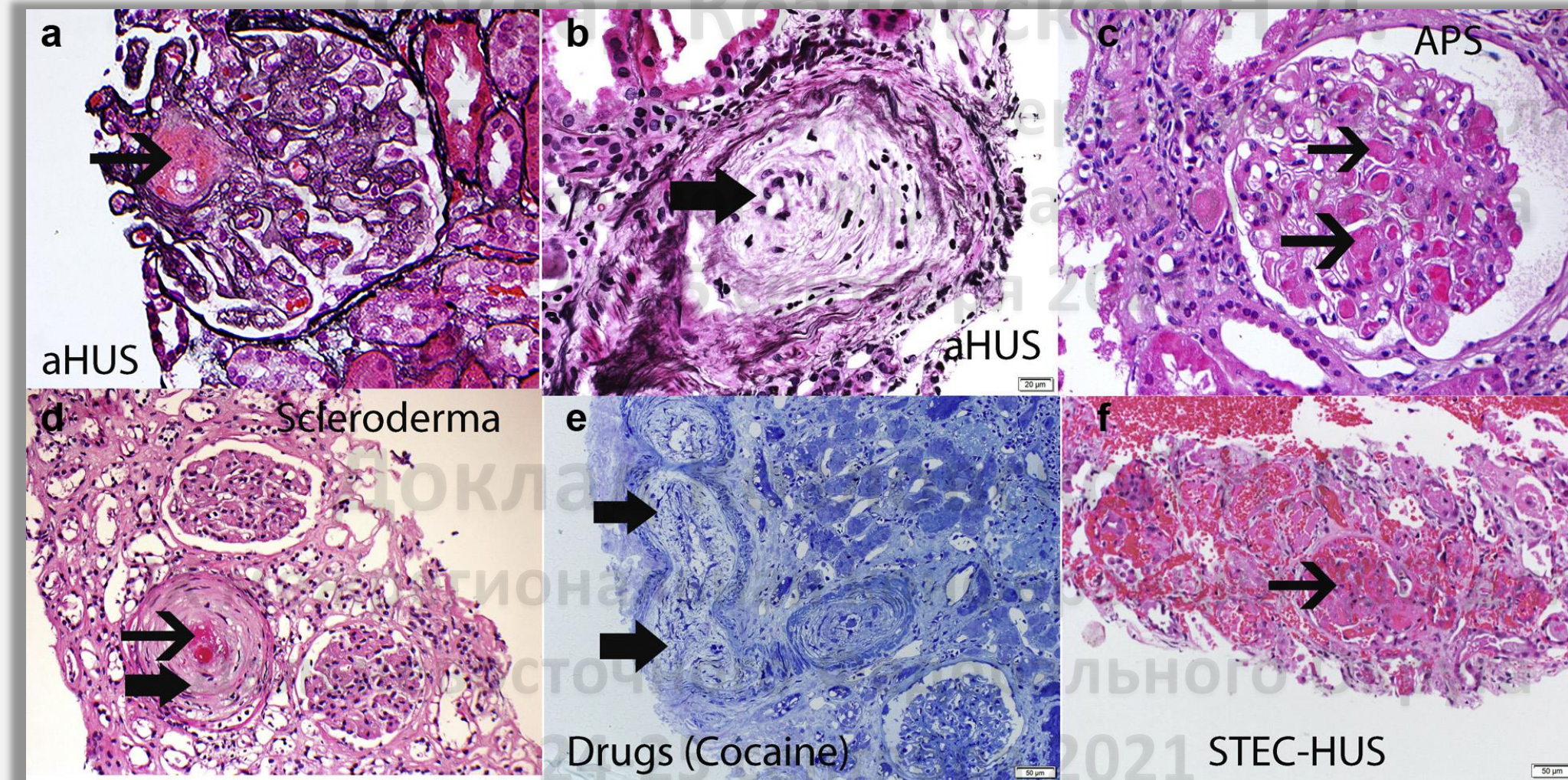
Причины ТМА, ассоциированной с инфекциями

- **E. Coli, продуцирующая Шига-токсин**, наиболее частая причина ТМА. Другие бактерии: *Shigella dysenteriae*, *Campylobacter jejuni*, *Moraxella osloensis*
- **Вирусные инфекции**: цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус *varicella zoster*, парвовирус В19, ВИЧ, вирусы гриппа
- **Возбудители инфекций дыхательных путей**: *Bordetella pertussis* (коклюш), *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma Pneumoniae*
- **Протозойная инфекция**: *Toxoplasma gondii*
- **Редкие инфекции** : *Ehrlichiosis*, *Carnocytophaga canimorsus*, *Plasmodium vivax* (малярия), укусы змеи (*Bothrops jararaca*), лихорадка Денге, лихорадка Западного Нила, лихорадка Чикунгунья
- **SARS-CoV-2 (COVID 19)**

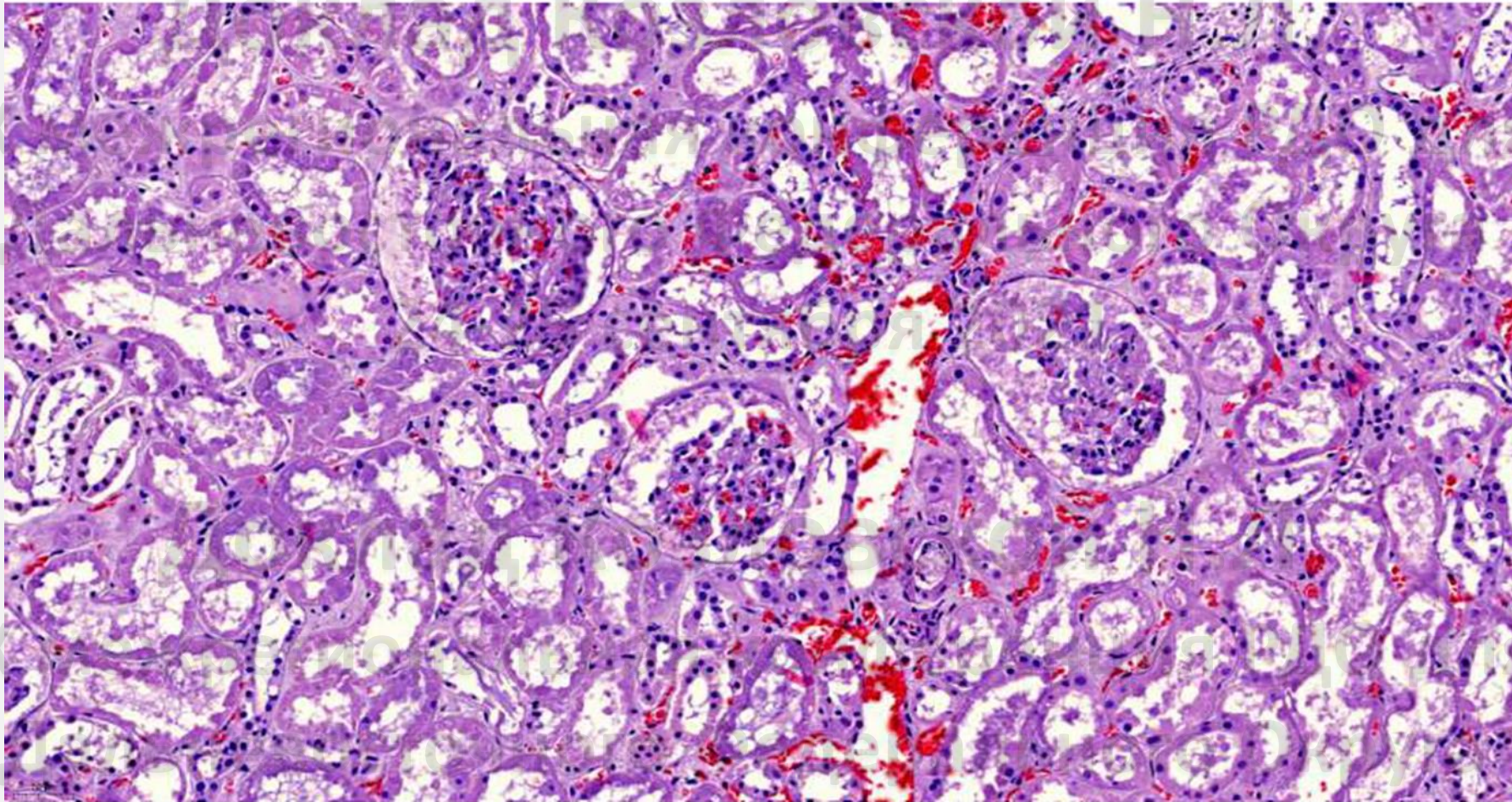
Наиболее частые клинические проявления ТМА



Морфологические изменения при ТМА неспецифичны



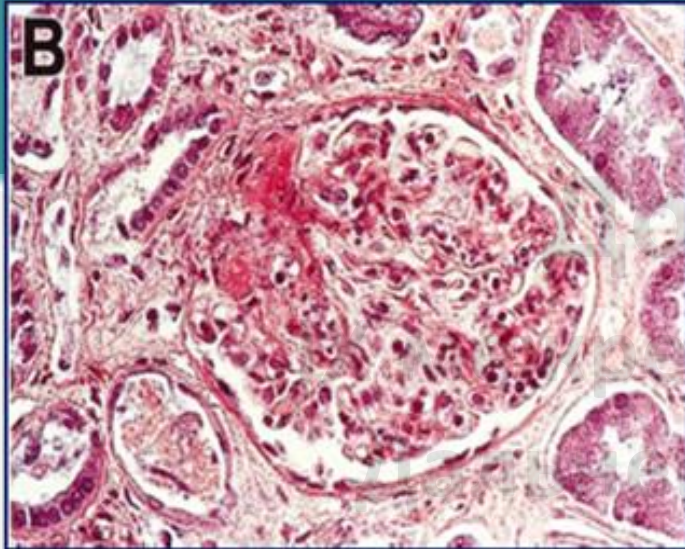
Острая ТМА как причина ОПП у пациента, умершего от COVID-19



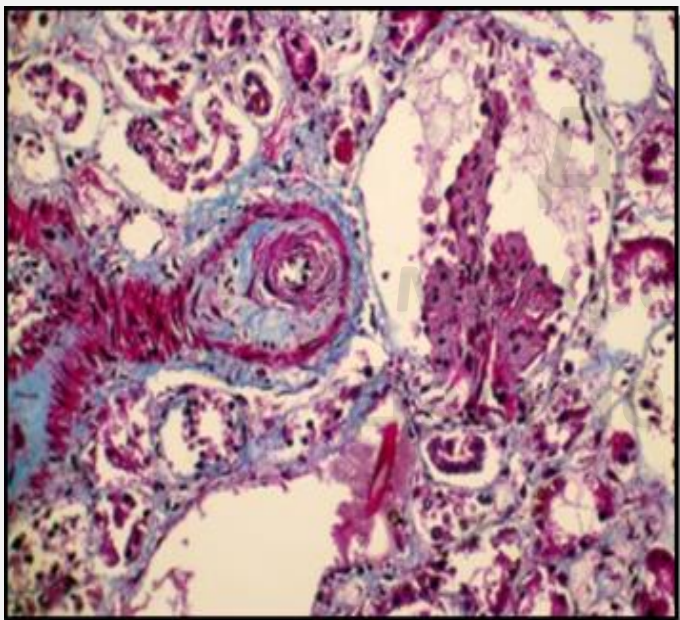
Острый канальцевый некроз. Полнокровие микроциркуляторного русла. Белковые массы в полости капсулы и фибрин в капиллярных петлях клубочков. Фибрин в просвете артериол.

Тромботическая микроангиопатия :

Морфологические признаки ТМА



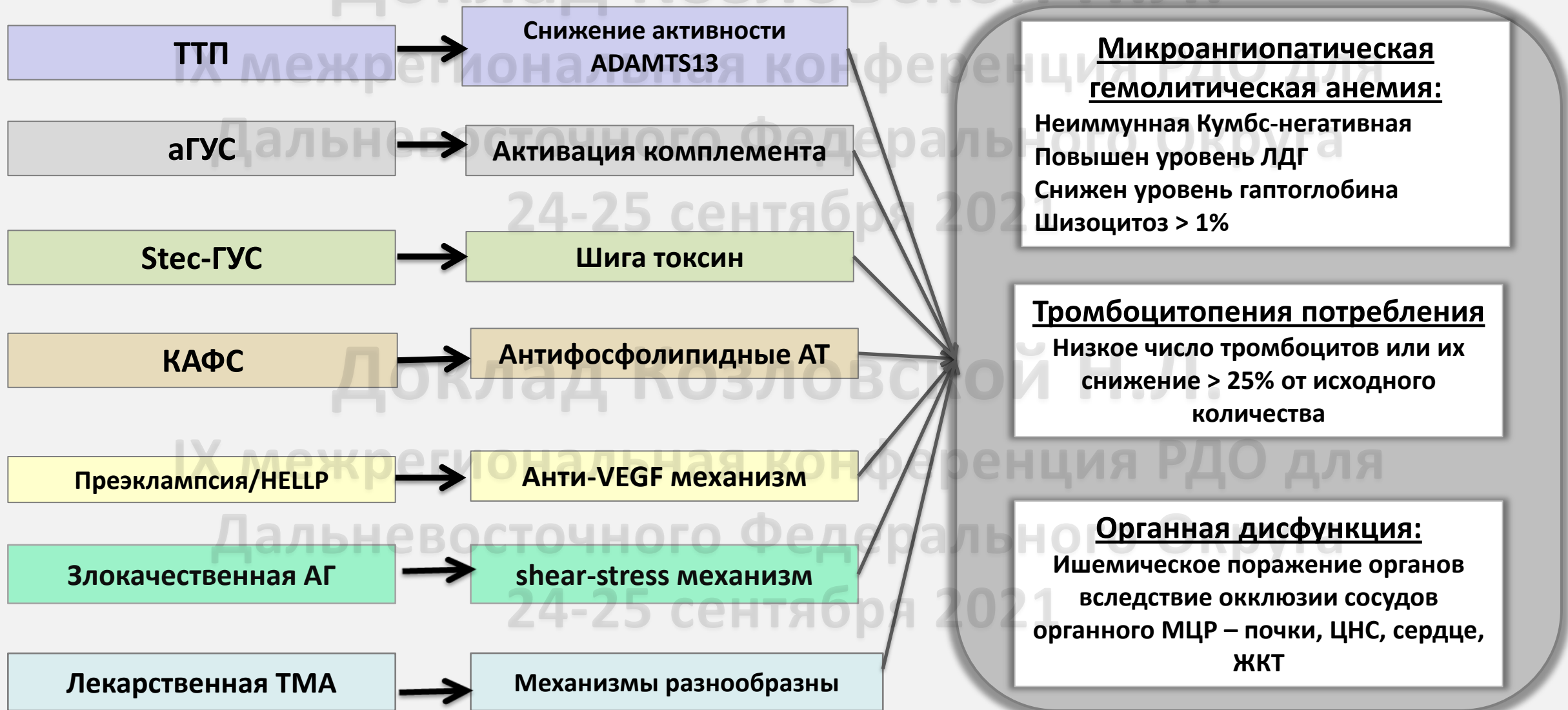
Острая ТМА



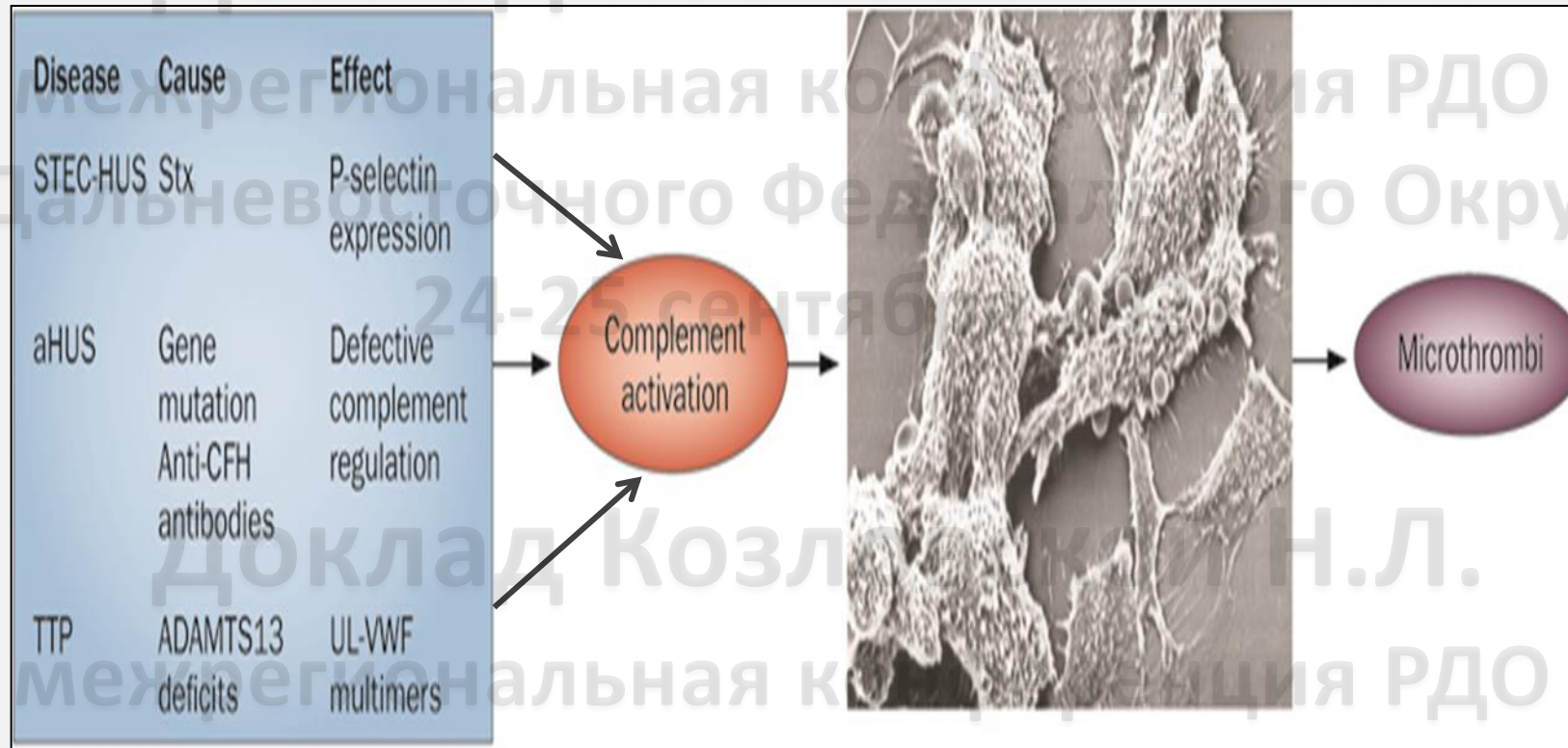
Хроническая ТМА

Активные (острые)	Хронические
Клубочки: тромбы, отек или отслойка ЭК, фрагментированные эритроциты, мезангиолизис, микроаневризмы	Клубочки: двойные контуры БМК, интерпозиция мезангия, при ЭМ расширение субэндотелия, образование новой БМК в субэндотелии
Артериолы: тромбы, отек или отслойка ЭК, отложения фибрина в стенке, фрагментированные эритроциты, отек интимы, некроз миоцитов	Артериолы: гиалиновые депозиты
Артерии: тромбы, мукоидное набухание интимы, отложения фибрина в стенке, фрагментация эритроцитов	Артерии: фиброзная гиперплазия интимы концентрического характера (луковичная шелуха)

В основе любой ТМА лежит повреждение эндотелия, однако механизмы его различны и в ряде случаев могут сочетаться

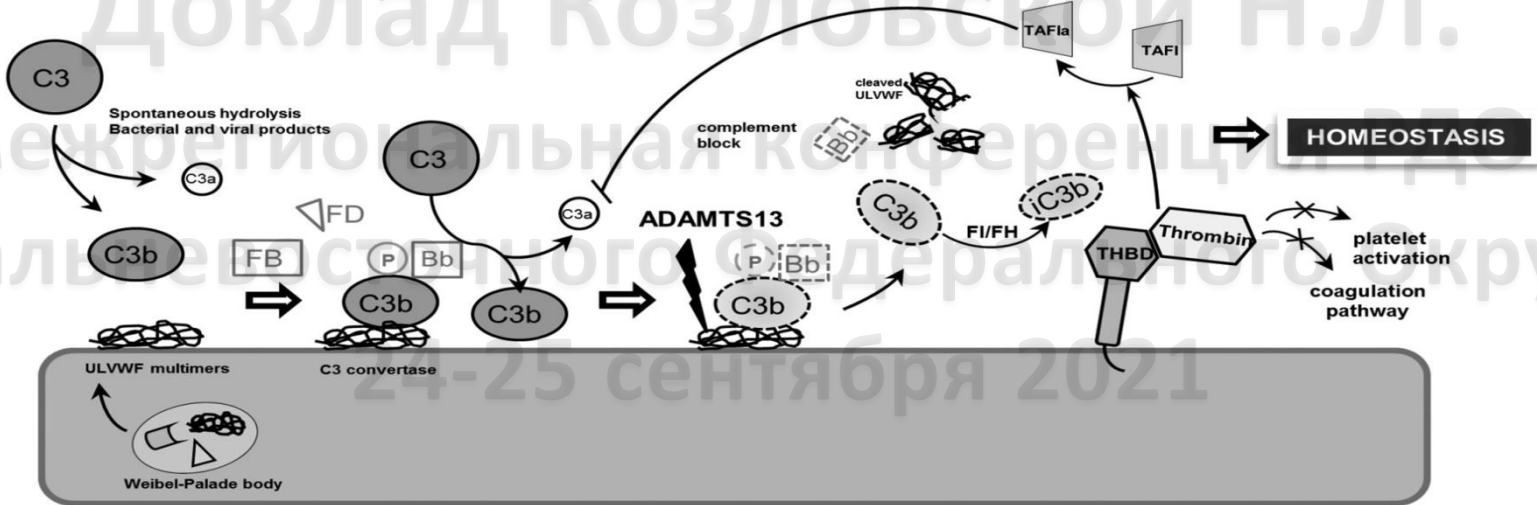


Активация комплемента как общий патогенетический механизм ТМА

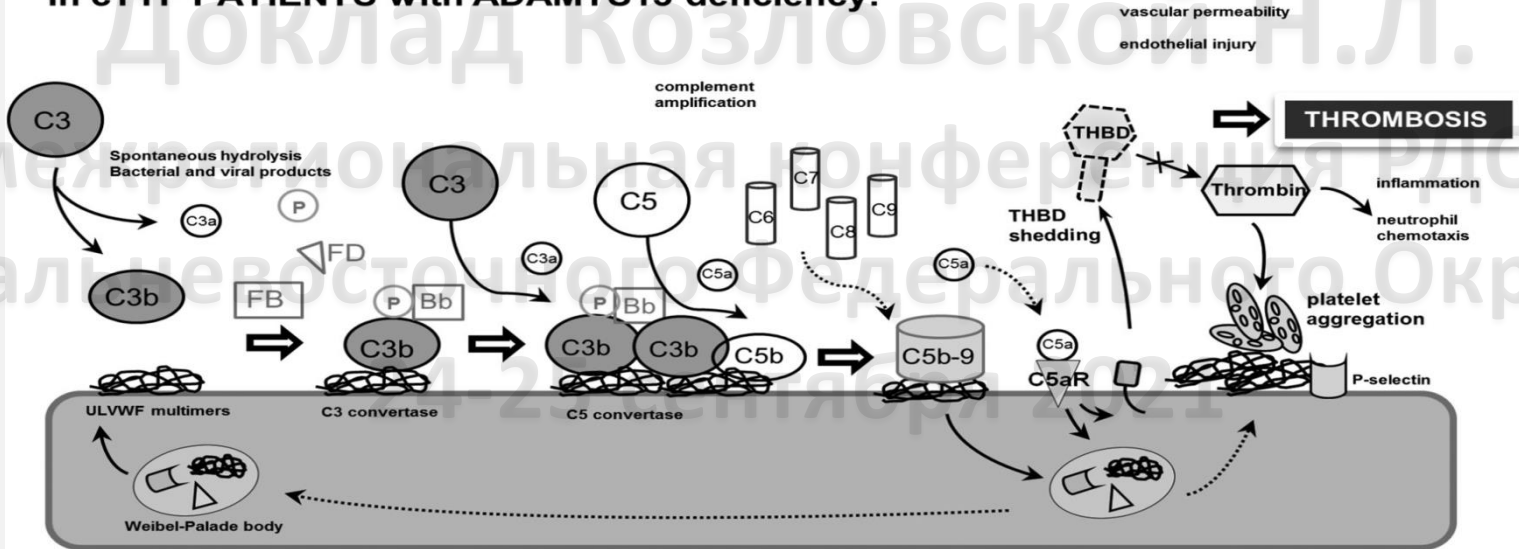


Взаимодействие фактора ф.Виллебранда и комплемента

In NORMAL SUBJECTS:



In cTTP PATIENTS with ADAMTS13 deficiency:



Биомаркеры комплемента у больных ТТП и аГУС

Доклад Козловской Н.Л.

Диагноз	Ф-р Bb (240.3-960.8)	C4d (287.5-1845.9)	C5b-9 (33.9-238.2)	C5a (18.6-47.9)	C3a (6.9-242.3)
Аутоиммунная ТТП (n=38)	2153 (343-5448)	3534 (458-7450)	585 (210-1924)	75 (29-210)	777 (128-4782)
аГУС (n=19)	7386 (603-30610)	2914 (1394-15210)	1098 (422-4840)	115 (55-280)	1237 (79-13730)
p	0.063	0.706	<0.0001	0.004	0.031

Доклад Козловской Н.Л.
IX межрегиональная конференция РДО для
Дальневосточного Федерального Округа
24-25 сентября 2021

Частота ТТП и ГУС среди взрослых пациентов с ТМА

Доклад Козловской Н.Л.

IX межрегиональная конференция РДО для
Дальневосточного Федерального Округа
24-25 сентября 2021

n=219

Adult patients

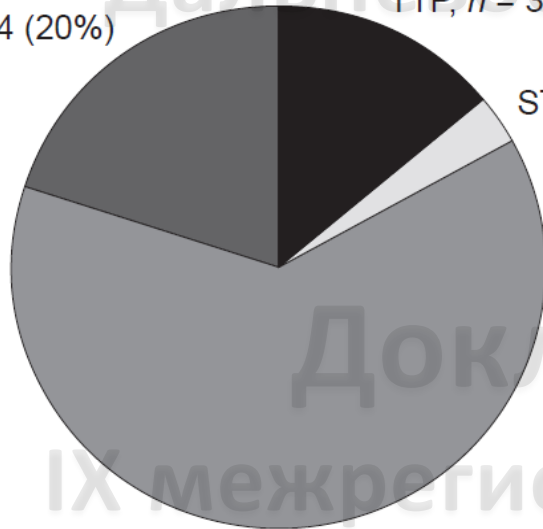
A

n=13

Paediatric patients

B

Other, n = 44 (20%)

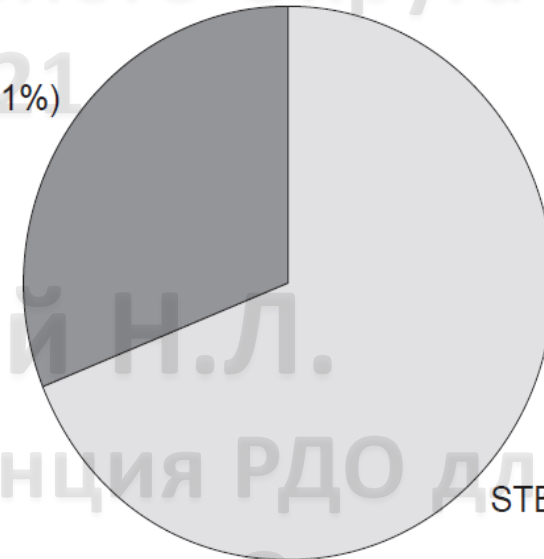


TTP, n = 31 (14%)

STEC-HUS, n = 6 (3%)

aHUS, n = 138 (63%)

aHUS, n = 4 (31%)



STEC-HUS, n = 9 (69%)

Доклад Козловской Н.Л.

IX межрегиональная конференция РДО для
Дальневосточного Федерального Округа
24-25 сентября 2021

Наследственные и приобретенные аномалии комплемента, ассоциированные с аГУС

Аномалии комплемента	Частота (%)	Основной эффект мутации или антител	
Регуляторные факторы комплемента	CFH	20-30%	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение связывания CFH с C3b или ГАГ на поверхности клеток Снижение кофакторной активности
	CFH/CFHR <i>hybrid</i>		<ul style="list-style-type: none"> Нарушение связывания CFH с C3b или ГАГ на поверхности клеток Конкуренентное взаимодействие с CFH
	CFI	4-8%	<ul style="list-style-type: none"> Нарушенная секреция CFI Уменьшение протеолитической активности
	MCP	8-10%	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение экспрессии MCP Уменьшения связывания C3b и кофакторной активности
	Анти-CFH-антитела	5-20%	<ul style="list-style-type: none"> Ингибция регулирующего действия CFH на АПК
Активирующие факторы комплемента	C3	4-8%	<ul style="list-style-type: none"> Устойчивость к CFI-опосредованной инактивации C3b Образование гиперактивной C3-конвертазы
	CFB	<1-4%	<ul style="list-style-type: none"> Резистентность конвертазы к расщеплению CFH Формирование гиперактивной C3-конвертазы
Факторы, связанные с коагуляцией	THBD	3-5%	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение кофакторной активности Сниженная активность TAFI
	DGKE	8%	<ul style="list-style-type: none"> Гиперактивация протромботических факторов и тромбоцитов
	PLG	?	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение фибринолитической активности
Другие	INF2	?	<ul style="list-style-type: none"> Механизм не описан

Вторичный ГУС: иллюстрация механизма «двойного удара»

Вторичный ГУС

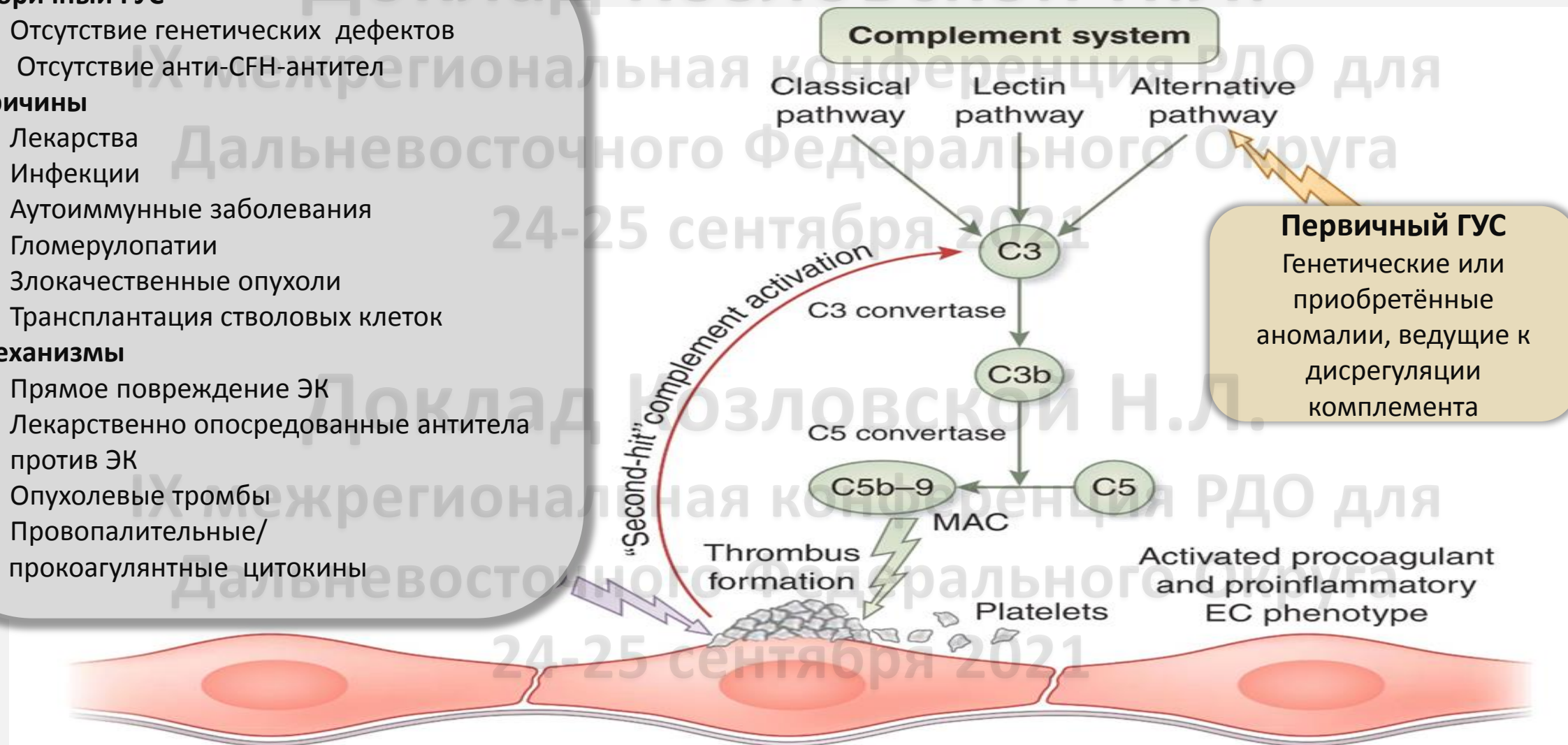
- Отсутствие генетических дефектов
- Отсутствие анти-CFH-антител

Причины

- Лекарства
- Инфекции
- Аутоиммунные заболевания
- Гломерулопатии
- Злокачественные опухоли
- Трансплантация стволовых клеток

Механизмы

- Прямое повреждение ЭК
- Лекарственно опосредованные антитела против ЭК
- Опухолевые тромбы
- Провокалительные/прокоагулянтные цитокины



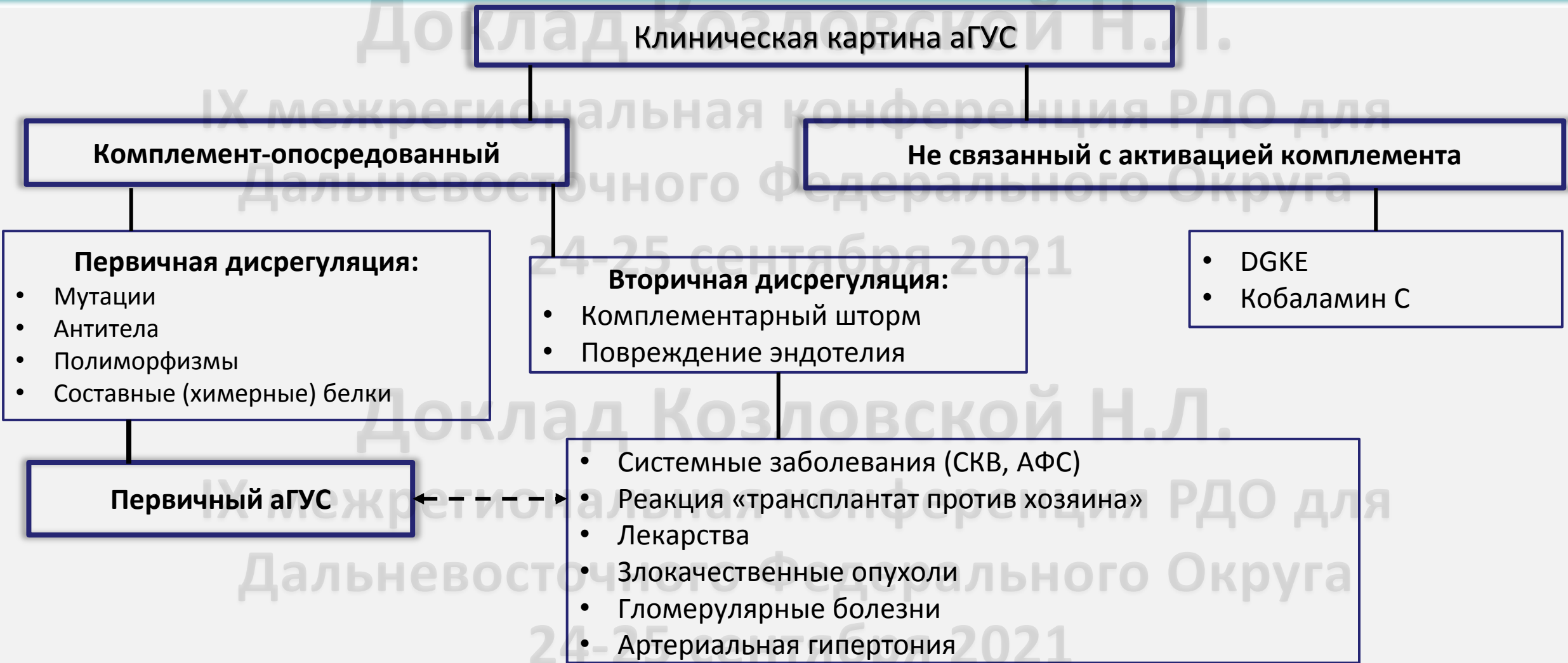
Комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия

Комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия представляет собой гетерогенную группу заболеваний с разнообразными факторами риска и провоцирующими триггерами, хотя все они характеризуются дисрегуляцией терминального пути активации комплемента

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Вторичный гемолитико-уремический синдром

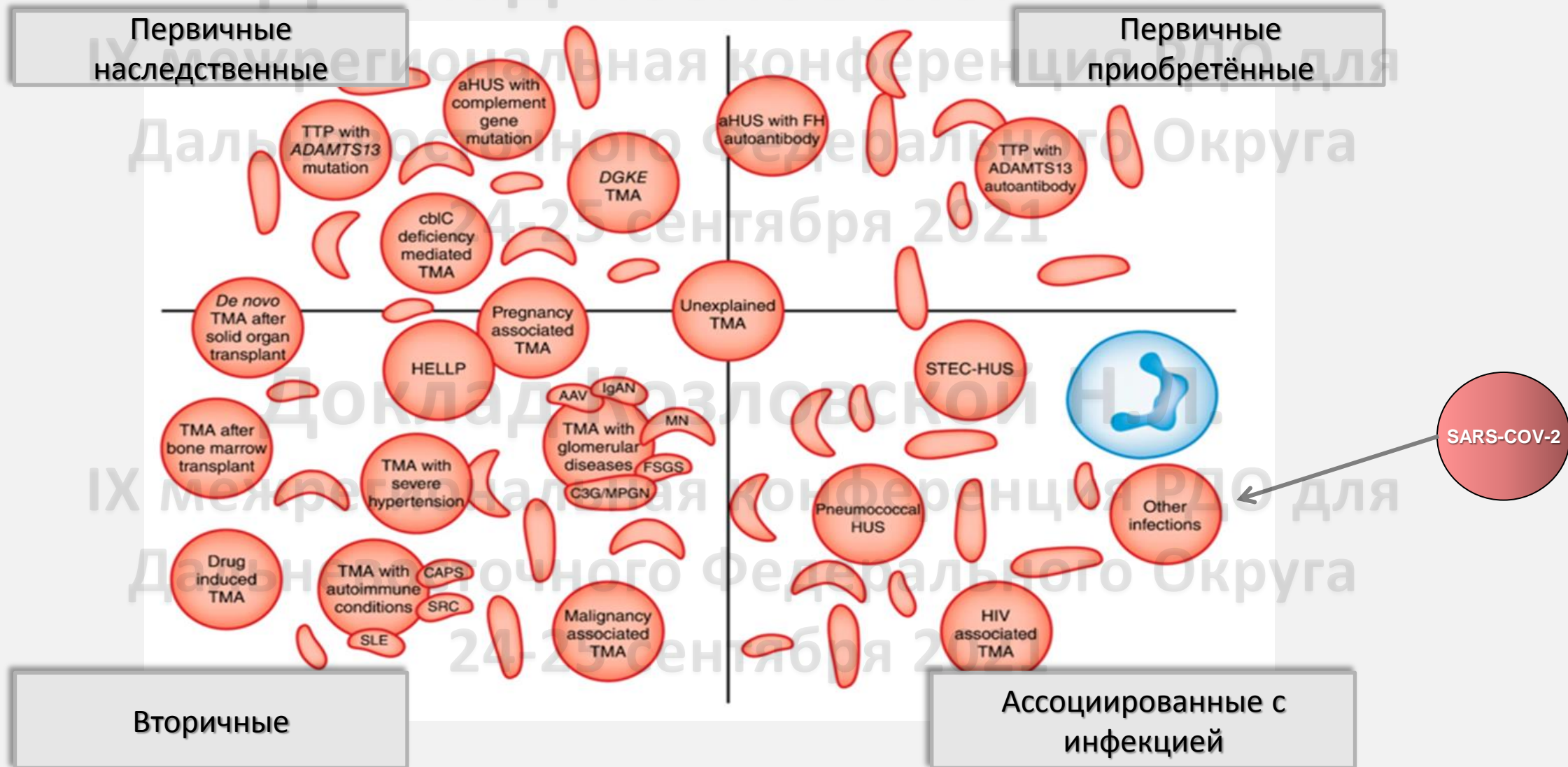
Клинический подход к пациенту с фенотипической картиной аГУС после исключения STEC-ГУС и ТТП



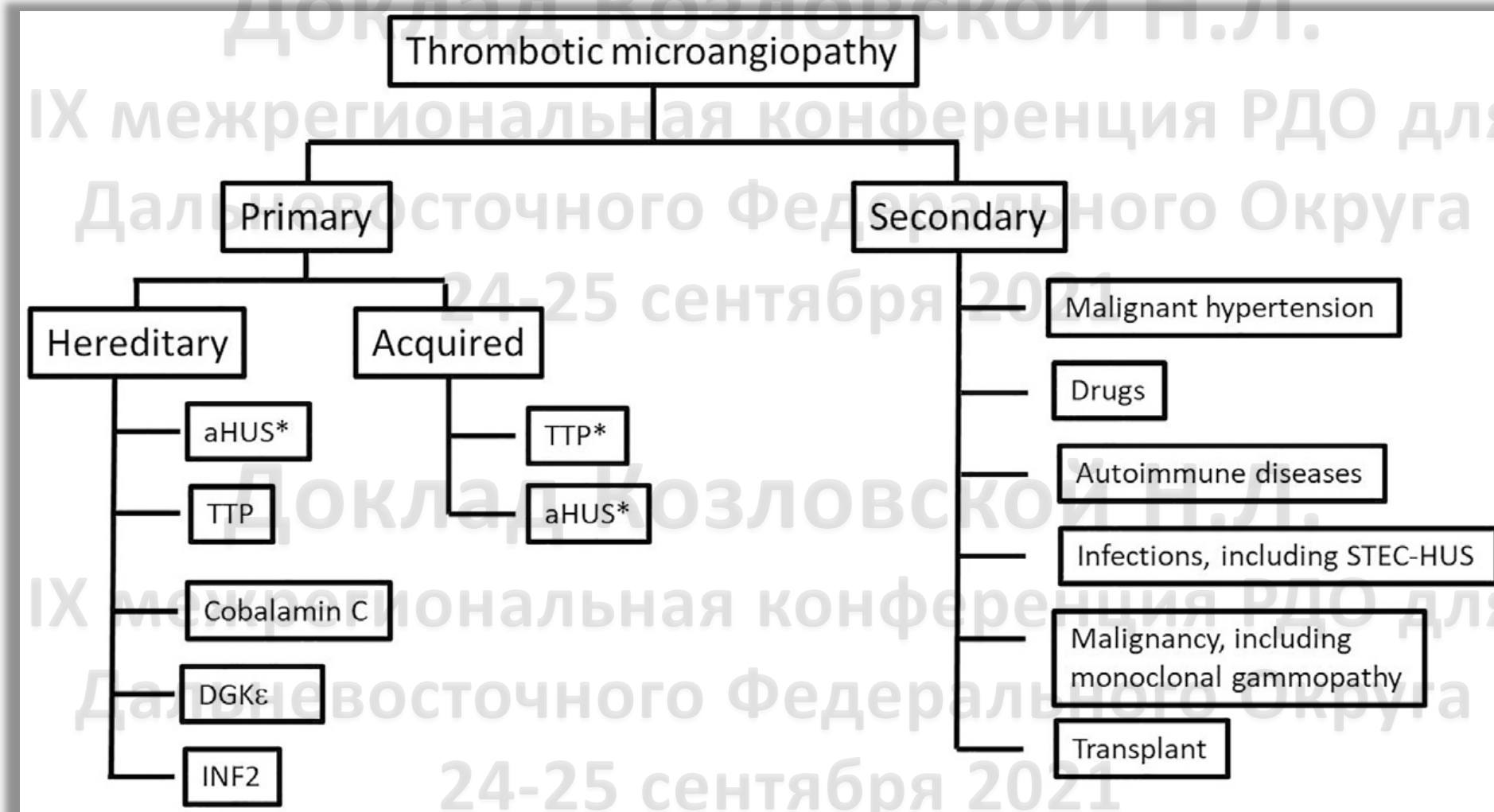
Характеристика основных форм ТМА (Olson SR et al. Am J Nephrol 2018;48;96-107)

Заболевание/осн. характеристики	ТТП	STEC-ГУС	Комплемент-опосредованная ТМА	
			Атипичный ГУС	Вторичный ГУС
Заболеваемость Возраст дебюта	1/1млн./год Взрослые (приобр.)	2/100тыс./год Дети < 5 лет	2/1млн./год Любой	Вариабельна Любой
Механизм	Дефицит ADAMTS13	Шига-токсин опосредов. повреждениеЭК	Комплемент-опосред. повреждениеЭК	Лекарства, беременность, Аутоиммунные б-ни, опухоли, трансплантация и др.
Тромбоцитопения	Обычно < 30тыс.	Обычно > 40тыс	Обычно > 40 тыс.	Вариабельна
Нарушение ф-ции почек	Умеренное, обычно СКр < 2мг/дл	М.Б. тяжелое, 50% б-х Требуют ЗПТ в дебюте	М.б. тяжелое	Разной выраженности
Экстраренальные проявления	Неврологические: Судороги, ОНМК	Неврологические -40% Желудочно-кишечные	У 20% б-х, возможны любые, всегда АГ	Различные, зависит от основной причины
Комплемент	не вовлечен (-)	+	+++	++ для
Основной диагностический тест	ADAMTS13 < 10%	Шига-токсин в стуле или крови	Специфические тесты отсутствуют	Зависит от основной причины
Лечение	ПО, ИСТ: ГКС ± RTX	Поддерживающее; ПО, Блокада комплемента	Блокада комплемента	Терапия основн. заб-я, Блокада комплемента
Прогноз (естеств. Течение)	Смертность 10-20%, рецидивы у 50% б-х	Смертность < 5%, ХБП у 30% б-х	Зависит от выявленных мутаций	Зависит от основной причины

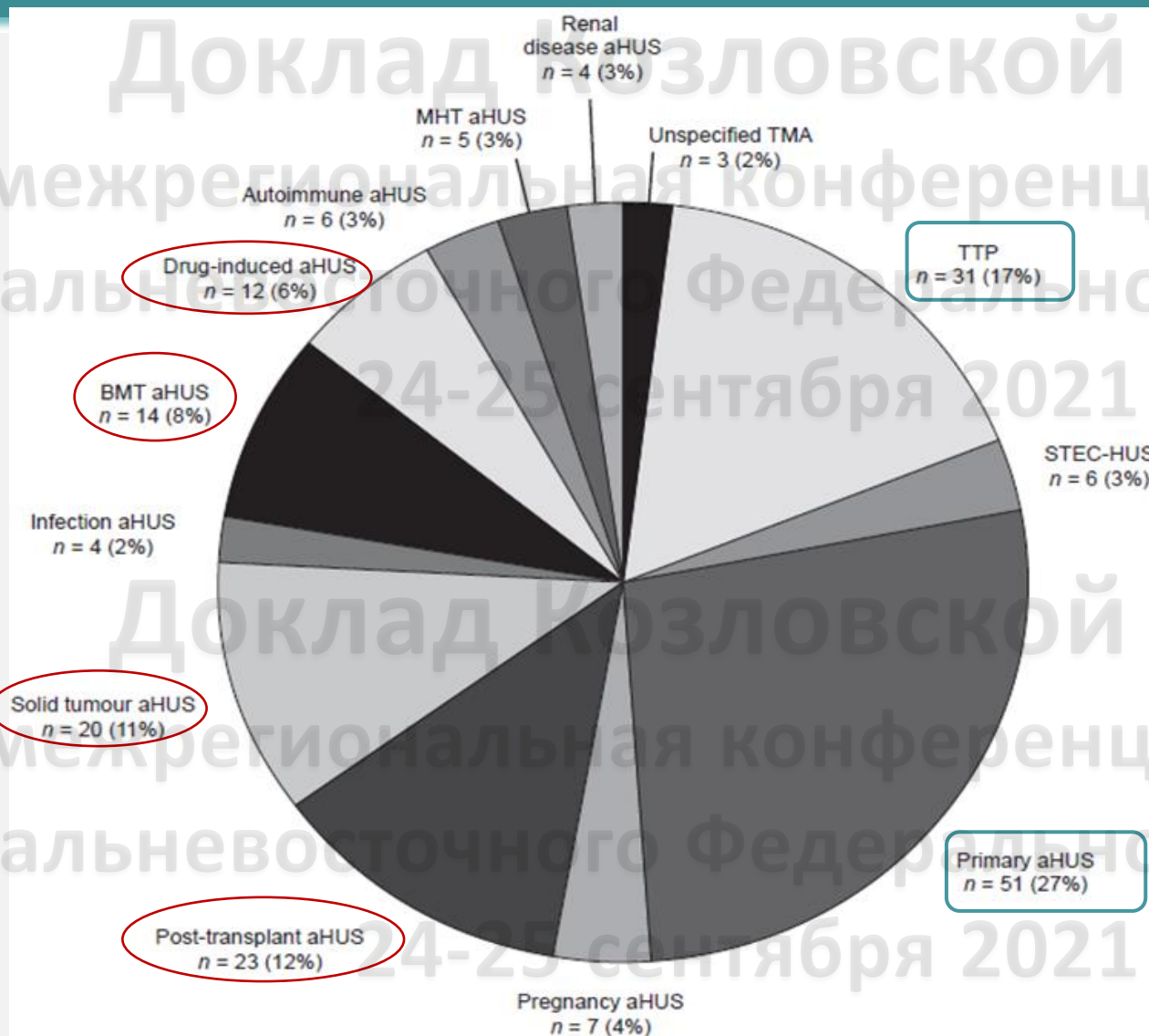
Современная классификация тромботических микроангиопатий



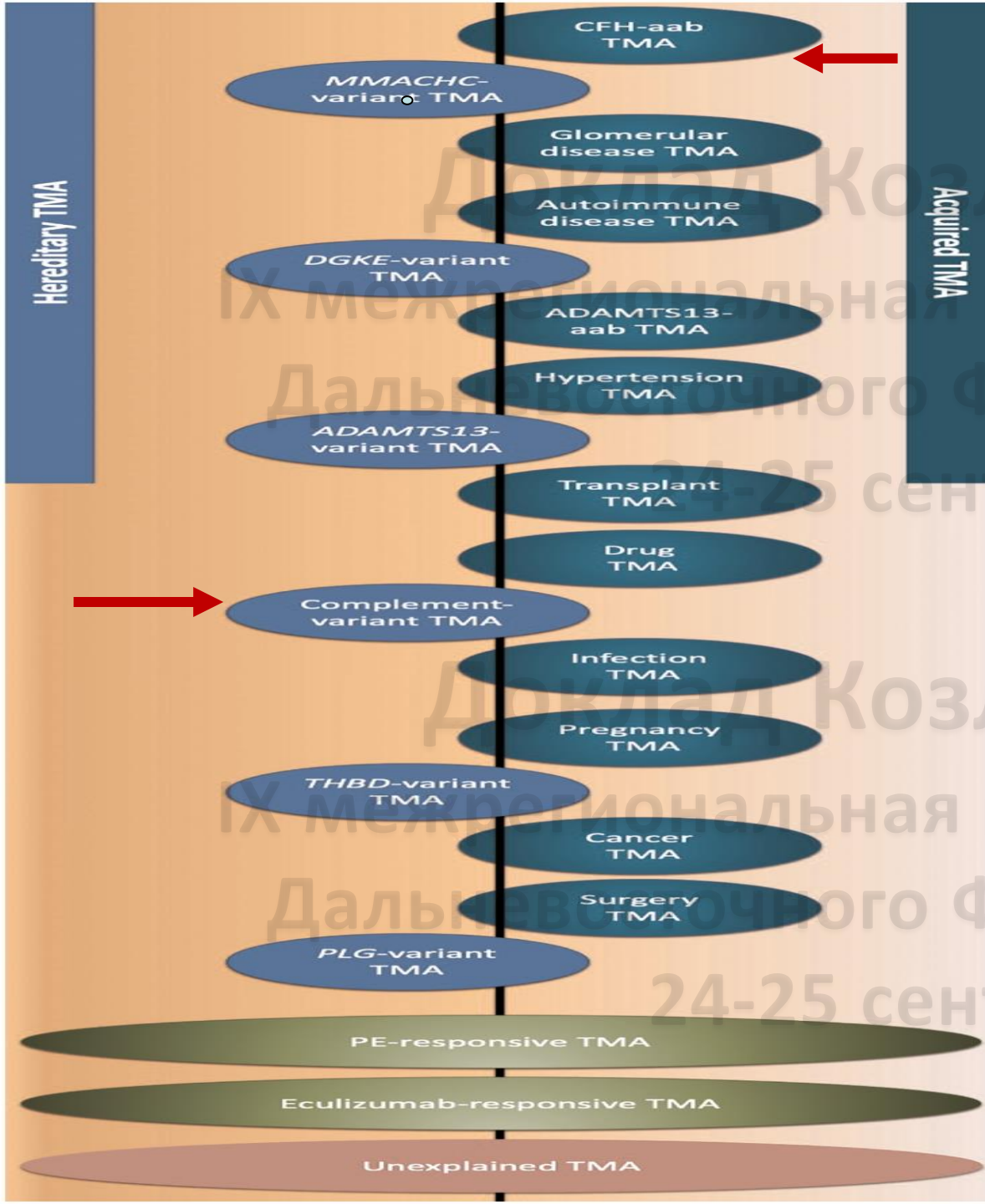
Современная классификация ТМА (одна из модификаций)



Частота различных форм ГУС в зависимости от триггера



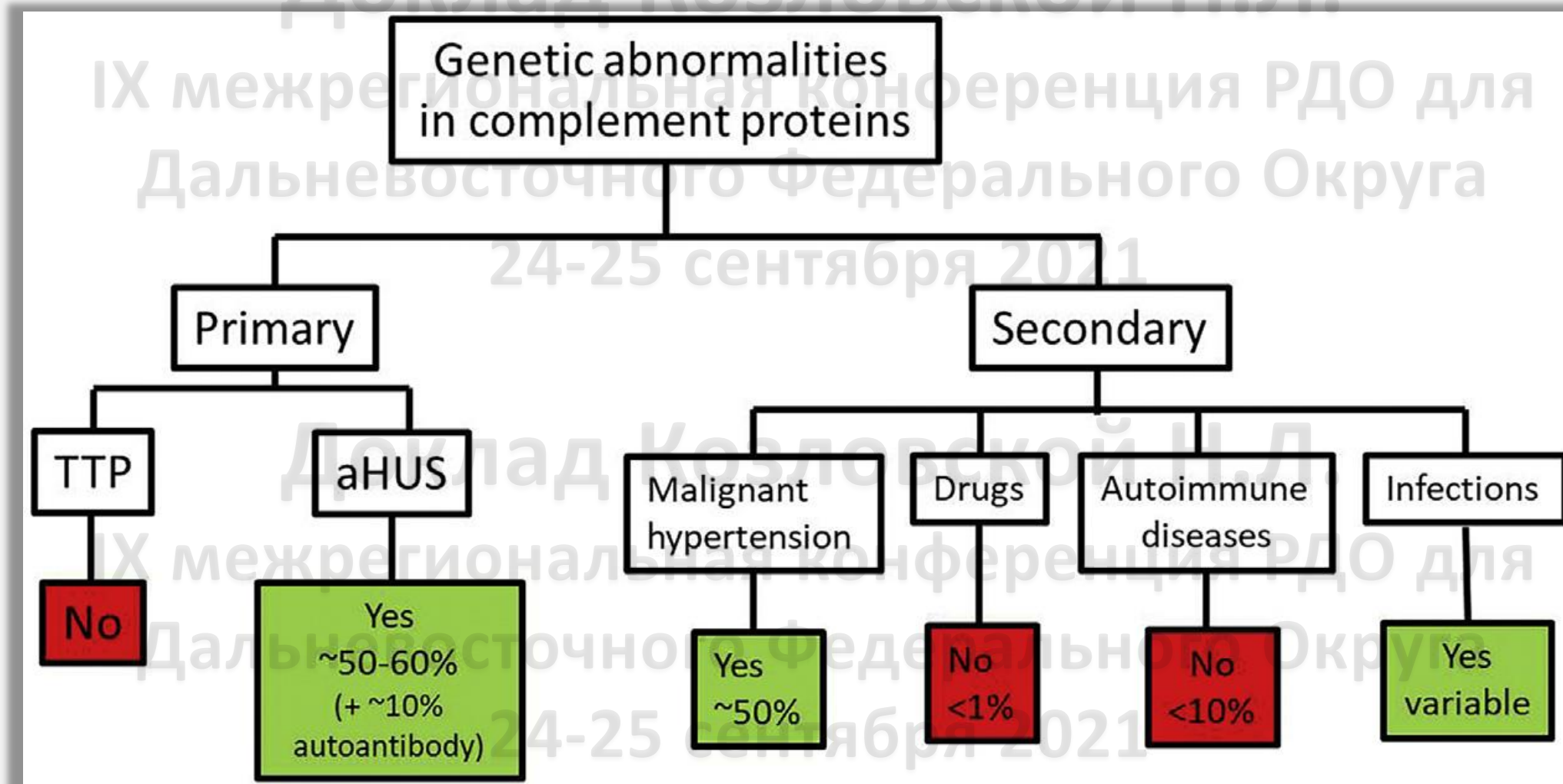
Предлагаемая новая этиологическая классификация синдрома ТМА



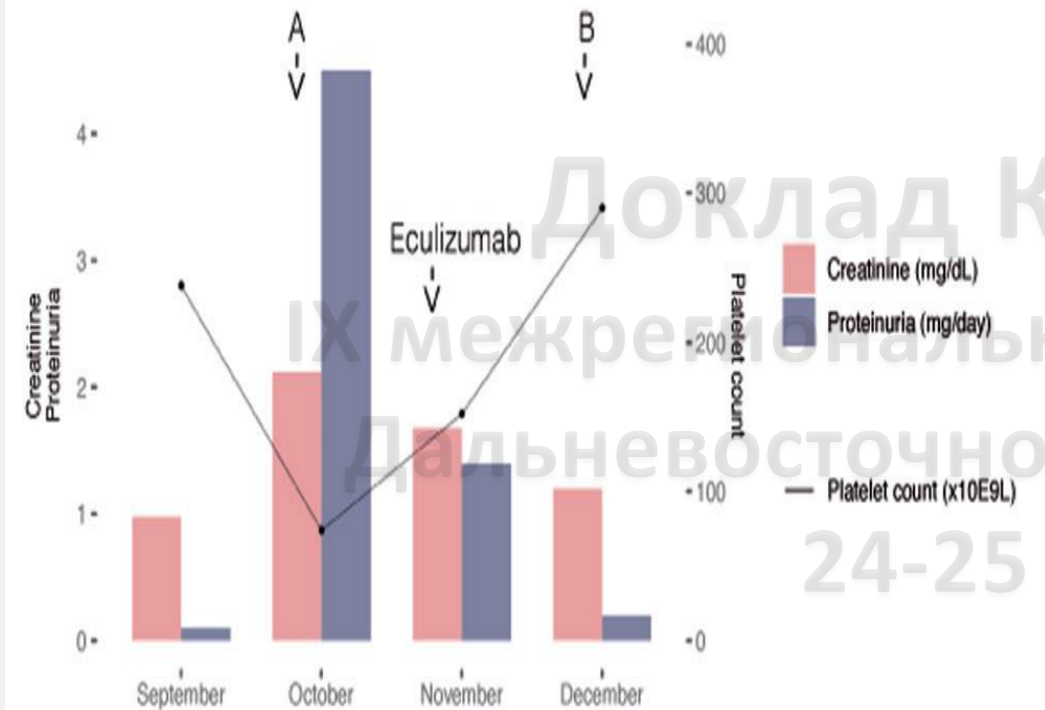
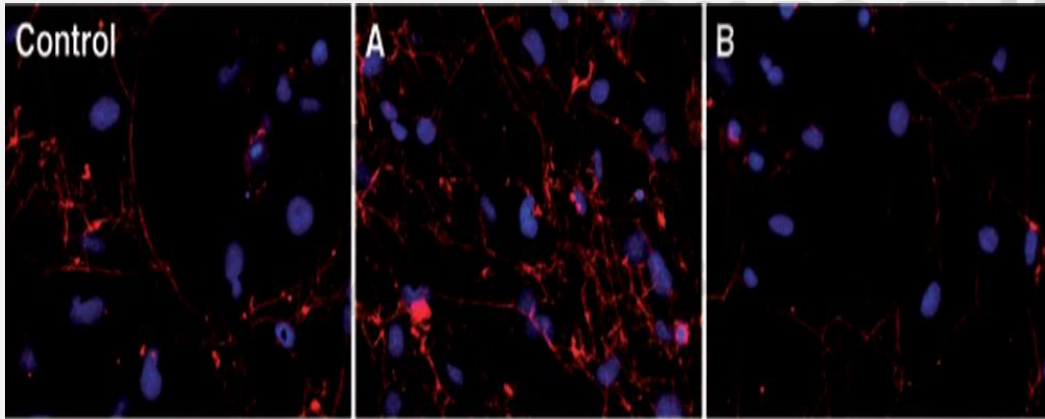
Предлагается :

- 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

Генетические аномалии комплемента при первичных и вторичных ТМА



Современные методы исследования комплемента в диагностике аГУС

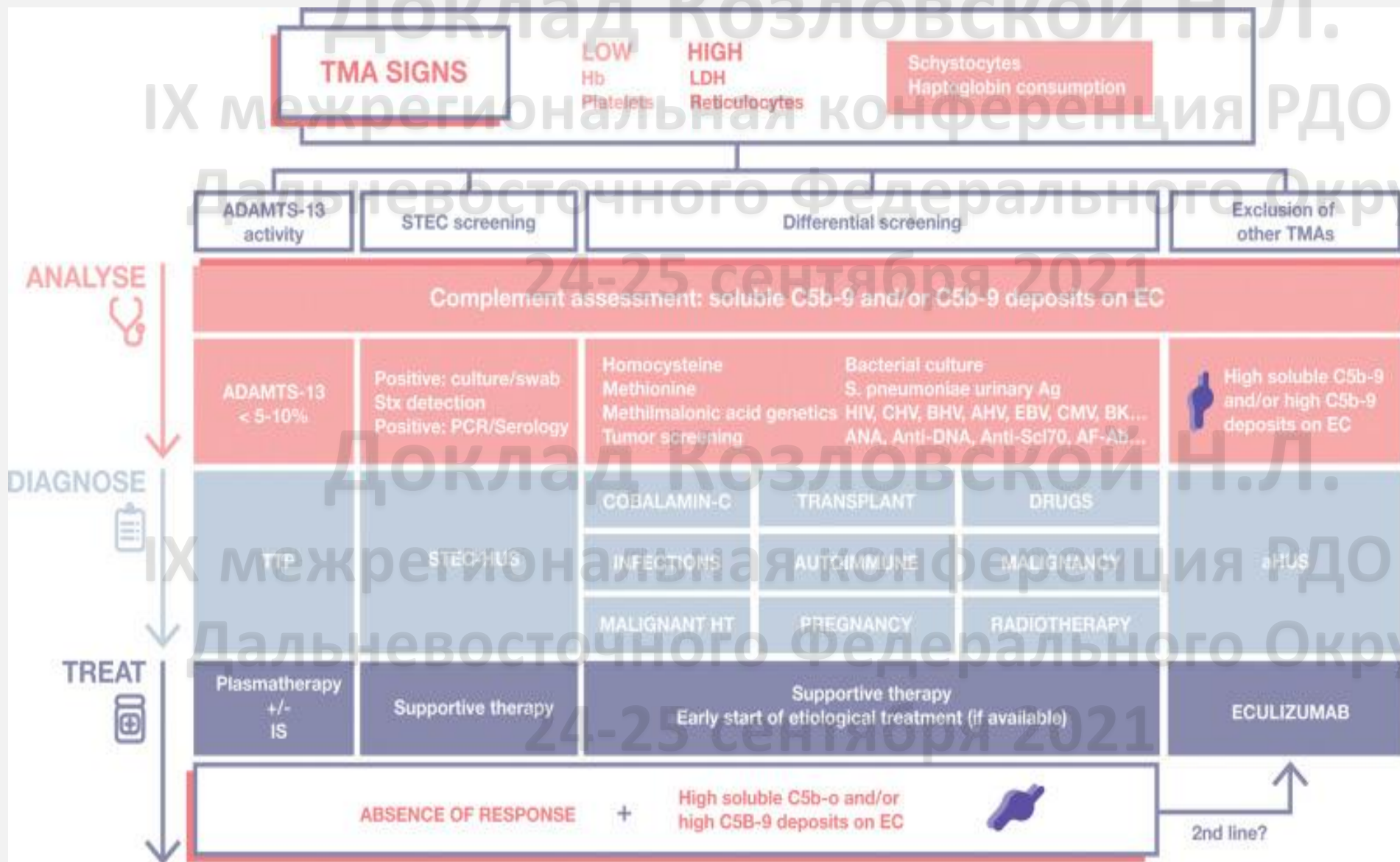


- Пациент 52 лет, диагноз Cr pancreas (T1cN0M0)
- Лечение: хирургическое, гемцитабин в течение 6 мес.
- Через 2 мес. – НС, МАГА, тромбоцитопения, быстро нарастающее повышение креатинина
- Биопсия почки: картина острой ТМА в клубочках и артериолах
- Исключены ТТП (ADAMTS13 87%), STEC-ГУС, инфекции, аутоиммунные заболевания
- Исследованы C3, C4, CH50 and C5b-9 в крови – норма
- Депозиция МАК (C5b-9) в культуре эндотелиальных клеток (А)
- Исключены рецидив опухоли (ПЭТ-КТ), лекарственная ТМА
- **Диагноз: аГУС (методом исключения)**
- Начато лечение СЗП, проведено 18 сеансов плазмообмена в течение 4 нед без эффекта
- Персистировали НС, МАГА, тромбоцитопения, сохранялась ПН
- Индуцирована терапия Экулизумабом
- Через 2 нед. нормализовалась картина крови, через 4 нед. - восстановилась функция почек, регрессировал НС
- При повторном исследовании отсутствуют депозиты МАК на ЭК (В)
- Генетическое исследование: патогенная гетерозиготная мутация CFI
- В динамике через 29 мес.: продолжается терапия Экулизумабом, сохраняется ремиссия аГУС

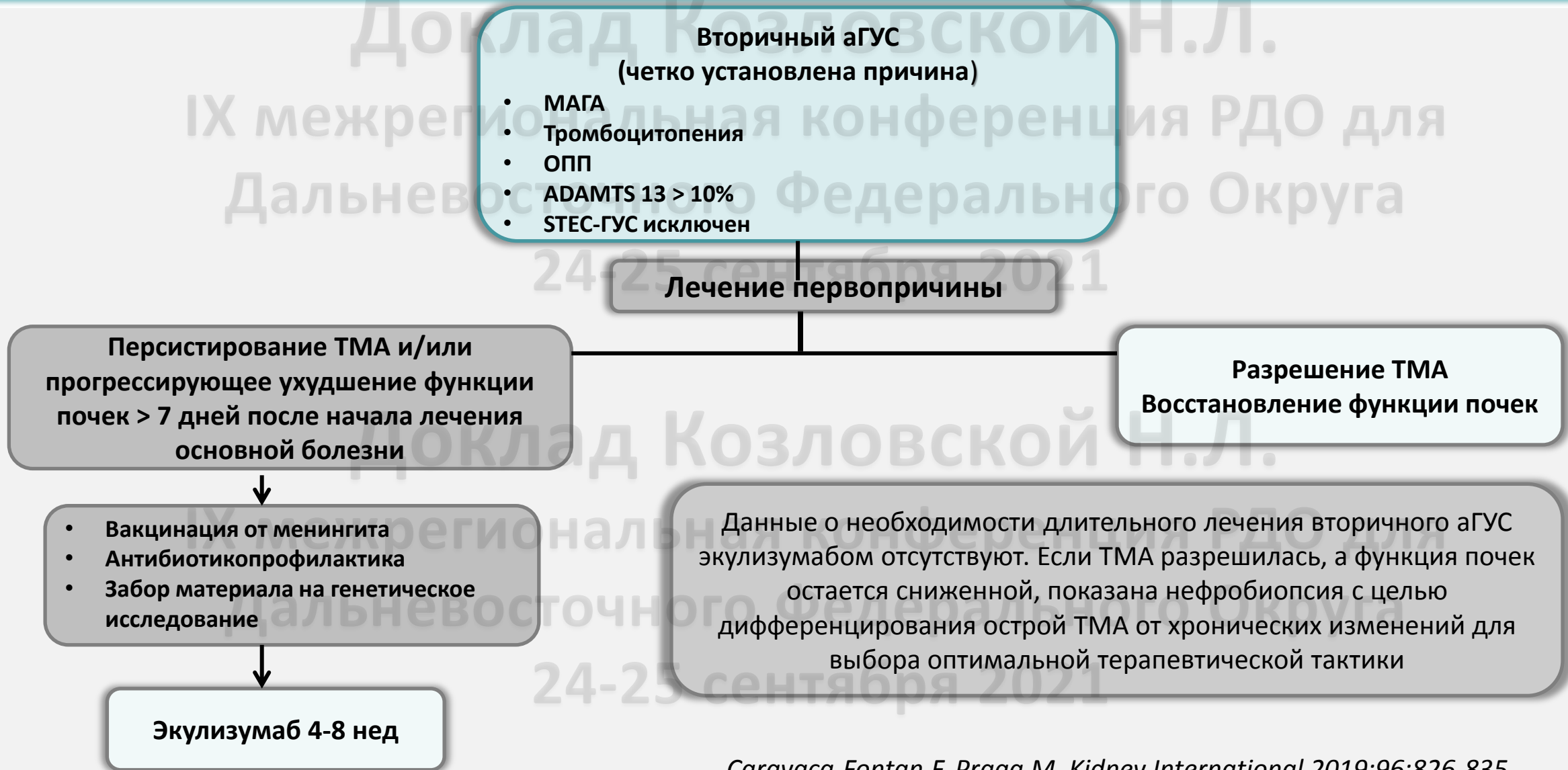
Виды исследования комплемента

- Определение содержания в крови компонентов комплемента (C3, C4, C3в, C5a) и белков-регуляторов комплемента (CFH, CFI, FB)
- Определение в крови мембрано-атакующего комплекса C5a-C9 (МАК)
- Определение экспрессии МАК на эндотелиальных клетках
- Определение удельной активности факторов комплемента
- Определение антител: к C3 конвертазе альтернативного пути комплемента (C3Nef), к компонентам C3 конвертазы, факторам H и B
- Определение экскреции с мочой компонентов комплемента и регуляторных протеинов
- Генетическое исследование системы комплемента: идентификация генетических вариантов регуляторных белков и компонентов комплемента (CFH, CFI, FB, C3, MCP, THBD, CFHR1-5, DGKE)
- Морфологические исследования : выявление депозитов комплемента в ткани почки

Диагностический алгоритм при ТМА

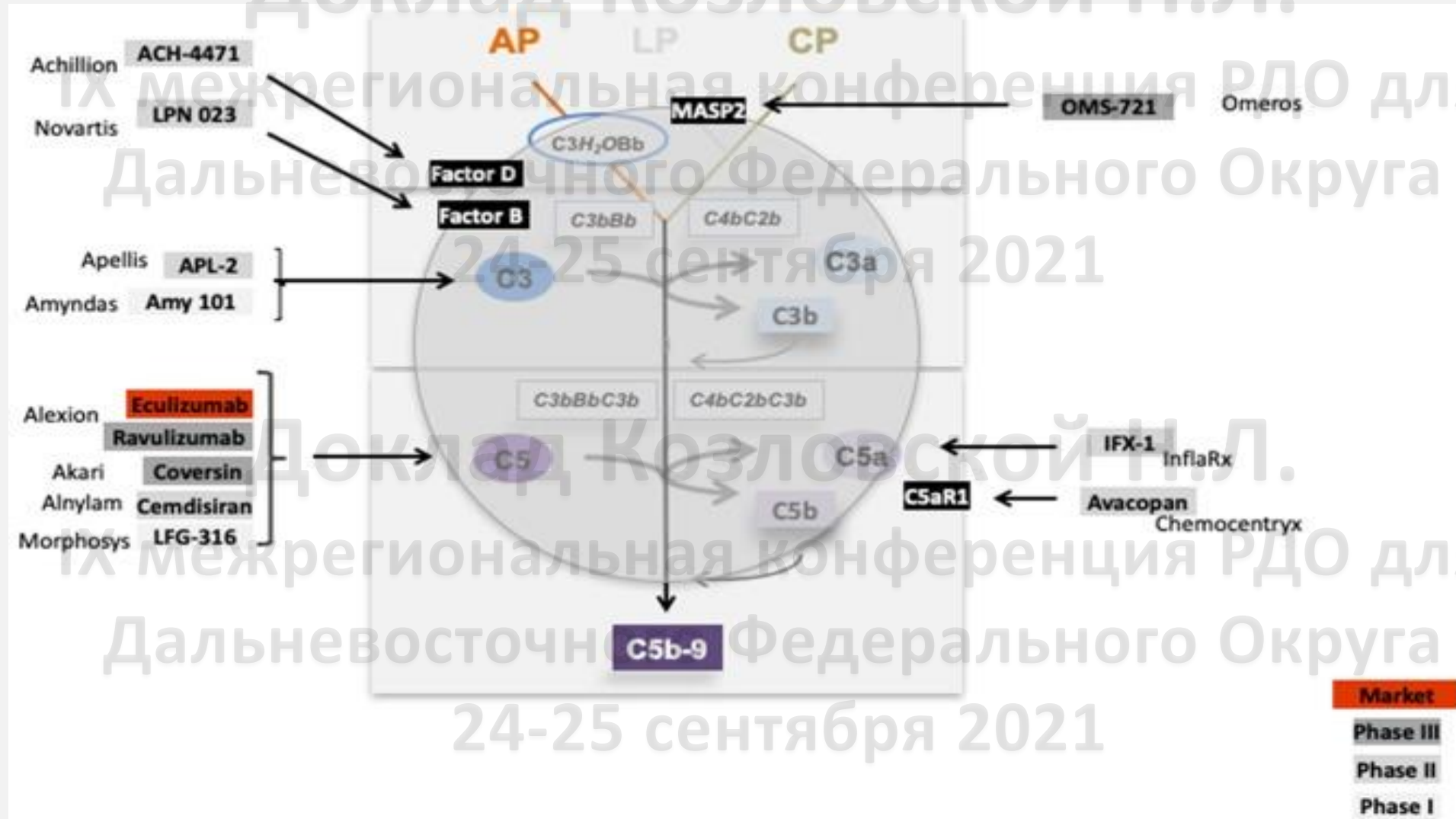


Подход к лечению вторичного аГУС



Комплемент-блокирующая терапия будущего

Доклад Козловской Н.Л.



IX межрегиональная конференция РДО для Дальневосточного Федерального Округа 24-25 сентября 2021

Доклад Козловской Н.Л. IX межрегиональная конференция РДО для Дальневосточного Федерального Округа 24-25 сентября 2021

Заключение

- ТМА – гетерогенная группа заболеваний, значительную часть которых, как ни парадоксально, составляют вторичные ТМА по общепринятой классификации
- В большинстве случаев вторичные ТМА представлены приобретёнными комплемент-опосредованными состояниями, которые сегодня именуют вторичным гемолитико-уремическим синдромом
- Наличие генетического дефекта в системе комплемента даёт основание устанавливать диагноз аГУС. 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)

Заключение

Доклад Козловской Н.Л.

- Для лечения обоих видов аГУС показано применение комPLEMENT-блокирующей терапии, однако при первичном аГУС это единственная патогенетическая терапия, а при вторичном ее необходимо сочетать с терапией заболевания, вызвавшего развитие ТМА
- Отсутствие генетической основы аГУС позволяет отменять Экулизумаб по достижении положительного эффекта

Доклад Козловской Н.Л.

IX межрегиональная конференция РДО для

Дальневосточного Федерального Округа

24-25 сентября 2021

Спасибо за внимание!