



Межрегиональная научно-практическая конференция
«Междисциплинарные вопросы нефрологии и ревматологии», посвященная 80-летию КрасГМУ
VIII региональная конференция РДО в СФО и V Енисейский форум ревматологов»
9-10 сентября 2022 | Красноярск

Атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с антителами к фактору H: от диагноза к лечению

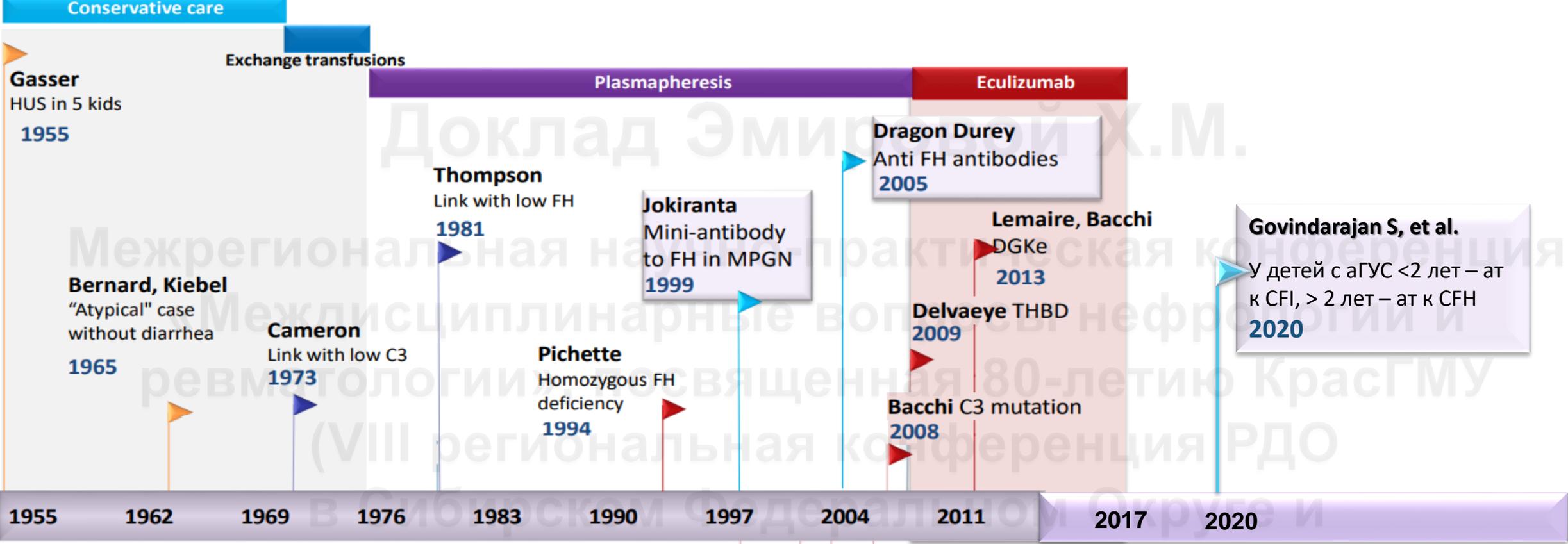
Х.М.Эмирова
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова МЗ РФ
ГБУЗ ДГКБ св.Владимира ДЗМ

Комплемент-опосредованная ТМА

Классические формы аГУС

аГУС???





Timeline aHUS 1955-2017

Alternative pathway 1954
 HUS distinct from TTP (1966), **familial (1967) Karmali. Lancet 1983;1(8325):619-20**

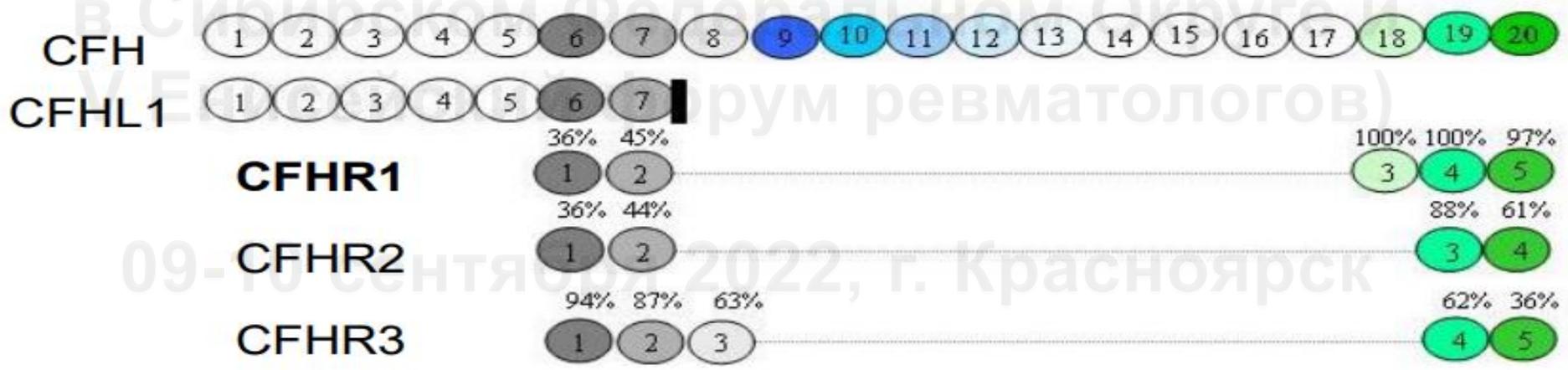
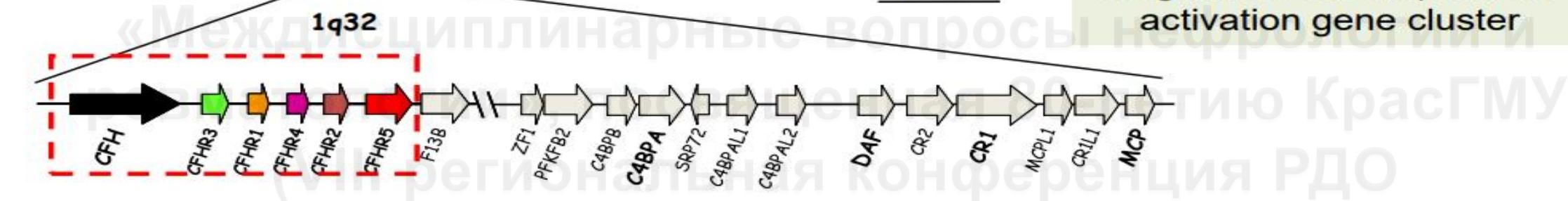
2007 **de Jorge** FB mutations
 2004 **Bacchi** CFI mutations
 2003 **Richardson** MCP mutations
 1998 **Warwicker** Link with RCA

1. Govindarajan S, et al. Immunobiology. 2020 Sep;225(5):152000. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152000. 2. Raina R, et al. Cells. 2021 Dec 18;10(12):3580. doi: 10.3390/cells10123580.

Семейство фактора Н

Доклад Эмировой Х.М.

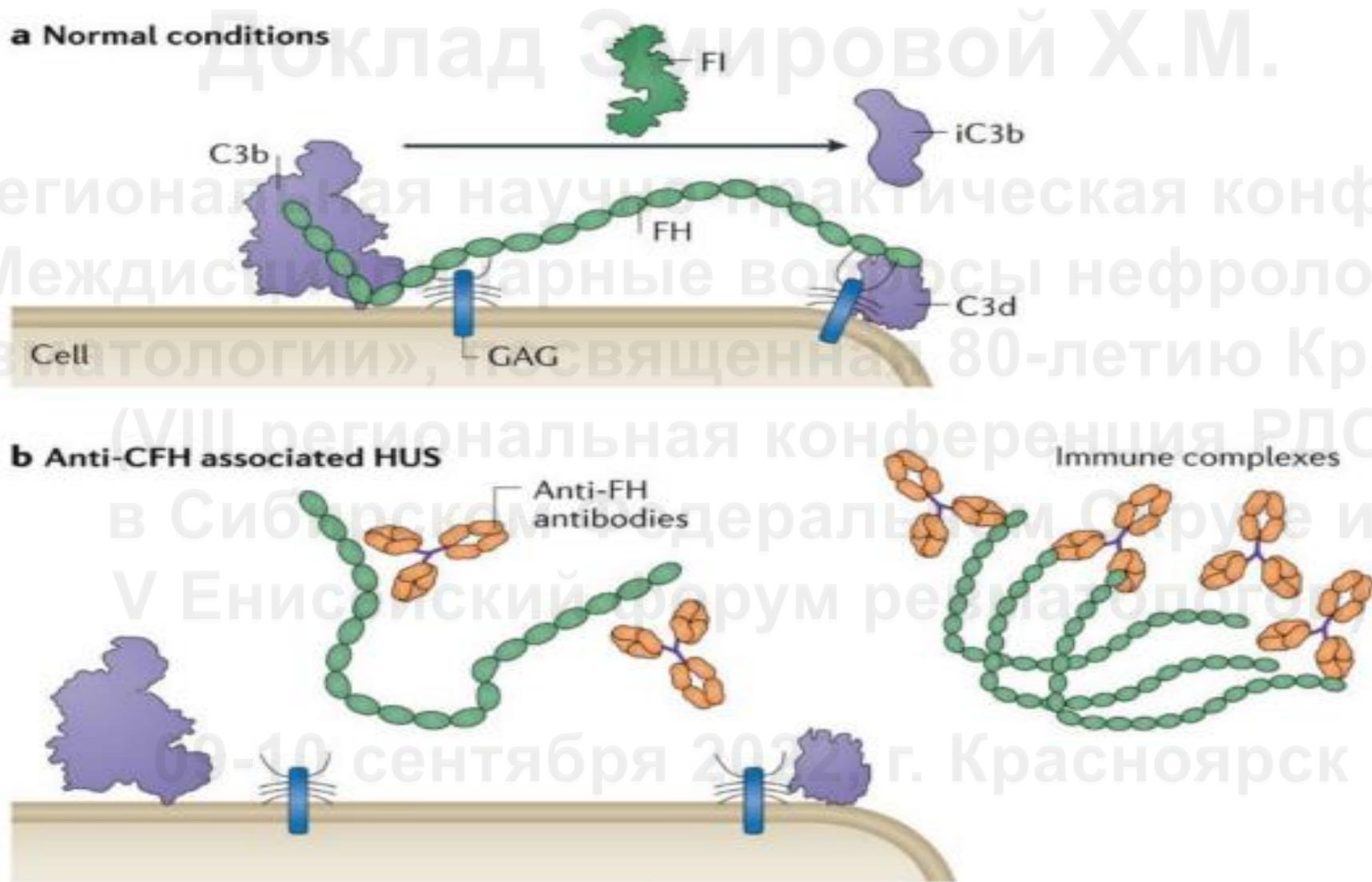
Межрегиональная научно-практическая конференция «Междисциплинарные вопросы нефрологии»



09-10 сентября 2022, г. Красноярск

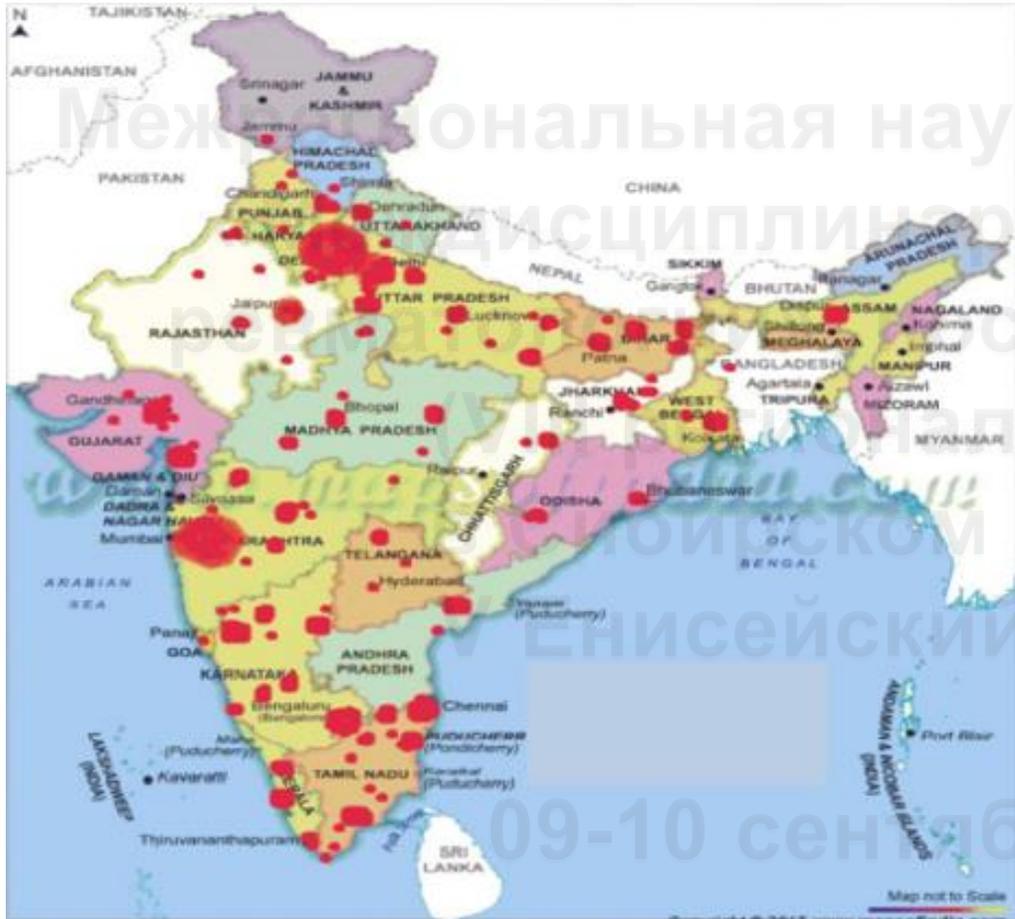
Гены CFH и CFHR имеют общие гомологичные повторы; неаллельная рекомбинация

Антитела к CFH при аГУС



Распространенность аГУС, ассоциированного с антителами к фактору H

Доклад Эмировой Х.М.



Страна	АТ-ГУС от аГУС,%
Германия (n=147)	10,9%
Великобритания (n=175)	9,7%
Франция (n=214)	6,5%
Испания (n=151)	4,6%
Италия (n=149)	0,7%
Бельгия (n=45)	13,3%
Австрия (n=100)	25,0%
Южная Корея (n=51)	29,4%
Индия (n=681)	56,0%
Российская Федерация (n=44)	16,6%

I этап: диагностика ТМА

Микроангиопатическая гемолитическая анемия

- ✓ снижение гемоглобина
- ✓ шизоцитоз >1%
- ✓ ретикулоцитоз
- ✓ реакция Кумбса отрицательная
- ✓ ЛДГ выше нормы
- ✓ низкая концентрация гаптоглобина
- ✓ повышение билирубина (+/-)

Уменьшение количества тромбоцитов

- ✓ тромбоциты <150000/mm³
- ✓ количество тромбоцитов может уменьшаться >25%, не выходя за границы нормы
- ✓ в мазках периферической крови можно обнаружить гигантские тромбоциты
- ✓ нормальное количество мегакариоцитов

Органная дисфункция

- ✓ почки, ЦНС, ССС, легкие, ЖКТ, орган зрения и др.

ДИАГНОСТИКА ДОЛЖНА БЫТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНА В ТЕЧЕНИЕ 24-48 ЧАСОВ!!!

II этап: диагностика разных форм ТМА (сроки ожидания 1-2 недели)

Shiga-toxin test	ДНК EHEC методом ПЦР, исследование ректального мазка
ADAMTS13	Исследовать до любых манипуляций с плазмой. Активность ADAMTS13 <10% - маркер ТТП; антитела к ADAMTS13
Анти CFH-AT	Желательно определять всем больным с ТМА, особенно детям и подросткам для выбора тактики лечения
Иммунологическое обследование	ANA, анти-ДНК-антитела, аКЛ, антиβ2-GP1-антитела, волчаночный антикоагулянт (при подозрении на вторичную ТМА при СКВ, АФС)
рГУС	Проба Кумбса «+», положительный рост культуры (кровь, ликвор) или ПЦР
Факторы комплемента	Оценка уровня C3, C4
SARS-CoV-2	РНК [реал-тайм ПЦР], спайковый (S) белок, антитела IgM, IgG
H1N1	РНК [реал-тайм ПЦР]
Нарушение метаболизма кобаламина	Витамин B12, гомоцистеин в крови. Хроматографическое выявление аминокислот в образцах плазмы крови/мочи (гипергомоцистеинемия, гипометионинемия, гомоцистеинурия). Хроматографическое выявление органических кислот в образцах мочи (метилмалоновая ацидурия)

III этап: молекулярно-генетическое обследование пациентов с аГУС, ассоциированным с антителами к CFH, показано при

- ✓ Дебюте заболевания в раннем возрасте
- ✓ Рецидивирующем течении
- ✓ «+» семейном анамнезе
- ✓ Отсутствии эффекта от ПО
- ✓ Перед трансплантацией почки

В 5% выявляются полиморфизмы или варианты неизвестного значения в регуляторных генах комплемента

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ: пациенты с аГУС, ассоциированным с антителами к FH, не нуждаются в рутинном скрининге на генетические варианты

Характеристика аГУС, ассоциированного с антителами к CFH

- ✓ Встречается у детей в возрасте 5-12 лет
- ✓ Подчеркивается значимость инфекционных триггеров
- ✓ В 27-58% CFH-Ат-ГУС рецидивирует (особенно в первые 2 года)
- ✓ 1/3 пациентов теряют функцию почек или умирают во время первого эпизода ГУС
- ✓ В ЗПТ нуждаются 17-74%; тХПН развивается в 20-35%

Клинические проявления аГУС, ассоциированного с антителами к CFH

- ✓ Гастроинтестинальные симптомы 83-87%
- ✓ Олигоанурия 28-50%
- ✓ Поражение ЦНС 11-40%
- ✓ ССО 10%
- ✓ Артериальная гипертензия 13-100%
- ✓ Гипокомplementемия (С3) 23-67%
- ✓ Протеинурия 59%
- ✓ Гематурия 27-41%

Характеристика пациентов с аГУС, ассоциированным с антителами к фактору CFH (n=44)

Возраст: 7 ± 3 лет; Me 6,6 [5,2; 9,5]

- 0-5 лет: 11 (25%)
- >5 лет: 33 (75%)

Распределение по полу: м/ж 21/23

Триггеры антительного аГУС

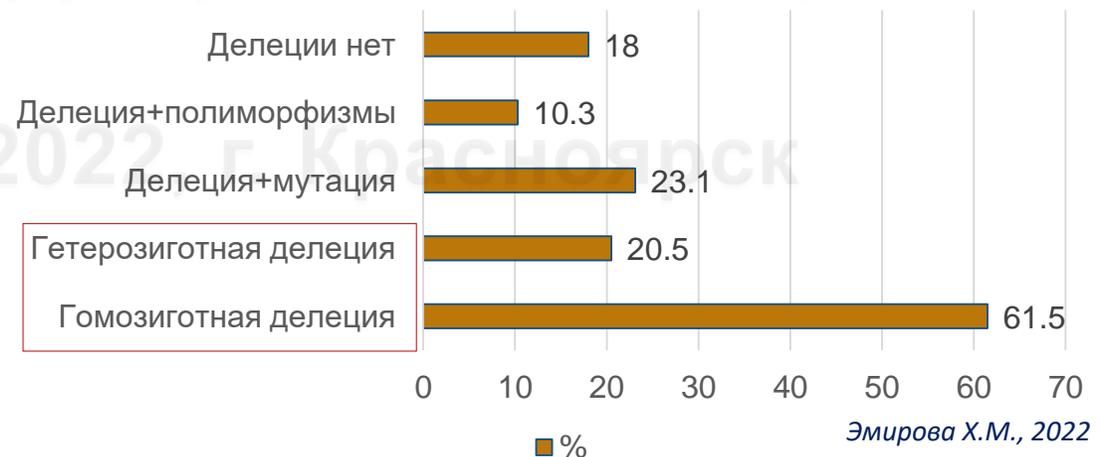


Сроки реализации болезни: Me 4 [2; 10,75]

Уровень антител к CFH (ELISA-VIDITEST anti-complement factor H) (N <1500 AU/ml)

- $27877,6 \pm 37418,5$ AU/ml (min 1840, max 200000)
- Me 21410 [4830; 33000] AU/ml

Генетический профиль (n=39): CFHR1 | CFHR3



Характеристика тяжести состояния пациентов с аГУС, ассоциированным с антителами к фактору CFH (n=44)

Поражение почек (100%)

- отеки: 63,6%
- диурез сохранен: 45,5%
- олигурия: 34,1%
- анурия: 20,4%
- макрогематурия 54,6%
- ОПП без ЗПТ: 43,2%
- ОПП с ЗПТ: 56,8%

Геморрагический синдром (68,2%)

- петехии/экхимозы: 83,3%
- кровоточивость: 30,0%

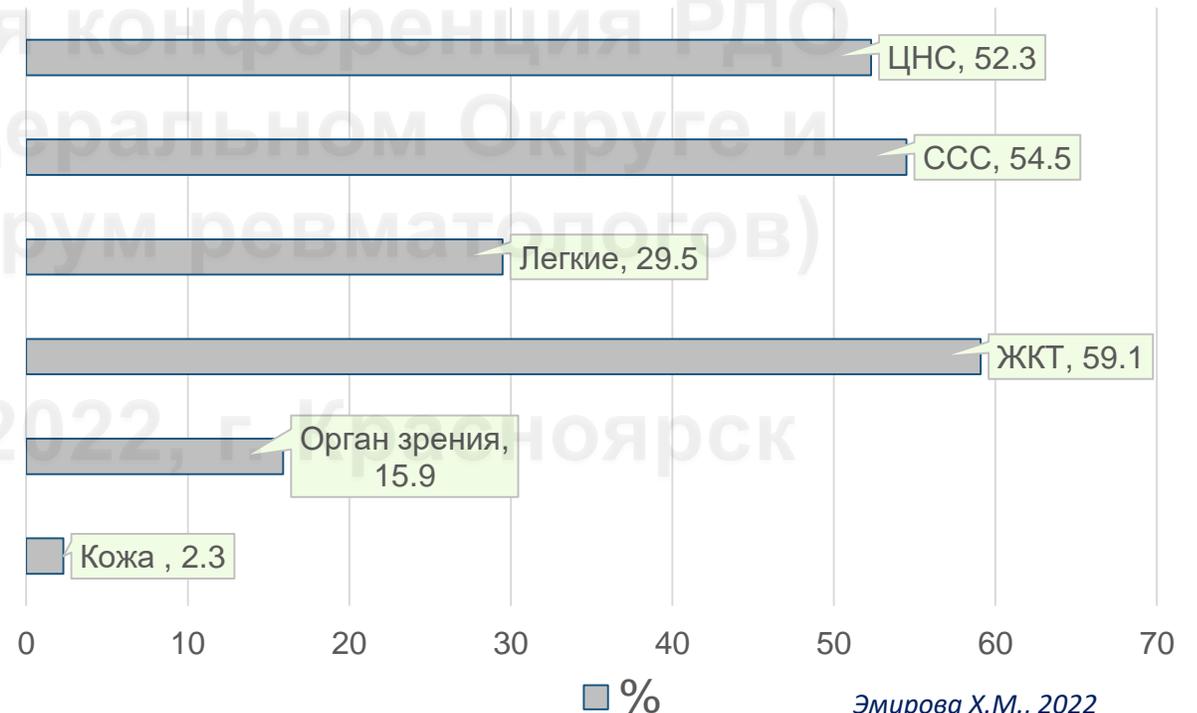
Рецидивирующее течение (40,9%)

Летальный исход (2,3%)

СПОН (68,2%)

- дисфункция 2 систем: 36,7%
- дисфункция > 2 систем: 63,3%

Экстраренальные проявления



Лабораторная характеристика аГУС, ассоциированного с антителами к CFH

Показатель	n (%)	Референсный предел	Me [25; 75]
Гемоглобин, г/л	44 (100%)	115-135	56 [48,5; 64,8]
Тромбоциты, тыс/мкл	44 (100%)	181-521	35,5[23,8; 63,5]
ЛДГ, Ед/л	41 (93,2%)	81-234	3128 [1800; 3963]
Мочевина, ммоль/л	44 (100%)	2,5-8,3	27 [17,3; 38,1]
Креатинин, мкмоль/л	44 (100%)	20-115	376,2 [224,8; 563,8]
АЛТ, Ед/л	38 (86,4%)	30-65	34 [25,5; 67,8]
АСТ, Ед/л	38 (86,4%)	15-37	124 [69; 176,3]
С3, мг/дл	44 (100%)	90-180	66 [54; 75,5]
ADAMTS13, %	39 (88,6%)	80-120	77 [70; 99]
Д-димеры, нг/мл	38 (86,4%)	0-250	1553 [1011; 2823]
Белок в моче, г/л	41 (93,2%)	отр.	5 [3; 12,6]

Частота развития СПОН и потребности в ЗПТ в зависимости от генетического профиля пациентов с антительным ГУС (n=39)

Генетический профиль	n	СПОН n (%)	ЗПТ n (%)
Гомозиготная делеция	15	9 (60%)	7 (46,7%)
Гетерозиготная делеция	5	3 (60,0%)	3 (60,0%)
Делеция в сочетании с мутациями/полиморфизмами	13	11 (84,6%)	6 (46,2%)
Делеции нет	7	6 (85,7%)	7 (100%)

Плазмаобмен при антительном аГУС

ПО  удаление циркулирующих CFH аутоантител


нормализация / улучшение регуляторной функции CFH


стабилизация АПК

- ✓ **Khandelwal et al.** (2015) продемонстрировали снижение титра аутоантител более чем на 80% после ПО №5-7
- ✓ **Американское общество афереза (ASFA)** рекомендует использовать ПО в качестве терапии 1-ой линии
- ✓ При невозможности ПО **инфузии СЗП** должны проводиться в большом объеме, чтобы достаточное количество CFH сможет преодолеть блокировку действие аутоантител CFH

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессивная терапия позволяет отменить плазмотерапию с низким риском для рецидива болезни за счет подавления аутоантител

- ✓ Преднизон
- ✓ Циклофосфамид
- ✓ Метотрексат
- ✓ Микофенолат мофетил
- ✓ Азатиоприн
- ✓ Ритуксимаб

- **Циклофосфамид** вызывает стабильное снижение аутоантител к CFH и поддержание ремиссии заболевания
- **ВВИГ** не влияют на течение антительного аГУС
- **Dragon Durey et al. (2016)** продемонстрировали, что риск развития ХБП 4-5 ст. /летального исхода составляет 35–43% при применении только ПО / поддерживающую терапию vs 10% риском у пациентов, получавших комбинацию ПО и иммуносупрессии ($p < 0,0001$)
- **ПО+ГКС+циклофосфамид (пульс №2-5 каждые 3-4 нед)** vs ММФ, азатиоприн, ГКС (длительная иммуносупрессия)
- **ПО** (до гематологической ремиссии с постепенным ↓ в течение 4–6 нед) + **ГКС** 1 мг/кг/24ч (4 нед), затем ч/з день (4 нед) с последующим ↓ дозы каждые 2 нед. до 0,2–0,3 мг/кг/48 ч (10-12 мес.)

Пациенты с аГУС, ассоциированным с антителами к CFH

- ✓ При **отсутствии** эффекта от плазмотерапии и иммуносупрессивной терапии (преднизолон, циклофосфамид, метотрексат, ММФ, азатиоприн, ритуксимаб)



I этап: **ЭКУЛИЗУМАБ 6-12 мес.**
II этап: иммуносупрессия (ММФ, азатиоприн) под контролем антиCFH-ат
III этап: отмена терапии при «-» антиCFH-ат (1-2 года)

ЭКУЛИЗУМАБ – единственное средство лечения при антительного аГУС



- ✓ При **противопоказаниях** к иммуносупрессивной терапии



- ✓ При **невозможности** проведения и неэффективности ПО (№7-10)



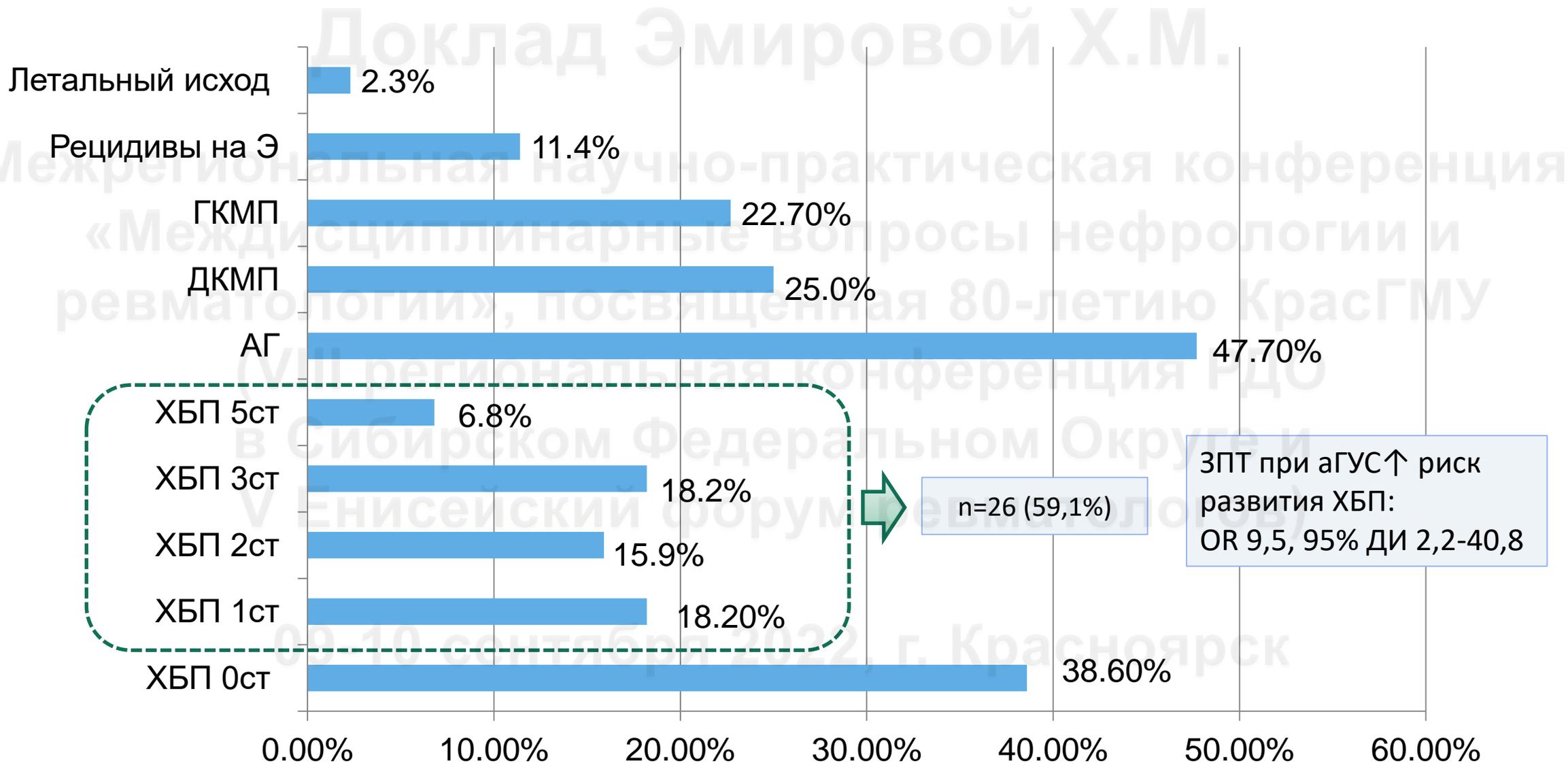
- ✓ При **ассоциации** с другими мутациями белков комплемента

Терапия аГУС, ассоциированного с антителами к СГН

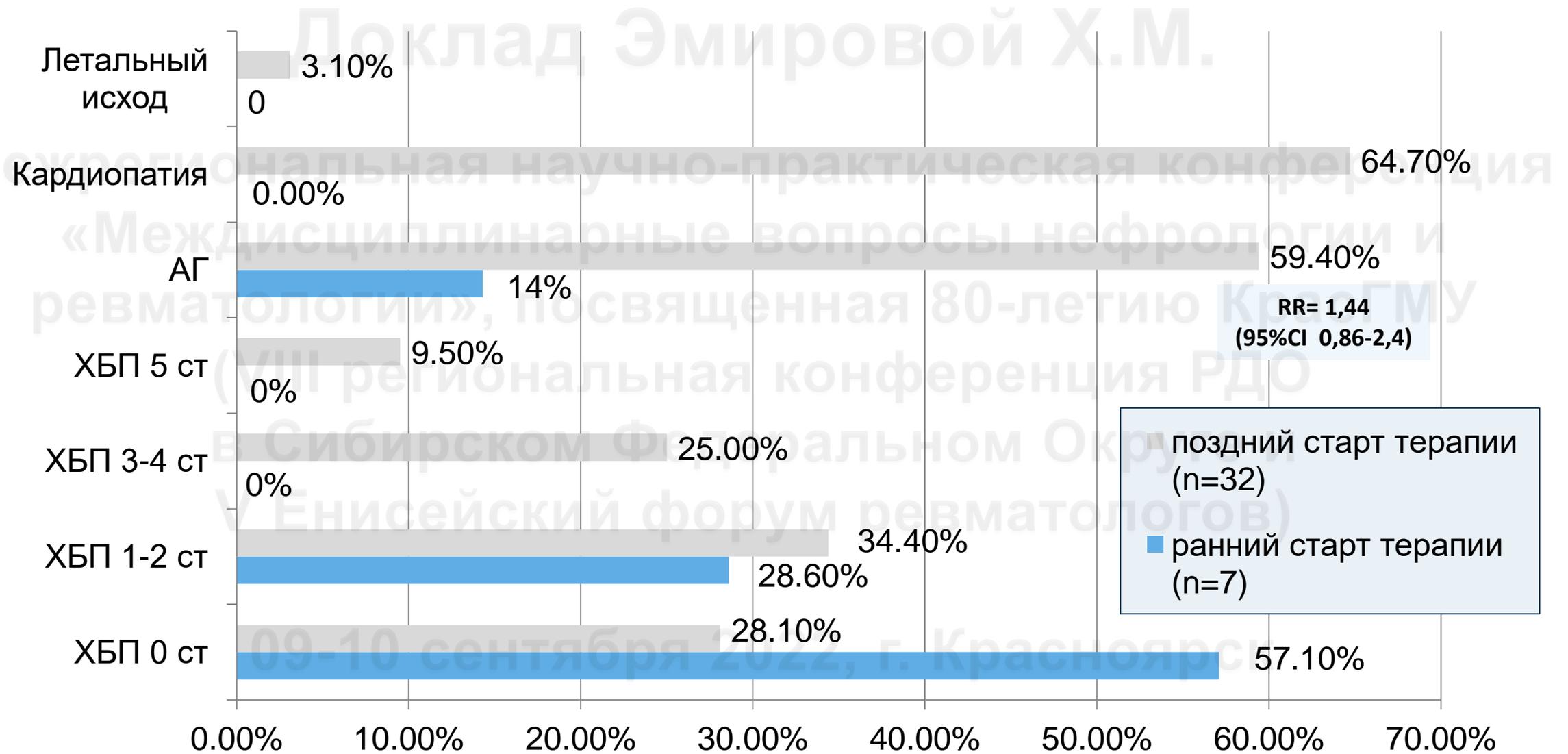
Доклад Эмировой Х.М.

Вид лечения	Число пациентов N=44 (%)
Плазмаферез	39 (88,6%)
✓ СЗП	18 (46,2%)
✓ ПО	3 (7,6%)
✓ СЗП+ПО	18 (46,2%)
Глюкокортикостероиды	26 (59,1%)
Антикоагулянтная терапия	22 (50,0%)
ММФ	5 (11,4%)
Экулизумаб	39 (88,6%)
Ритуксимаб	2 (4,5%)
Трансплантация почки	2 (4,5%)

Исходы аГУС, ассоциированного с антителами к CFH (n=44)



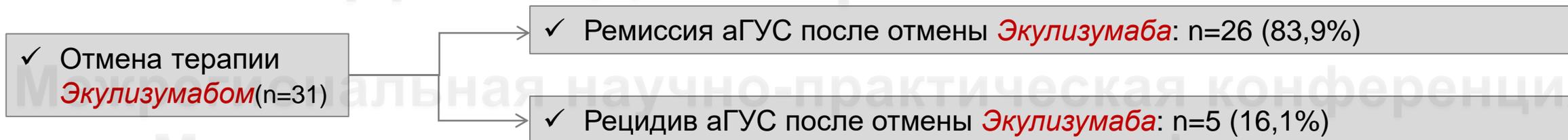
Исходы в зависимости от времени начала терапии **Экулизумабом** (n=39)



«Лучшее из всех» восстановление функции почек, наблюдается у детей при раннем старте терапии **Экулизумабом**

Риск развития рецидива после отмены **Экулизумаба**

(данные ЦГХК и ГД ДГКБ св. Владимира)



Пациент	Возраст дебюта аГУС	Генетический профиль	Длительность терапии Экулизумабом	Сроки развития рецидива
Пациент Д.	4,5 мес	мутаций не выявлено	2 года 5 мес.	6 мес.
Пациент А.	6 мес.	C3 с.3470T>C (p.Ile1157Thr)	5 мес.	5 мес.
Пациент Б.	1 год 11 мес.	неизвестен	2 года	1,5 мес.
Пациент З.	3 года 2 мес.	гетерозиготная делеция CFHR1 CFHR3	3 года	9 мес.
Пациент Л.	7 лет	неизвестен	1 год 6 мес.	3 мес.

У детей раннего возраста отмена **Экулизумаба** должна быть отложена до достижения ребенком возраста >3-5 лет

Клинический случай: пациент О., 11 лет

- ✓ Ребенок от 3 беременности, самостоятельных родов на 39 нед.
- ✓ Масса тела 3,9 кг, рост 52 см
- ✓ На грудном вскармливании до 1 года.
- ✓ Не вакцинирован по календарю из-за частых ОРВИ
- ✓ **Наследственный анамнез не отягощен**

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Клинический случай: пациент О., 11 лет

Февраль 2020 г.	кратковременная потеря сознания
12.06.20г.	лихорадка, жидкий стул, отеки, иктеричность кожи. При обследовании: Hb 59 г/л, Ur 27,3 ммоль/л, Cr 214 мкмоль/л, ↑ билирубина и ХС, гематурия, лейкоцитурия, бактериурия
V-VI 2020г.	единичные эпизоды потери сознания
XI 2021г.	лихорадка до 41°C в течение 10 дней
II 2022г.	у ребенка отмечалась темная моча, о чем он никому не сообщил

Клинический случай: пациент О., 11 лет

Госпитализации в стационар 01.03.2022г.:

потемнение мочи, слабость, рвоту, отеки, боли в животе, иктеричность кожи



- ✓ Гемоглобин - 92 г/л
- ✓ Тромбоциты - 37×10^9 /л
- ✓ Мочевина – 19,64 ммоль/л (2 – 8,3)
- ✓ Креатинин – 166,6 мкмоль/л (53-124)
- ✓ ADAMTS13 – 87%
- ✓ Протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия
- ✓ УЗИ ОМС: ПП 100x48 мм, ЛП 93x44 мм, эхогенность паренхимы повышена

- ✓ Инфузионная терапия
- ✓ а/б терапия
- ✓ Диуретики
- ✓ Антикоагулянты
- ✓ Трансфузия эритроцитов, СЗП

13.03.22г.: судорожный синдром

Диурез сохранен, моча темно-коричневого цвета

Hb 68 г/л, PLT N к 8 сут, далее ↓, Ur 45,6 ммоль/л, Cr 724 мкмоль/л

16.03.22г.: ЗПТ (ПД)

01.04.22г.: перевод в ДГКБ св.Владимира

- ✓ Гемоглобин - 99 г/л
- ✓ Гаптоглобин 0,03 мг/л
- ✓ Тромбоциты - 124×10^9 /л
- ✓ ЛДГ 789 Ед/л
- ✓ Мочевина – 13,66 ммоль/л
- ✓ Креатинин – 519,35 мкмоль/л
- ✓ СЗ 36 мг/дл (80-190)
- ✓ Анурия



01.04.22г.: галлюцинации

02.04.22г.: тонико-клонические судороги

- ✓ **МРТ ГМ:** картина симметричных зон гиперинтенсивности в области подкорковых ядер с обеих сторон, перивентрикулярных отделов белого вещества головного мозга, кистозное образование эпифиза.
- ✓ **Фундоскопия:** пурчороподобная ретинопатия
- ✓ **ЭхоКГ:** ЛЖ 50 мм с ФВ 79%, расширение АО, концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, недостаточность ТК +, ЛК+, АК 2+, МК 1+.

Диагноз: аГУС

04.04.22г.: экулизумаб

Клинический случай: пациент О, 11 лет

Доклад Эмировой Х.М.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИТЕЛ КЛАССА IgG ПРОТИВ ФАКТОРА Н	
ФИО:	Дата рождения: 19.03.2011
Образец: Сыворотка	Пол: М
Дата поступления : 13.04.2022	Дата исследования: 15.04.2022
Результаты исследования (содержание антител, AU/ml): 75000. Норма: менее 1500.	

Диагноз:
аГУС, ассоциированный с антителами к CFH (гомозиготная делеция CFHR1|CFHR3)

- 18.04.22г.: ЗПТ прекращена
- Регресс внепочечных проявлений

Молекулярное кариотипирование

	Тип нарушения	Координаты	Протяженность	Затронутые гены	Частота	Количество копий
1	Homozygous deletion	chr1:196774801-196832189	57389	CFHR1, CFHR3		

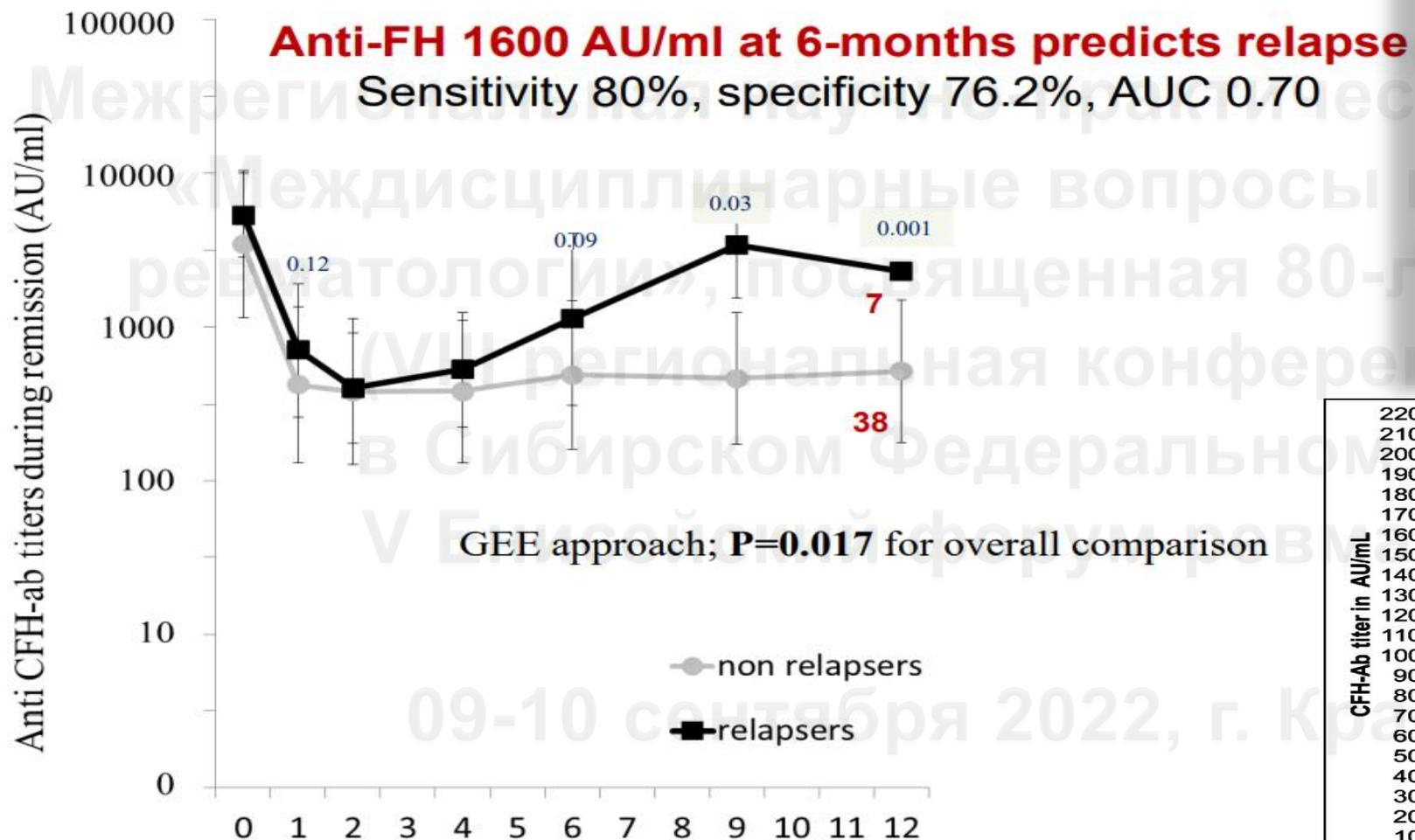
- ✓ Гемоглобин 126 г/л
- ✓ Тромбоциты 490 x 10⁹/л
- ✓ ЛДГ 214 Ед/л
- ✓ Мочевина 8,61 ммоль/л
- ✓ Креатинин 76,53 мкмоль/л
- ✓ С3 116 мг/дл (80-190)
- ✓ Протеинурия 1,06 г/л



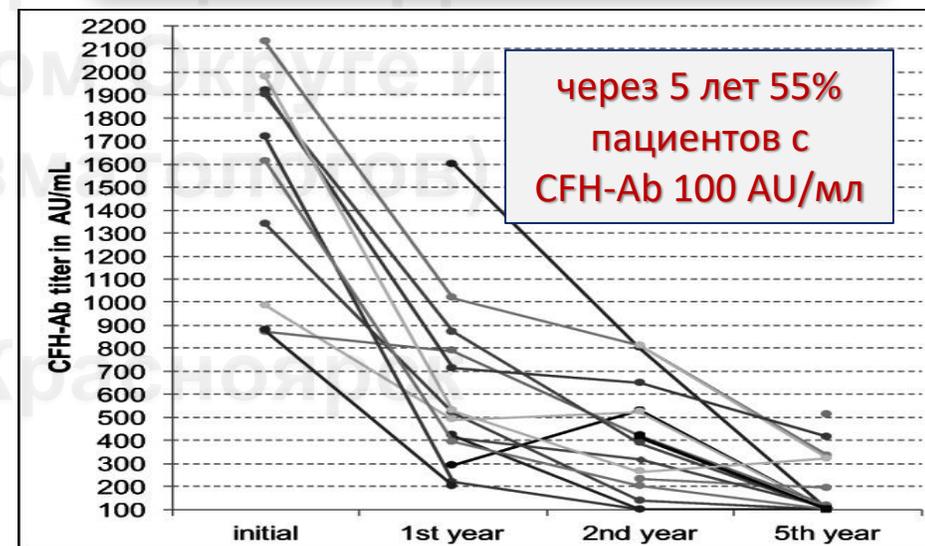
Терапия **Экулизумабом** продолжается

Уровень антител к CFH и рецидивы

Доклад Эмировой Х.М.



- ✓ Контроль ат к CFH между 7 и 28 днями, далее каждые 3-6 мес.
- ✓ Титр ат к CFH > 1500 AU/мл в течение первых 12–24 мес. связан с повышенным риском рецидива
- ✓ Рецидивы возникают после легких инфекционных заболеваний в первые 2 года!!!



Заключение

- ✓ аГУС, ассоциированный с антителами к CFH – приобретенная форма аГУС, на долю которой приходится 10% всех случаев
- ✓ Частота встречаемости «аутоиммунного» ГУС у детей 5-25%, у взрослых 19%
- ✓ Инфекционные события – частый триггер заболевания
- ✓ «Аутоиммунная» форма аГУС чаще протекает с внепочечными проявлениями
- ✓ Рецидивы наблюдаются в течение первых 6-12 мес.
- ✓ Тщательный контроль титра антител к CFH в течение первого год
- ✓ Титры антител плохо коррелируют с исходом и исчезают у большинства пациентов (55%) в течение 5 лет.
- ✓ Требуются проспективные исследования для определения подходящей и оптимальной продолжительности иммуносупрессивной терапии и сроков, когда от нее можно безопасно отказаться

Благодарю за внимание!