

Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме

Профессор Козловская Н.Л.

Межрегиональная научно-практическая конференция
«междисциплинарные вопросы нефрологии и ревматологии»,
VIII Региональная конференция РДО в Сибирском Федеральном округе и
V Енисейский форум ревматологов

9-10 сентября 2022г

Загадочная тромботическая микроангиопатия: 100 лет назад



Dr. Eli Moschcowitz

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

An Acute Febrile Pleiochromic Anemia with Hyaline Thrombosis of the Terminal Arterioles and Capillaries:

An Undescribed Disease*

ELI MOSHCOWITZ, M.D.
NEW YORK

THIS CASE IS REMARKABLE, clinically and anatomically.

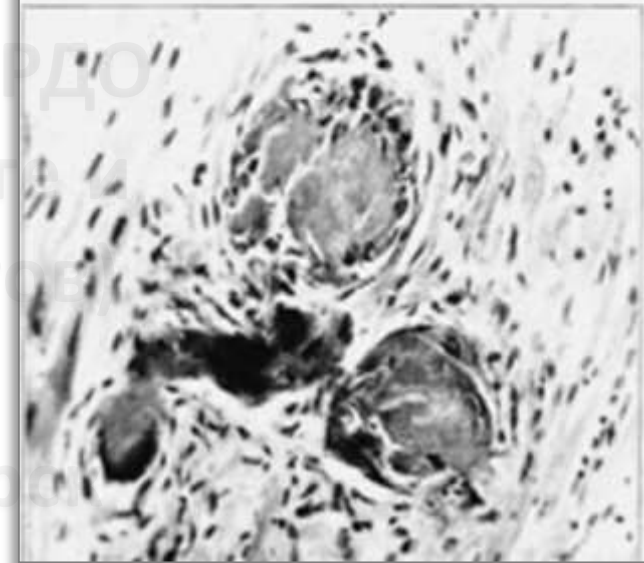
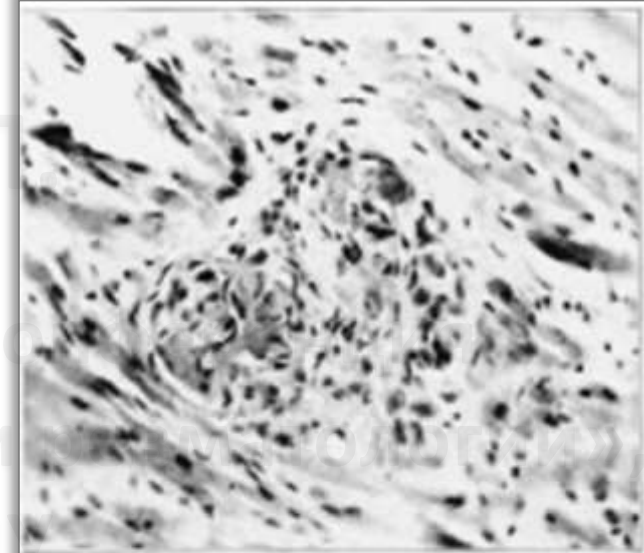
Report of Case

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 ex-

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,

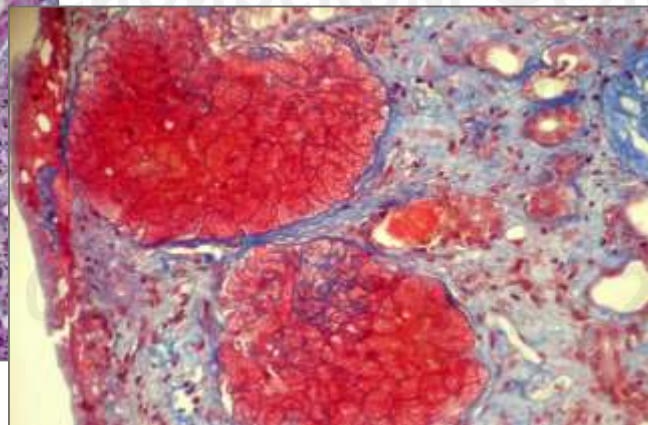
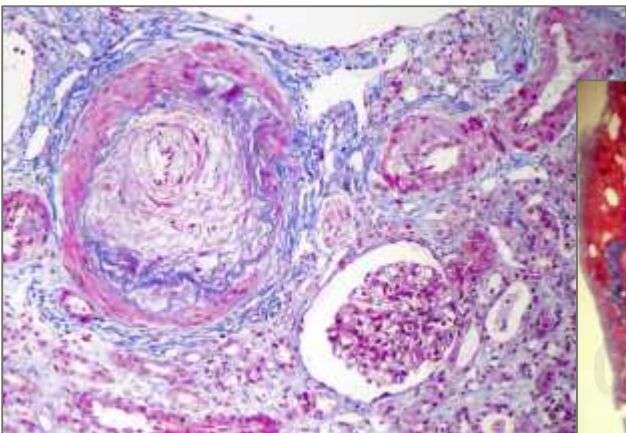
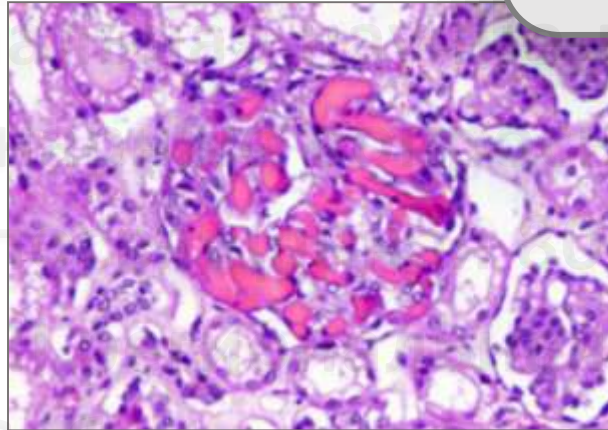
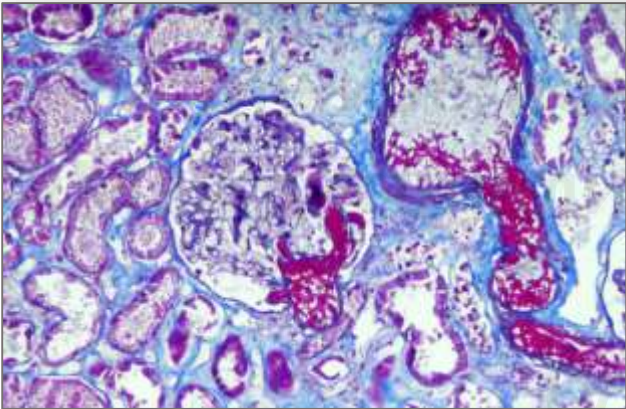


Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anaemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. Arch Intern Med. 1925;36:89-93

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**

Многообразии тромботических микроангиопатий

- **Дефицит ADAMTS 13: ТТП**
- **Дисрегуляция комплемента:** комплемент-опосредованная ТМА (аГУС, вторичный ГУС)
- **ТМА, ассоциированная с инфекцией:**
 - ✓ **E.coli, Sh.dysenteriae**, Campylobacter jejuni
 - ✓ Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma Pneumoniae
 - ✓ ВИЧ, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр,
 - ✓ Парвовирус В19, ВК вирус, вирусы гриппа, вирус varicella zoster
 - ✓ Протозойная инфекция: Toxoplasma gondii
 - ✓ Erlichiosis, Capnocytophaga canimorsus, Plasmodium vivax (малярия), укусы змеи (Bothrops jararaca), лихорадка Денге, лихорадка Западного Нила, лихорадка Чикунгунья
- ✓ **SARS-COV-2**
- **ДВС-синдром**
- **Беременность**

- Системная красная волчанка
- Антифосфолипидный синдром
- Системная склеродермия
- Васкулиты/гломерулонефриты
- Злокачественная артериальная гипертензия
- **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

Международная классификация болезней 10-го пересмотра

Класс 3: Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм

D55-D59 – Гемолитические анемии

D59 – Приобретенная гемолитическая анемия

D59.3 – Гемолитико-уремический синдром

Класс 13: Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани

M30-M36 — Системные поражения соединительной ткани

M31 — Другие некротизирующие васкулопатии

M31.1 — Тромботическая микроангиопатия: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

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

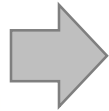
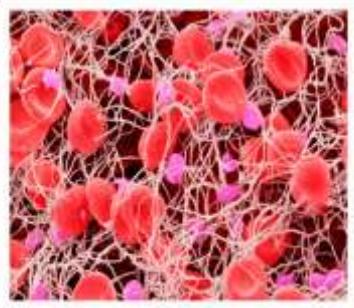


09-10 сентября 2022, г. Красноярск

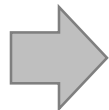
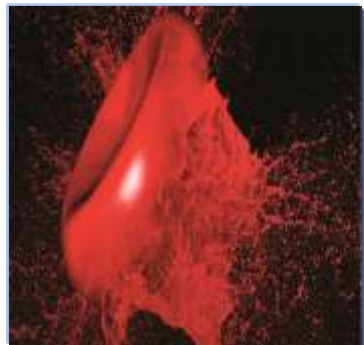
Отличительные особенности микроангиопатического гемолиза (МАГА), ТМА, атипичного ГУС и ТТП

Диагноз	Дефиниции и клинические проявления
МАГА	Механический гемолиз вследствие фрагментации эритроцитов
ТМА	<p>Морфологический диагноз, включающий:</p> <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	<p>Заболевание, обусловленное предрасположенностью к ТМА вследствие нарушения регуляции альтернативного пути комплемента</p> <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	<p>Заболевание, обусловленное склонностью к тромбозам сосудов МЦР вследствие генетической или аутоиммунной природы дефицита ADAMTS 13</p> <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: клиничко-лабораторная ремиссия, ADAMTS 13 нормален или снижен (<10%)

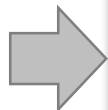
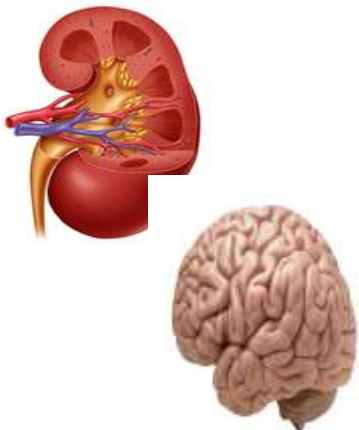
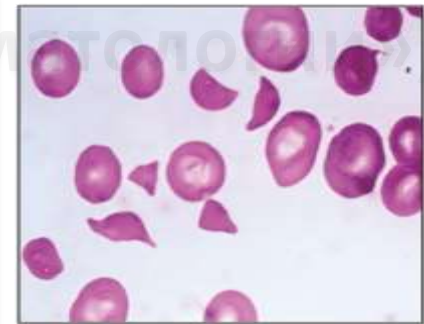
Клинико-лабораторная характеристика ТМА



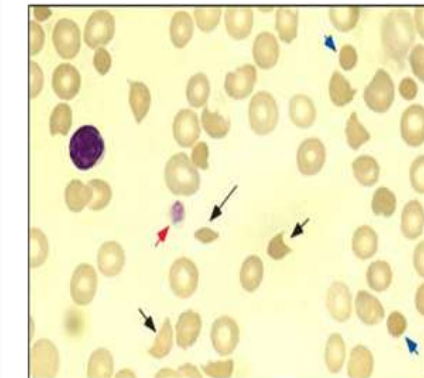
Тромбоцитопения потребления: тромбоциты $< 150000/\text{мкл}$ или снижение числа тромбоцитов $> 25\%$ от базального уровня
Клинически возможны кожный геморрагический синдром или кровотечения



Микроангиопатический гемолиз (МАГА): Кумбс - негативная гемолитическая анемия с высоким уровнем ЛДГ, низким - гаптоглобина и шизоцитозом $> 1\%$. Возможно: повышение билирубина, преимущественно за счет непрямого, свободный гемоглобин в моче

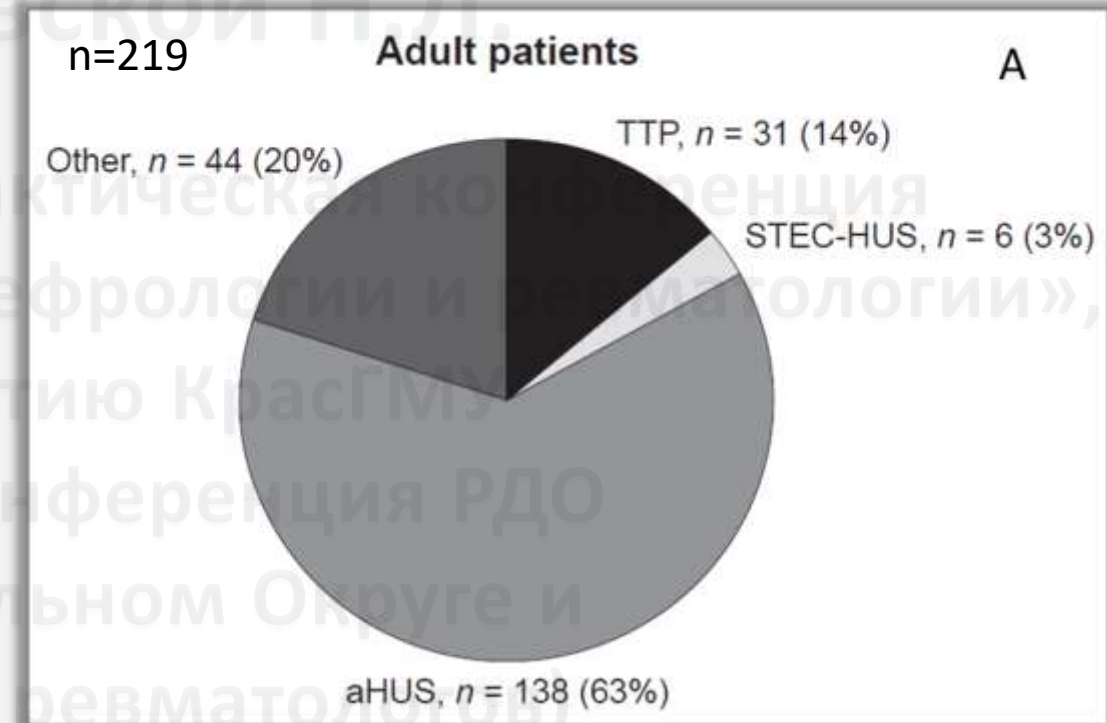


Ишемическое повреждение органов: почек, ЦНС, а также сердца, легких, ЖКТ, печени, глаз.
Почки – поражаются при всех видах ТМА. При ГУС – основная мишень. **Клинические проявления:** ОПП – наиболее часто, синдром сосудистой нефропатии, злокачественная артериальная гипертензия



Атипичный гемолитико-уремический синдром:

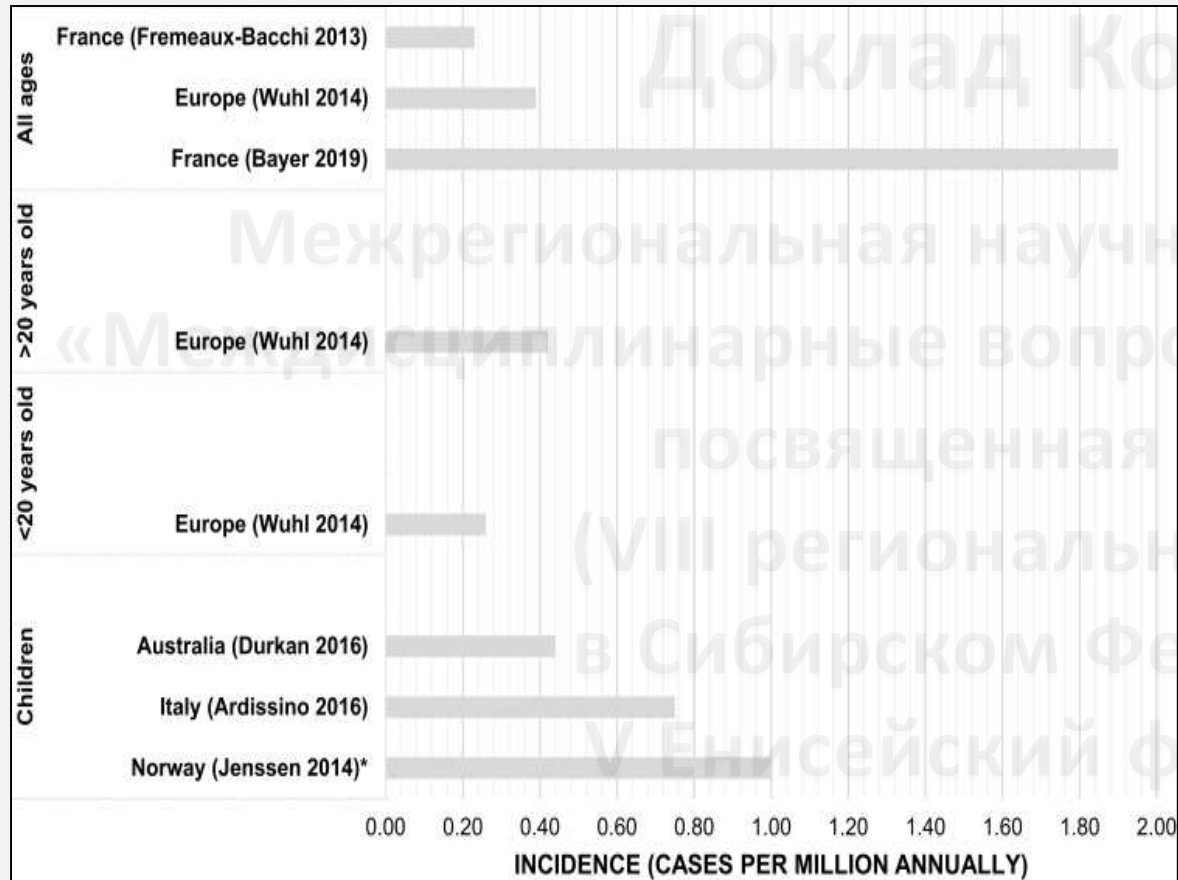
Хроническое системное заболевание генетической природы с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит хроническая неконтролируемая активация комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (капилляры, артериолы, артерии малого калибра) многих органов, но преимущественно почек **так называемой комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии**



09-10 сентября 2022, г. Красноярск

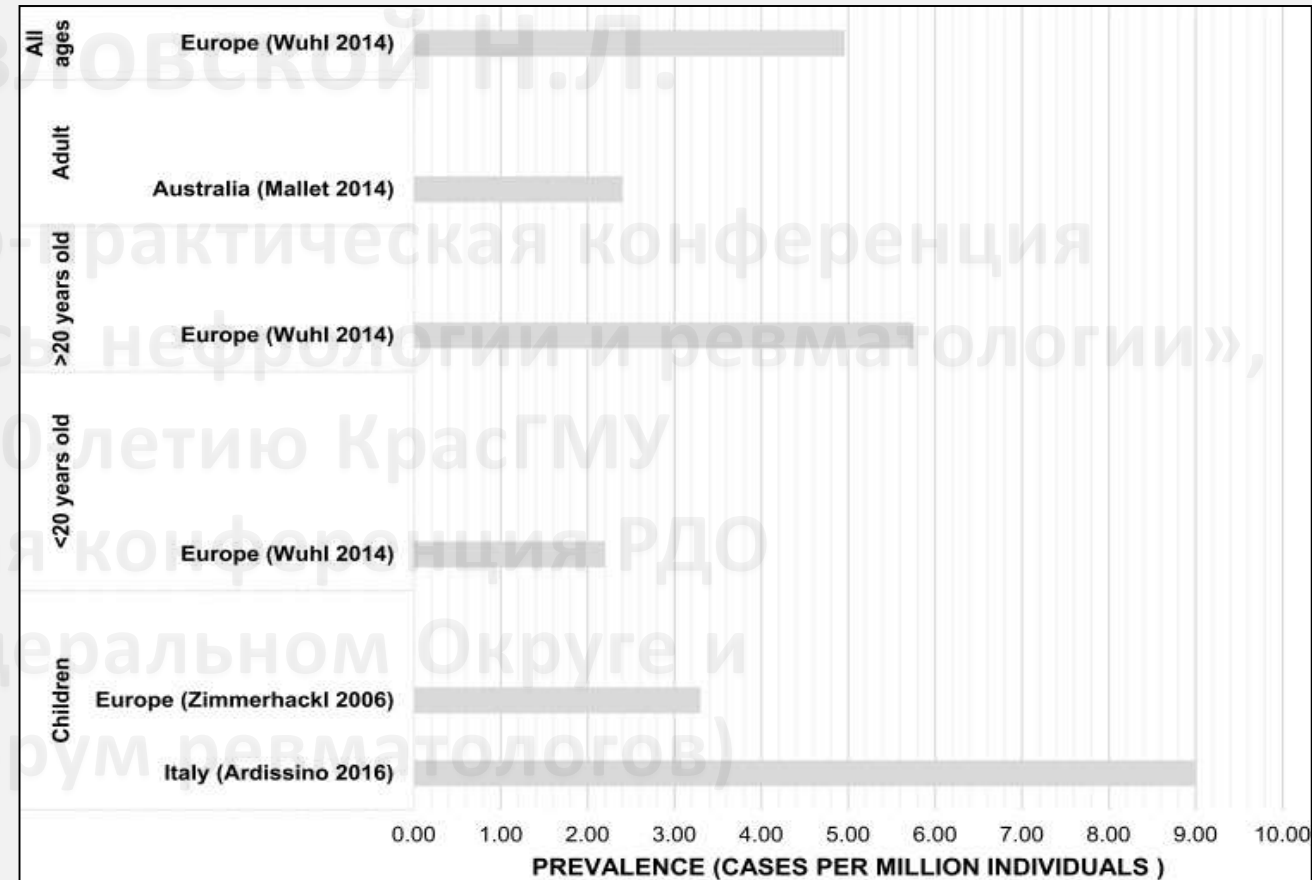
Эпидемиология атипичного ГУС

Заболееваемость аГУС /млн



Заболееваемость среди всех возрастов ~ 0,23-1,9/млн/год
Среди детей и подростков ~ 0,26 – 0,75/млн/год

Распространенность аГУС/млн



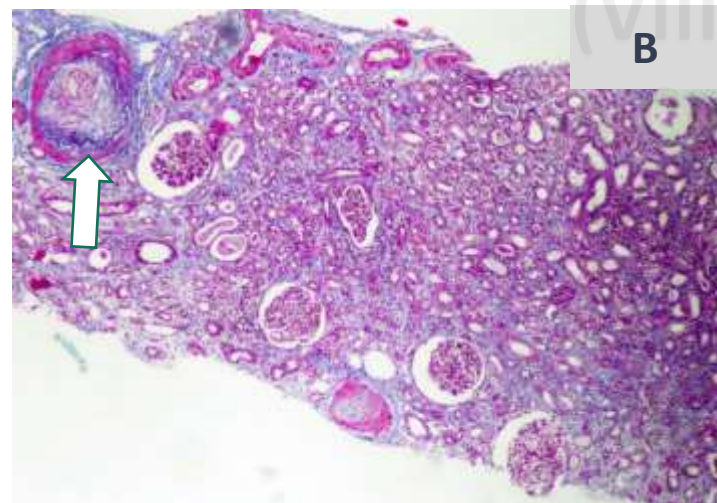
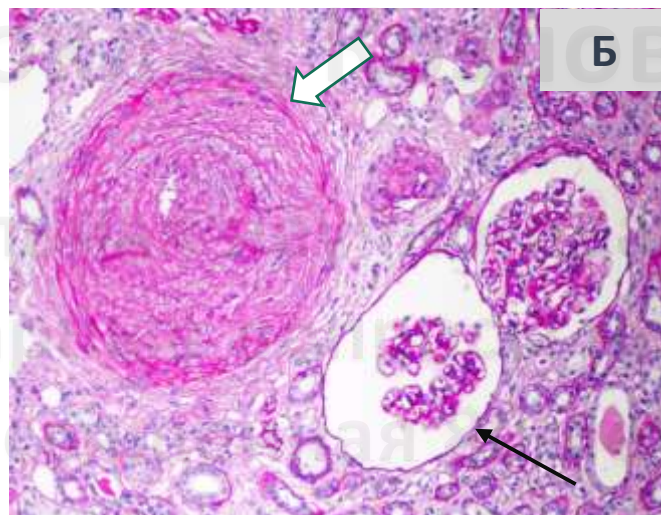
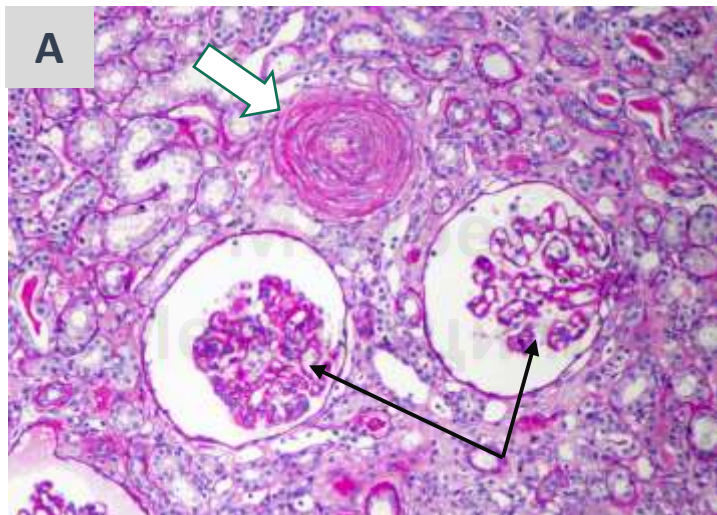
Распространенность среди всех возрастов ~ 4,9/ млн
Среди детей и подростков ~ 2,2 – 9,4 /млн

История болезни

- Мужчина 48 лет
- В возрасте 18 лет (1991 г.) - повышение АД до 150/90 мм рт. ст. В дальнейшем АД не контролировал, к врачам не обращался
- В 1999 - 2000 гг. употреблял героин внутривенно, затем отказался от приема самостоятельно
- Летом 2021 г. вакцинирован Гам-КОВИД-Вак против новой коронавирусной инфекции
- Через неделю после введения 2-го компонента – макрогематурия, нарушение зрения
- Амбулаторно, сентябрь 2021г: Нб 125 г/л, тромбоциты 114 тыс/мкл, СКр 255 мкмоль/л, мочевины 10,4 ммоль/л, в моче белок ++, эритроциты сплошь в п/з. При УЗИ почки нормальных размеров, конкрементов нет.
- В дальнейшем – появление и нарастание одышки, приступы удушья, субфебрилитет, АД 200/100 мм рт.ст. Нб 96 г/л, тромбоциты 174 тыс/мкл; СКр 685 мкмоль/л, мочевины 29,4 ммоль/л. Экстренно госпитализирован в ГКБ им. А. К. Ерамишанцева. Начата заместительная почечная терапия ГД.
- При обследовании: Нб 93 г/л, тромбоциты 177 тыс/мкл, ЛДГ 659 МЕ/л (208-378 МЕ/л), проба Кумбса отр., СПУ 1,16г/сут, мочевого осадок без изменений
- ЭхоКГ: гипертрофия миокарда ЛЖ, межжелудочковая перегородка и задняя стенка-15 мм, ИММЛЖ 216 г/м² (норма до 115 г/м²)
- Офтальмолог: билатеральная гипертоническая ангиоретинопатия 3 степени: побледнение стенок артерий, симптом артериовенозного перекреста 3 степени, единичные очаги твердых экссудатов и интравитреальных кровоизлияний. При ЦДС отмечалось снижение скоростей кровотока в ЦАС обоих глаз (больше левого).

История болезни

- Исключены системные заболевания (СКВ, АФС, АНЦА-васкулиты)
- Для верификации причины ОПП выполнена нефробиопсия



А), Б) Ишемизированные клубочки (черные стрелки). Просвет артерий малого/среднего калибра резко сужен за счет миоинтимальной пролиферации и склероза интимы по типу «луковой шелухи» (Белые стрелки)
В) Диффузно-очаговый фиброз интерстиция, атрофия и субатрофия канальцев. Артерия среднего калибра с расширением субэндотелиального пространства, миоинтимальной пролиферацией и склерозом интимы (Белая стрелка)

Заключение патолога: Тромботическая микроангиопатия (хроническая стадия)

Генетическое исследование

Обнаружены:

- Патогенная гетерозиготная мутация в гене С6 с.2381+2Т>С (частота в популяции 0% - 0.3662%)
- Возможно патогенная гетерозиготная мутация в гене SERPING1 (PAI I) с.5С>Т (частота в популяции 0% - 0.1916%)
- Гетерозиготная мутация с неоднозначной клинической значимостью гена CFH с.1519+156С>G (частота в популяции 0.0831% - 1.359%)
- Гетерозиготная делеция с неоднозначной клинической значимостью CFHR1, CFHR3, CFHR4

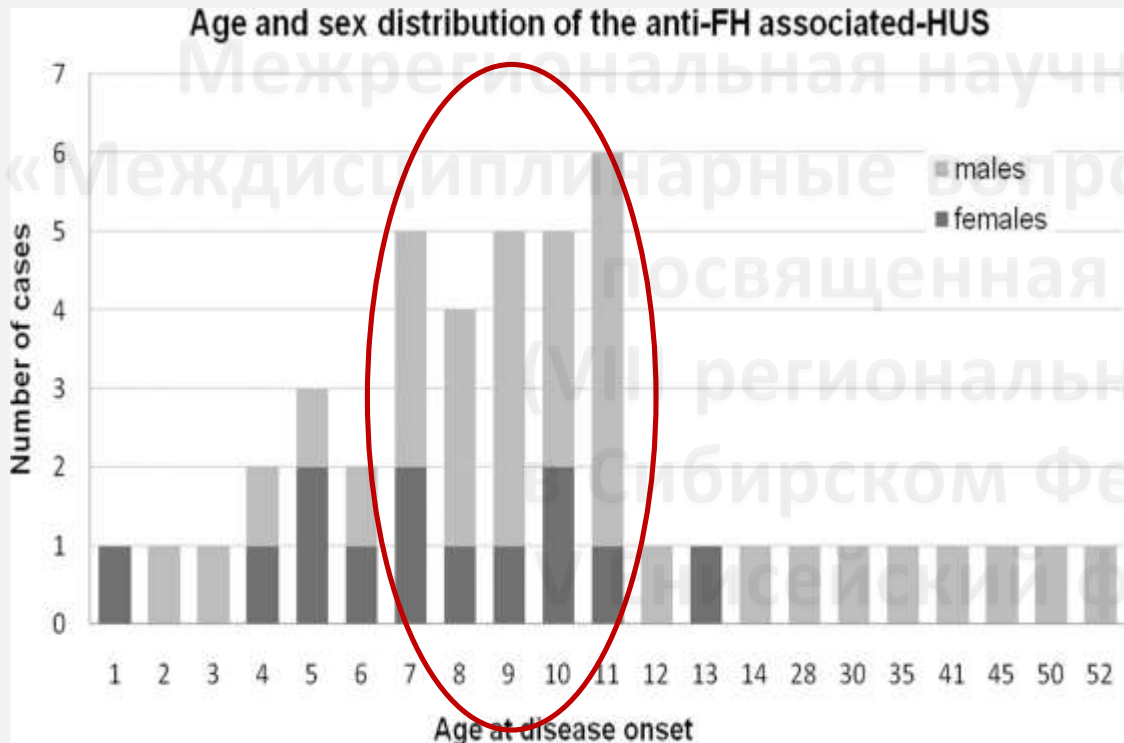
ДИАГНОЗ: Атипичный гемолитико-уремический синдром. Хроническая тромботическая микроангиопатия

Наследственные и приобретенные аномалии компонента, ассоциированные с аГУС

Аномалии компонента	Частота (%)	Основной эффект мутации или антител
Регуляторные факторы компонента	CFH 20-30%	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение связывания CFH с C3b или ГАГ на поверхности клеток Снижение кофакторной активности
	CFH/CFHR1-5 <i>hybrid</i>	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение связывания CFH с C3b или ГАГ на поверхности клеток Конкурентное 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 компонента	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

Аутоиммунный (антительный) аГУС

Антитела к фактору Н чаще обнаруживают у детей, что не исключает возможность развития аутоиммунного аГУС у взрослых

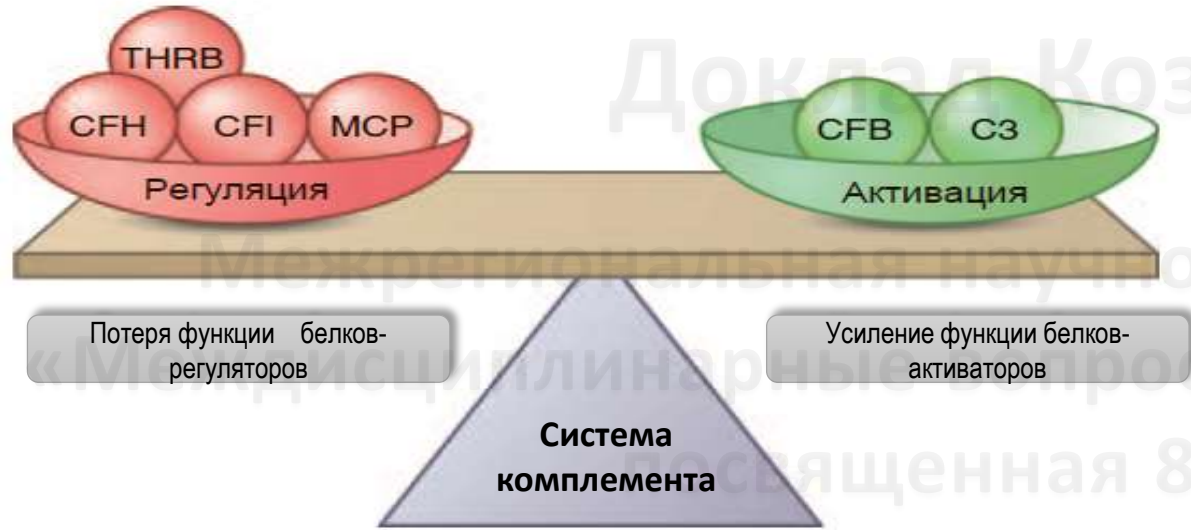


Чаще всего болеют дети в возрасте 7-12 лет

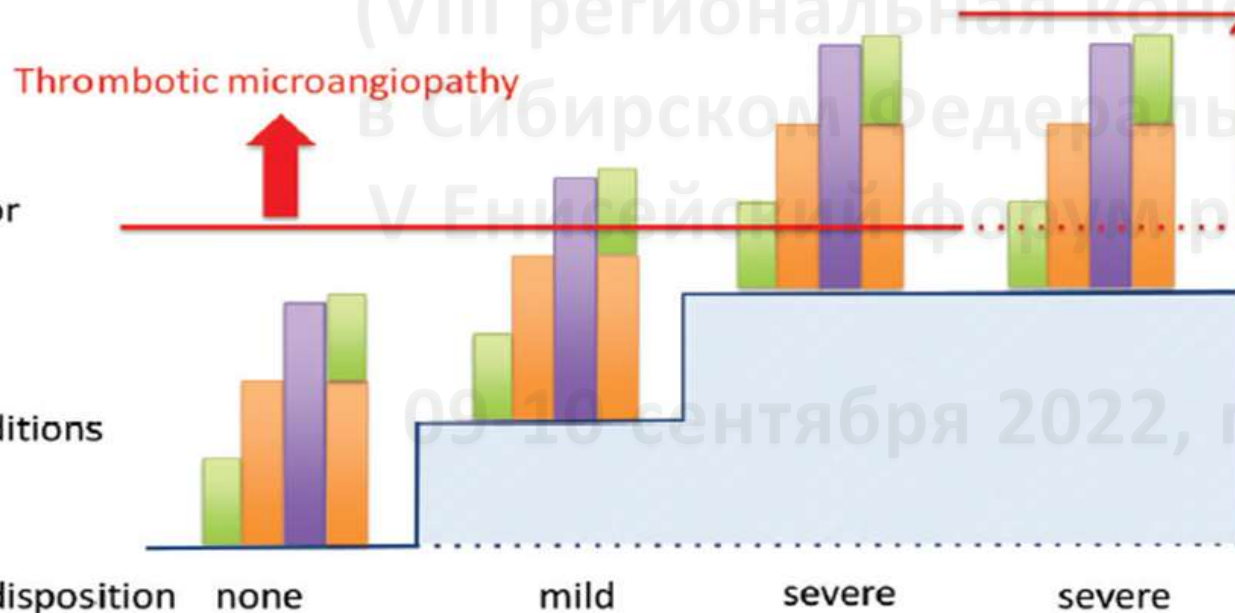
Особенности аутоиммунного аГУС

- **Аутоантитела к CFH обнаруживают у 5-25%** пациентов с аГУС в Европе, более 50% в Южной Азии
- Анти-CFH- антитела чаще выявляют у мужчин: м:ж 3:1
- **Появление анти-CFH- антител связано с дефицитом CFH- связанных белков 1 и 3 (CFHR1 и CFHR3) из-за гомозиготной делеции CFHR1 и CFHR3**
- Действие анти-CFH-антител, как и мутаций CFH, приводит к избыточной активации АПК, нарушая регуляторную функцию CFH
- Более чем в 80% случаев заболевание манифестирует признаками поражения ЖКТ, самое частое проявление – диарея, реже панкреатит, гепатит
- Системные проявления болезни: поражение ЦНС (судороги)
- **Характерно рецидивирование эпизодов ТМА**
- **Лечение:** кроме СЗП, обязательна иммуносупрессия: ГКС, ритуксимаб, ЦФА, ММФ. В случае отсутствия ответа – комплемент-блокирующая терапия

Для развития аГУС необходимо сочетание генетической предрасположенности и воздействия триггеров



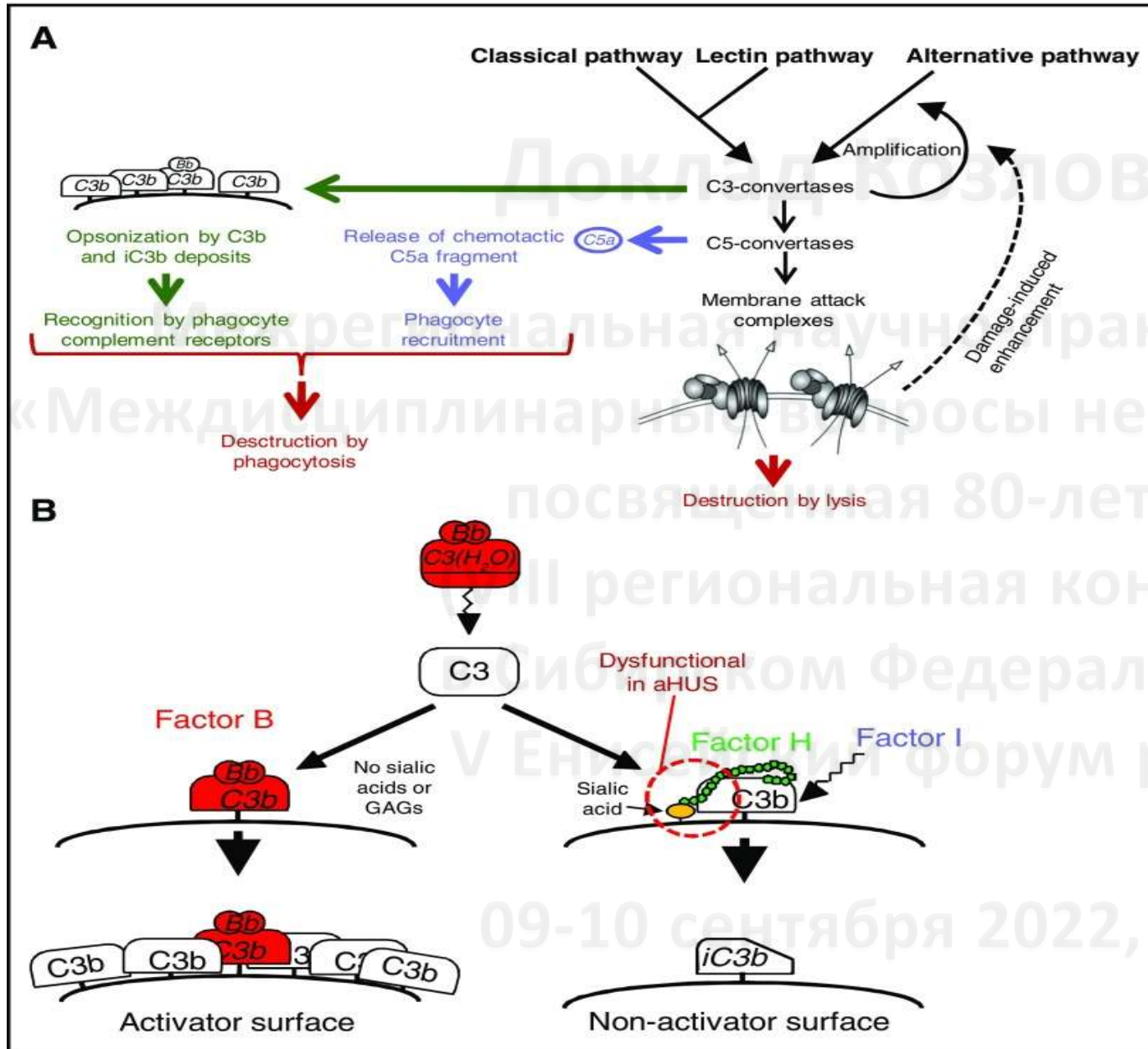
Комплемент-активирующие состояния (KAC) = коморбидные состояния = триггеры



Предрасполагающие факторы и триггеры аГУС и вторичного ГУС



Последствия активации комплемента



А. Схема действия системы комплемента

Цель: удаление чужеродных агентов (микроорганизмы)

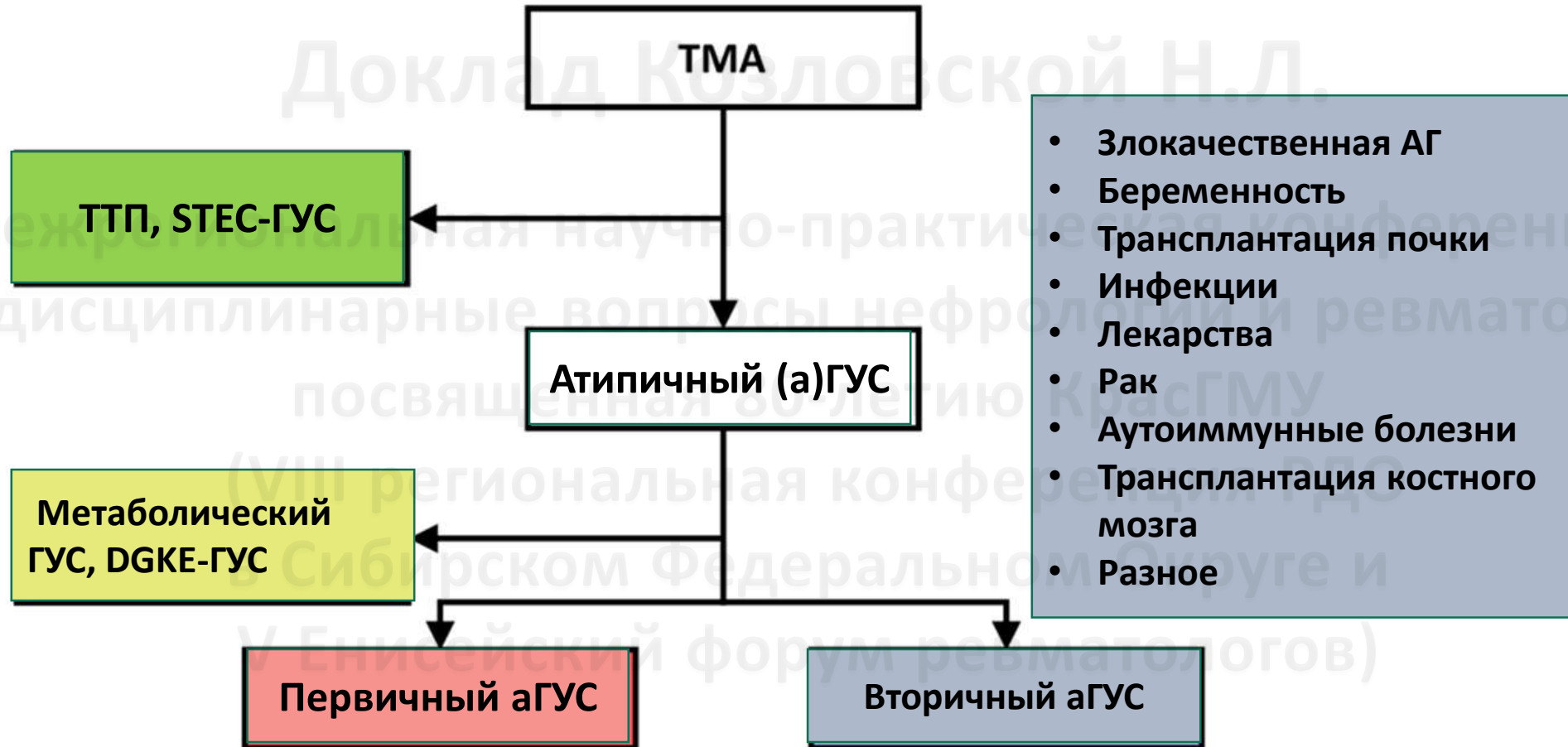
Механизмы: фагоцитоз и прямой лизис. Лизис микробных клеток, в свою очередь, может активировать комплемент по механизму обратной связи (активация, индуцированная повреждением)

В. Активация и регуляция альтернативного пути комплемента

Связывание CFH с C3b и ГАГ на поверхности клеток хозяина защищает их от атаки комплемента через образование неактивного фрагмента iC3b.

Дефицит CFH приводит к дальнейшей активации комплемента с образованием МАК на клеточной поверхности.

Предлагаемая классификация атипичного ГУС

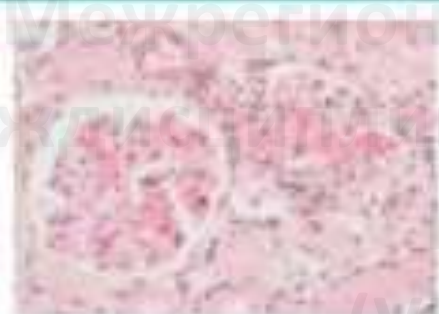


09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Atypical and secondary haemolytic uremic syndromes have distinct presentation and no common genetic risk factors.

Patient Selection

- 110 patients (French HUS registry)
- Retrospective cohort
- Secondary HUS



Diseases/Conditions associated to HUS
Drugs (29%); Auto-immune diseases (24%); Infections (17%); Malignancies (10%); Glomerulopathies (9%); Extra-renal transplantation (8%); Pancreatitis (3%).

Presentation of secondary HUS

40% of patients required dialysis
18% had neurological manifestations

Genetics

Frequency of complement gene rare variants similar in secondary HUS patients (5%) and 2 cohorts of healthy individuals (6-8%).

Treatment

Plasmatherapy (50%)
Eculizumab (35%)

Outcome

Haematological remission: 80%
Complete renal remission: 24%
CKD (stages 3-4): 39%
ESRD: 37%
HUS relapse (<1%).

Benefit of eculizumab unclear

CONCLUSION:

Secondary HUS is an acute non-relapsing form of HUS, not related to a constitutional or autoimmune complement dysregulation.

Различия между классическим аГУС и вторичным ГУС

Вторичный ГУС

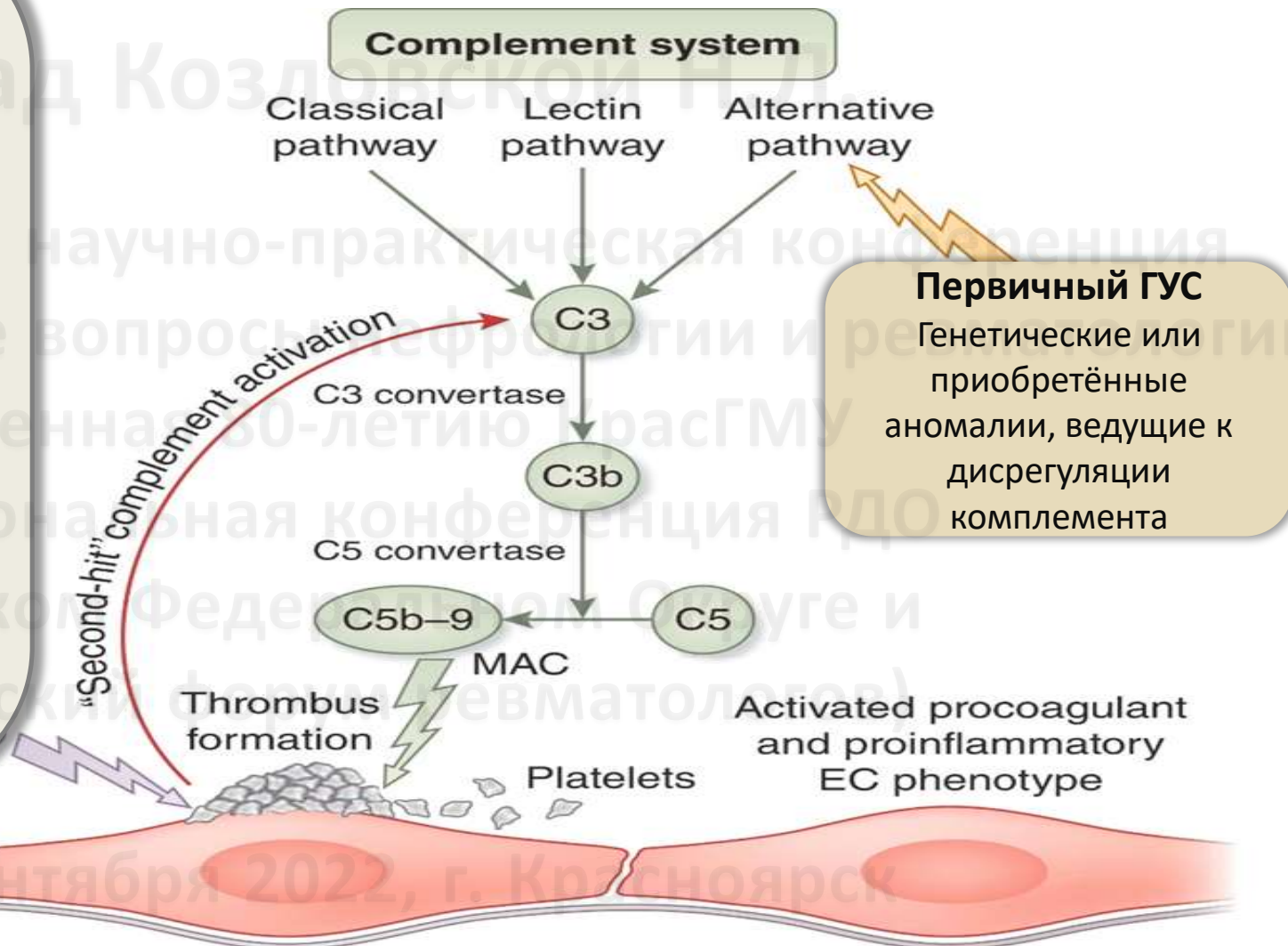
- Отсутствие генетических дефектов
- Отсутствие анти-CFH-антител

Причины

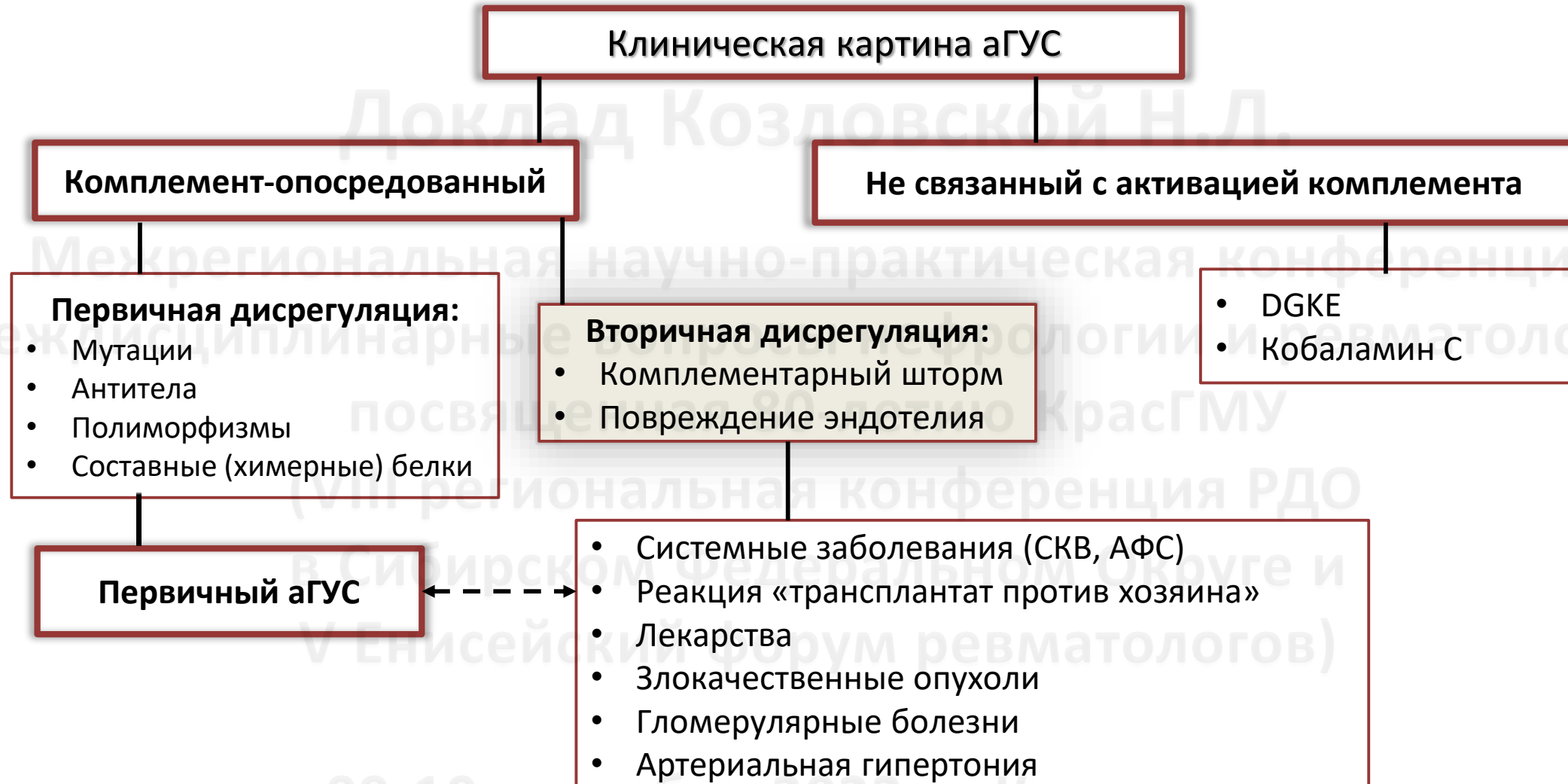
- Лекарства
- Инфекции
- Аутоиммунные заболевания
- Гломерулопатии
- Злокачественные опухоли
- Трансплантация стволовых клеток

Механизмы

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



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



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

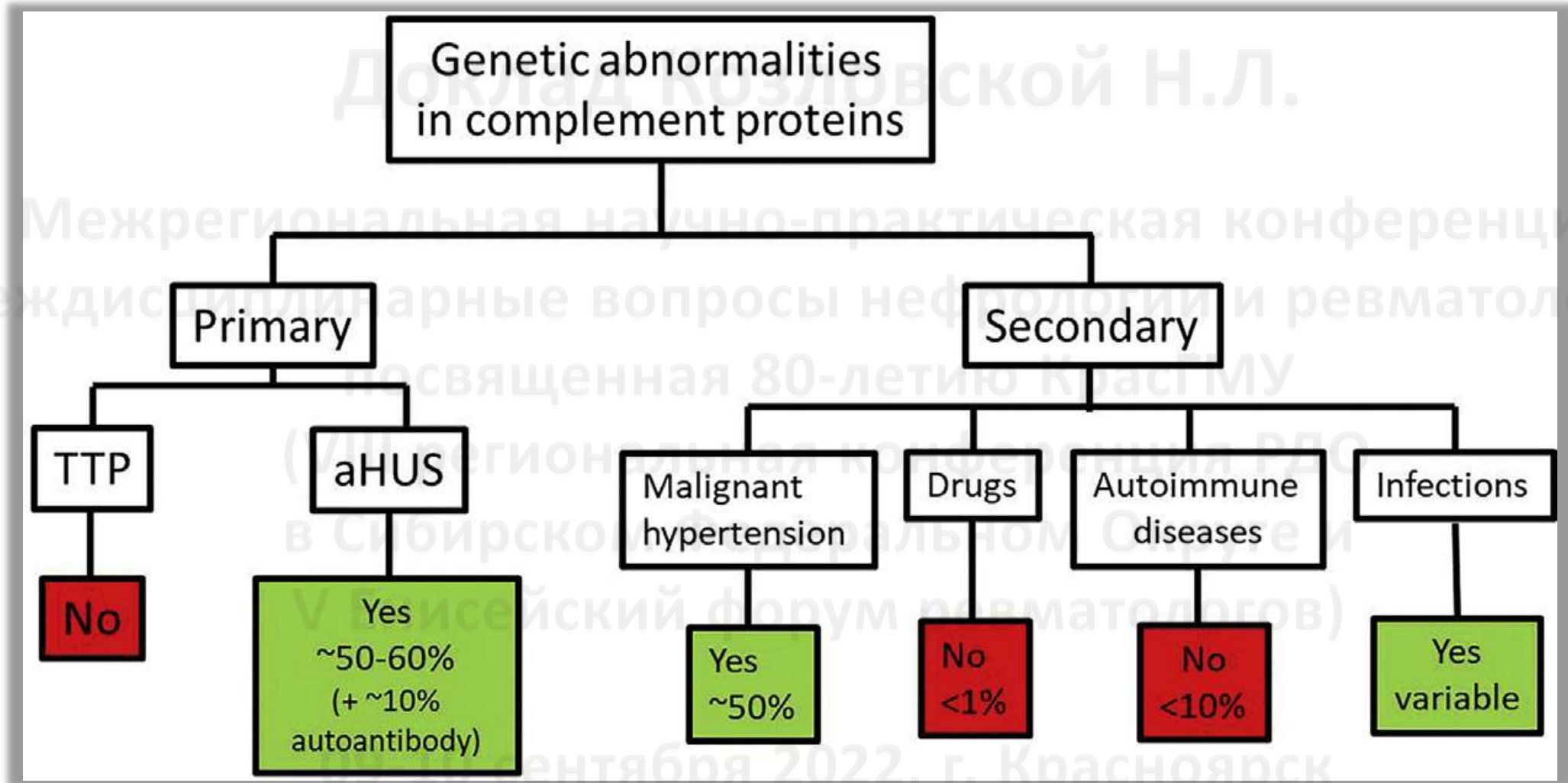
Атипичный ГУС

(дисрегуляция альтернативного пути (АП) активации комплемента, обусловленная генетически или антителами к CFH)

Вторичный ГУС

(активация АП комплемента, индуцированная повреждением эндотелия вследствие воздействия разнообразных механизмов)

Генетические аномалии комплемента при первичных и вторичных ТМА

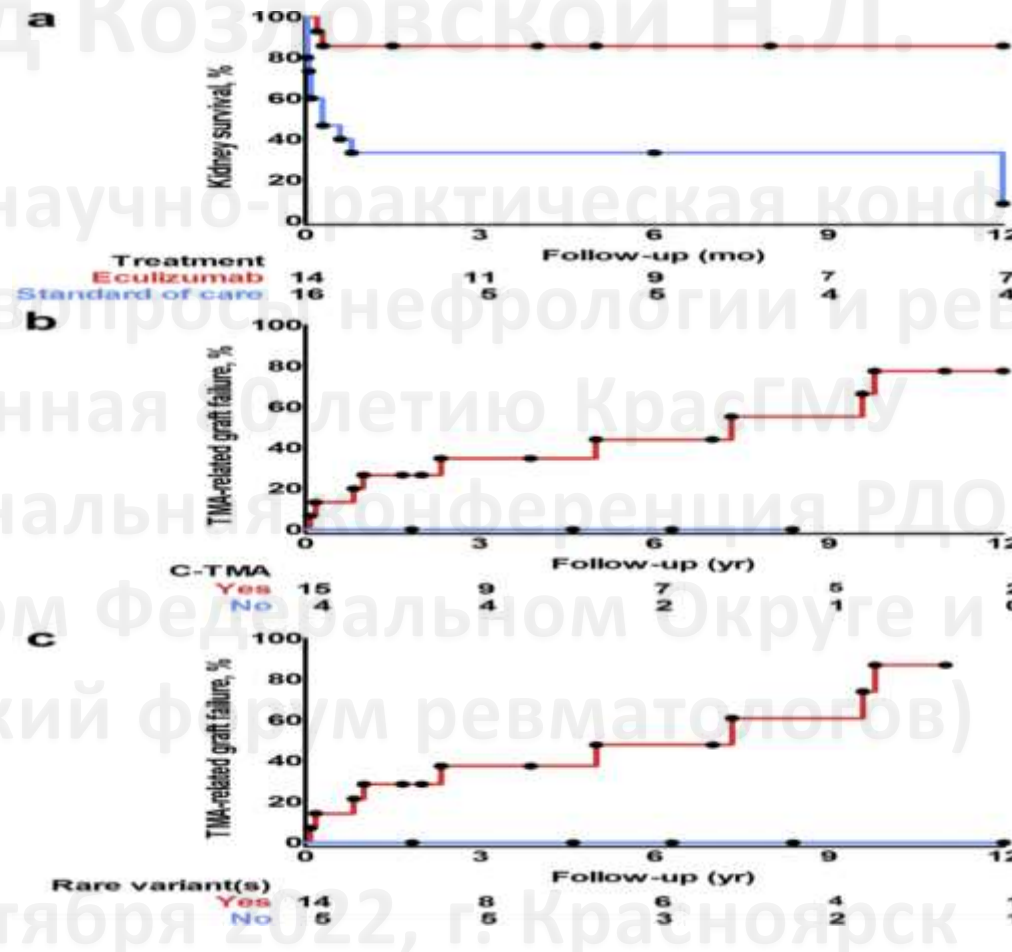


Прогностические факторы при аГУС

Клинико-морфологические факторы

- Клинические предикторы прогрессирования ХБП в исходе аГУС: уровень креатинина более 3,0мг/дл, тяжелая артериальная гипертензия и умеренная тромбоцитопения в момент острого эпизода ТМА
- Морфологические предикторы: удвоение БМК, мезангиолизис, степень распластывания отростков подоцитов, гломерулярный тромбоз, мукоидное набухание интимы и «луковичная шелуха» в артериях

Терапевтические и генетические факторы

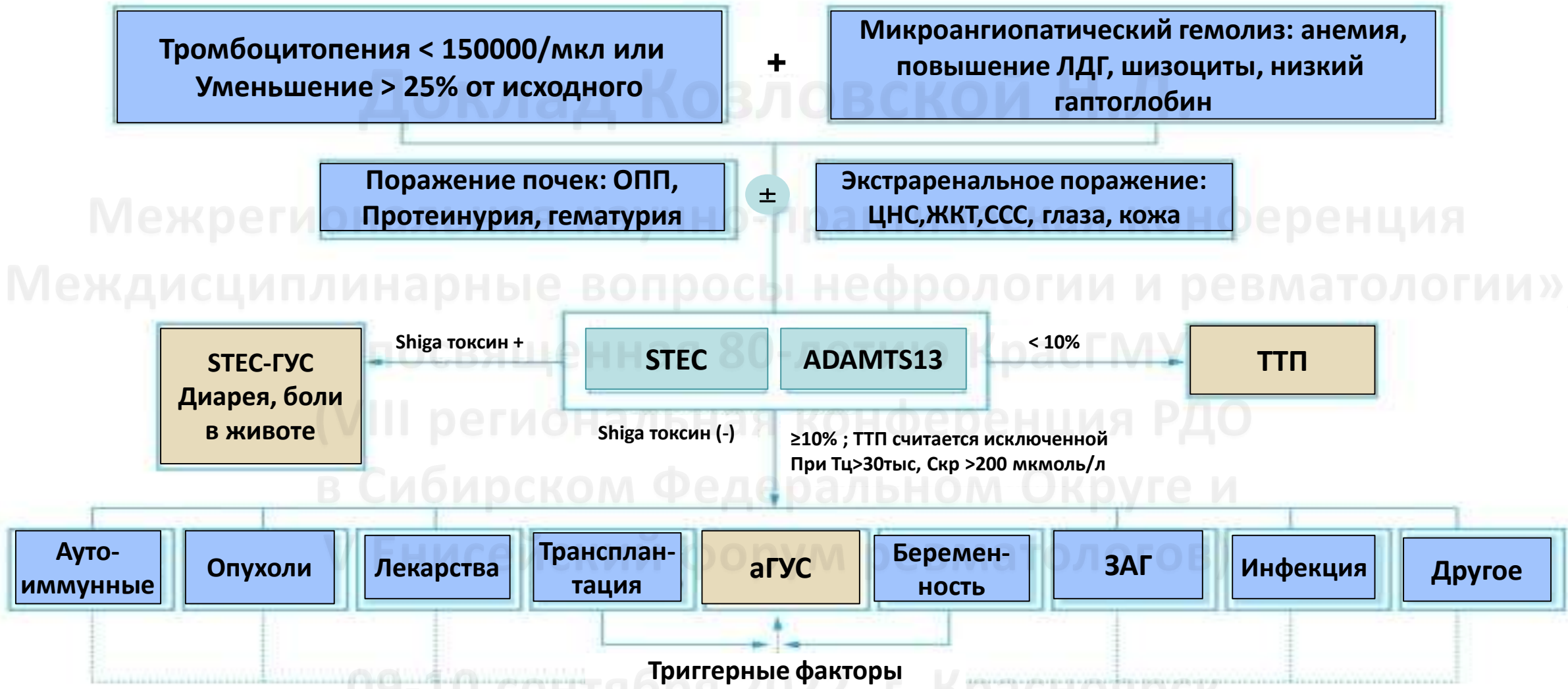


A. ТХПН реже развивается у пациентов с С-ТМА и коморбидностями при лечении Экулизумабом, по сравнению с пациентами, не получающими терапию (log-rank test, $P < 0.001$).

B. Рецидив ТМА после трансплантации почки характерен для пациентов с С-ТМА

C Связан редкими вариантами генов (менее 0,1%) системы комплемента (log-rank test, $P < 0.05$).

Дифференциальный диагноз тромботических микроангиопатий



До настоящего времени диагноз аГУС остается диагнозом исключения

Алгоритм принятия решения при тромботической микроангиопатии

Плазмотерапия остается терапией первой линии при любых ТМА, если присутствует их полный симптомокомплекс

Микроангиопатический гемолиз, тромбоцитопения, органная дисфункция. Начать плазмообмен

Тесты на ADAMTS 13, Шига-токсин

Поиск КАС и их лечение

ADAMTS 13 < 10%
Лечить как ТТП

Шига-токсин +
Лечить как STEC-ГУС

ТМА персистирует

ТМА разрешилась

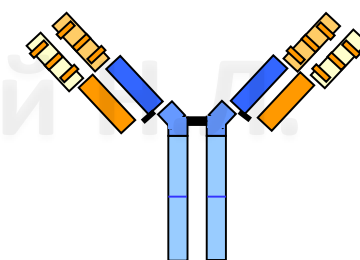
Атипичный ГУС
Экулизумаб

Генетический скрининг не является обязательным в острый период болезни. Он необходим в следующих случаях:

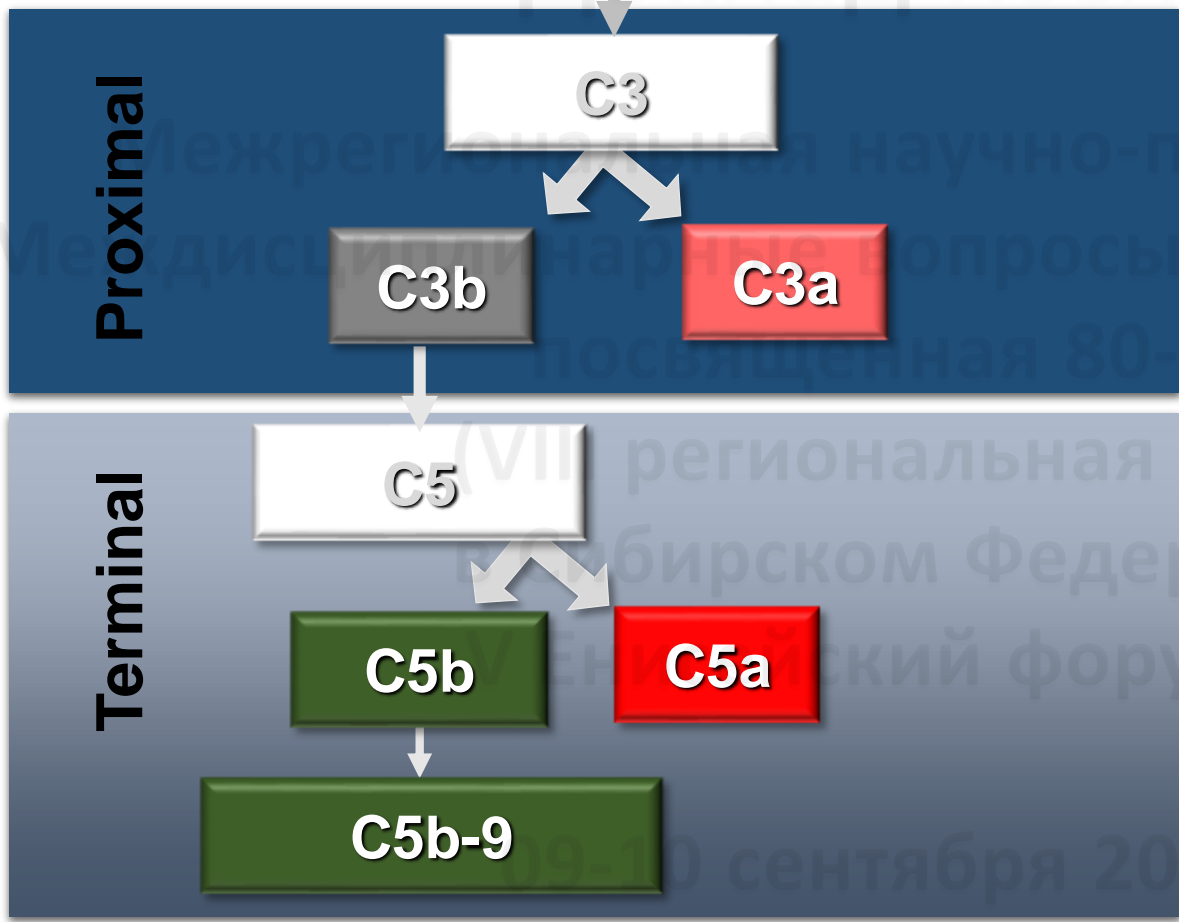
- При подготовке к трансплантации почки
- Для решения вопроса от отмене комплемент-блокирующей терапии

Экулизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG к C5 компоненту комплемента

Экулизумаб



Каскад комплемента



- Блокирует терминальный путь комплемента
- Связывает C5
- Блокирует расщепление C5a и C5b
- Препятствует образованию мембрано-атакующего комплекса C5b-9
- Подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия и прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования



Продолжительность лечения экулизумабом и возможность его отмены



Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes

Eculizumab



- Intravenous mAb targeting C5, inhibiting terminal complement pathway



- Eculizumab indicated for life-long treatment of patients with aHUS
- Some HCPs advocate for disease-risk, personalized treatment approach



- Currently a paucity of evidence to inform such decisions

- Analyses in this study conducted on real-world data derived from the Global aHUS Registry – largest database of information gathered on patients with aHUS diagnosis outside of clinical trials



Outcomes

Discontinued
eculizumab
 $n=151$



No TMA
recurrence
 $n=118$ (78%)



TMA recurrence
 $n=33$ (22%)



Extrarenal
manifestation
of aHUS
 $n=40$ (27%)



Progressed to
end-stage
renal disease
 $n=12$ (8%)

Risk factors at baseline for TMA recurrence

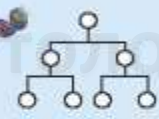
Results of univariate analysis



Extrarenal
manifestations
prior to
eculizumab



Pathogenic
genetic
variants



Family
history
of aHUS

Results of multivariate analysis

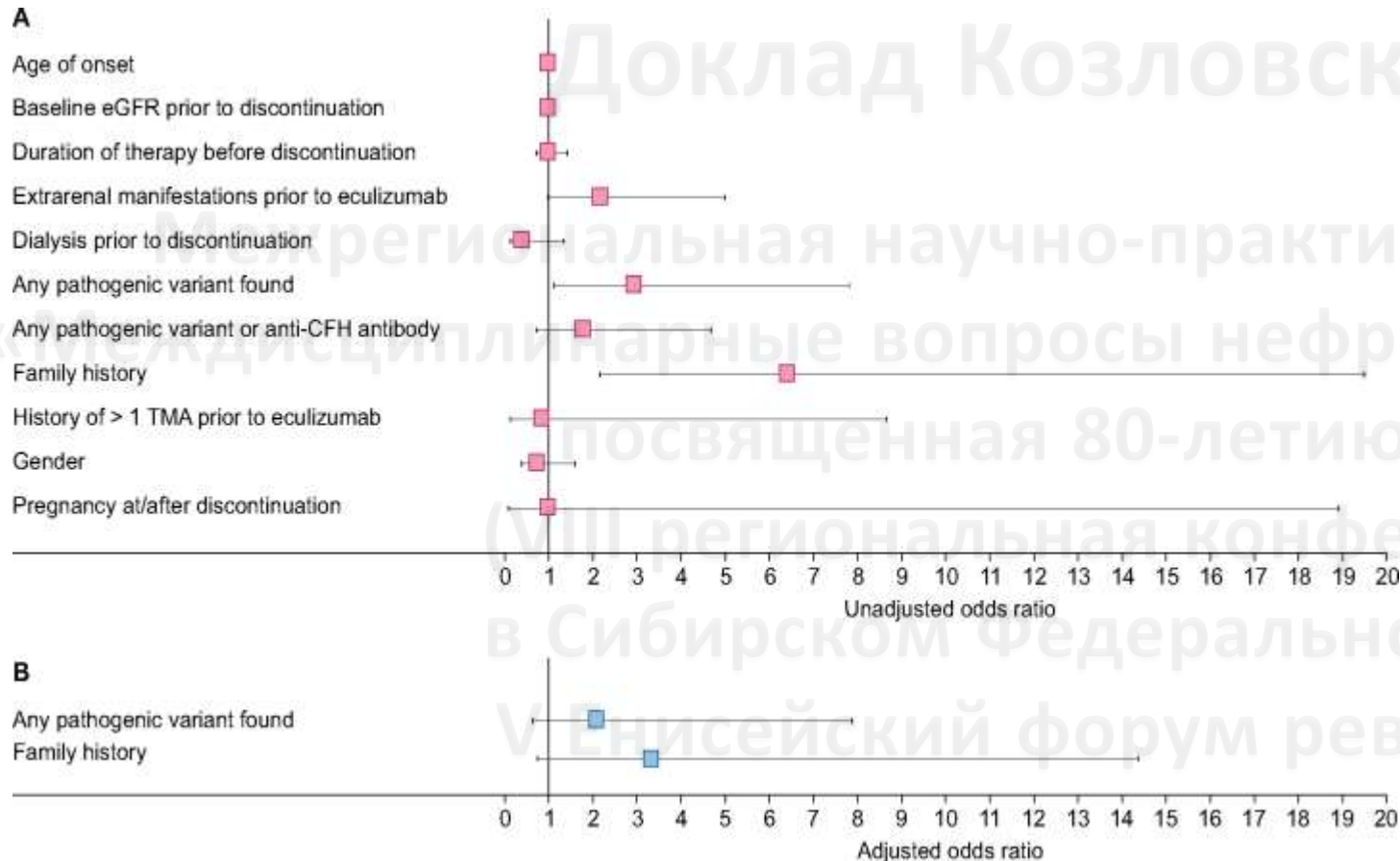


Pathogenic genetic variants
and a family history of aHUS

Conclusion: Discontinuation of eculizumab in patients with aHUS may result in TMA recurrence and renal failure. A thorough assessment of risk factors at baseline prior to the decision to discontinue eculizumab is essential. Patients who discontinue will require careful monitoring for TMA recurrence.

Ariceta, G. et al
Clinical Kidney Journal (2020)
@CKJsocial

Факторы риска рецидива аГУС после отмены экулизумаба



A. Монофакторный регрессионный анализ

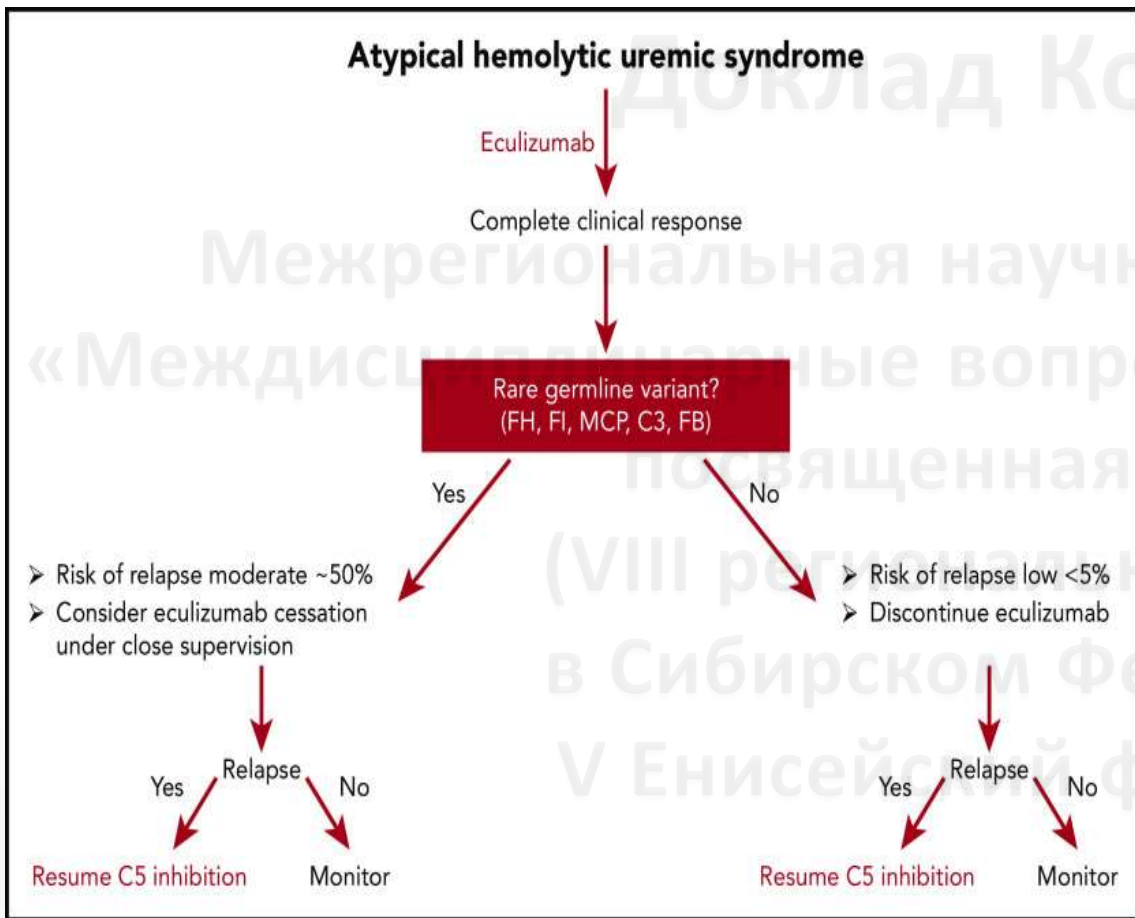
B. Многофакторный регрессионный анализ

С риском рецидива аГУС после отмены Экулизумаба, по данным разных авторов, ассоциированы:

- ✓ Возраст
- ✓ Экстраренальные проявления в дебюте аГУС
- ✓ Любые патогенные мутации
- ✓ Анти-CFH-антитела
- ✓ Беременность

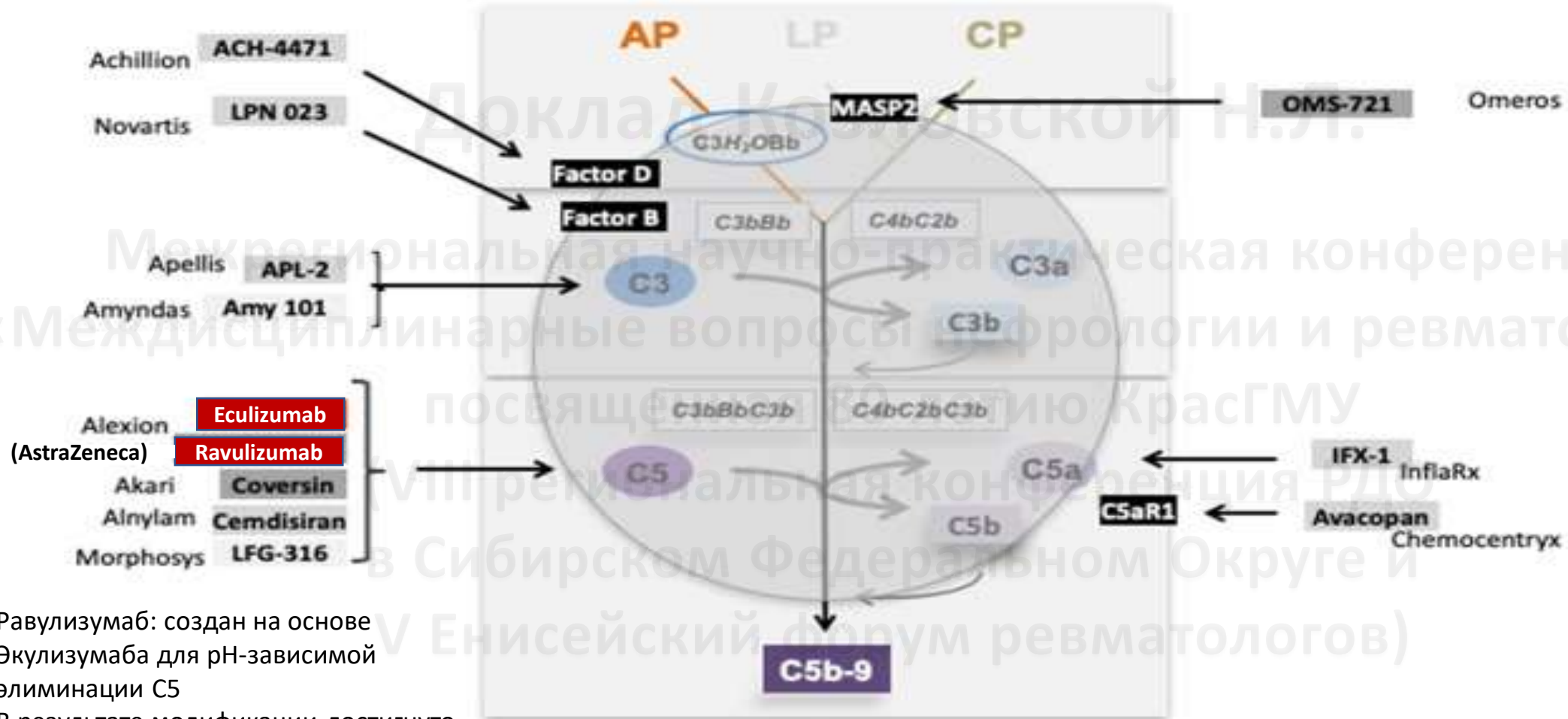
При многофакторном анализе лишь идентифицированные патогенные варианты генов комплемента и семейный характер аГУС оказались факторами риска рецидива аГУС после прекращения терапии

Потенциальный алгоритм отмены экулизумаба у пациентов с аГУС, достигших полной ремиссии



- Терапия Экулизумабом может быть отменена после 3-6 мес. лечения при достижении полной ремиссии ТМА
- Решение об отмене терапии должно приниматься по результатам генетического исследования комплемента, позволяющим оценить риски рецидива ТМА после прекращения лечения
- Рецидивы ТМА развиваются примерно у четверти пациентов, с равной частотой у детей и взрослых**
- В подавляющем большинстве случаев эти пациенты являются носителями патогенных мутаций генов MCP и CFH**
- Дополнительными факторами риска рецидива аГУС служат женский пол и повышенный уровень МАК (C5b-9) перед отменой Экулизумаба**
- Рецидивы аГУС развиваются в первые 1,5-2 года после отмены терапии, у детей раньше, чем у взрослых
- Быстрое возобновление комплемент-блокирующей терапии у подавляющего числа больных равно эффективно с начальным курсом
- При рецидиве аГУС у пациентов с 3Б-4 ст. ХБП после отмены препарата отмечается прогрессирование ХБП даже при своевременном возобновлении терапии**
- Все больные аГУС после отмены Экулизумаба нуждаются в тщательном наблюдении нефролога

Комплемент-блокирующая терапия настоящего и будущего



- Раулизумаб: создан на основе Экулизумаба для pH-зависимой элиминации C5
- В результате модификации достигнуто pH-зависимое усиление средства раулизумаба к неонатальному FcRn – рецептору, что обеспечивает более длительную циркуляцию препарата в крови

Market
Phase III
Phase II
Phase I

Благодарю за внимание!