

«Декабрьские встречи»

XIV Региональная конференция Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа
Зеленогорск, 11.12.2022

Первичные и вторичные тромботические микроангиопатии в клинической практике

Есяян А.М.

Заведующий кафедрой нефрологии и диализа ФПО

ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова

Главный внештатный специалист нефролог СЗФО

Санкт-Петербург

Тромботические микроангиопатии (ТМА)

Клинико-морфологический синдром с поражением микроциркуляторного русла

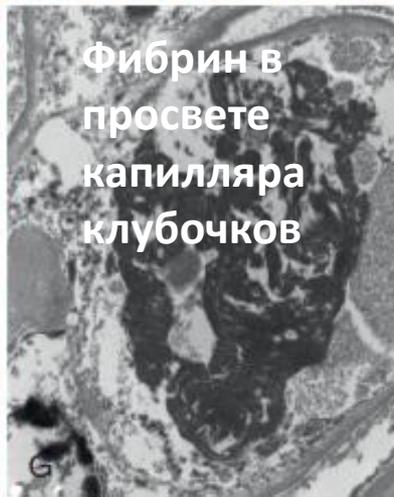
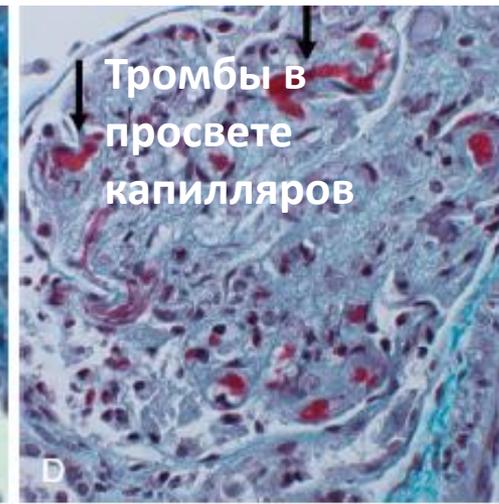
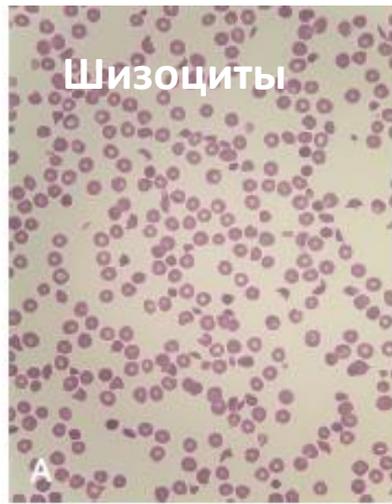
Тромботические микроангиопатии (ТМА)

Клинико-морфологический синдром с поражением микроциркуляторного русла

Триада симптомов клинико-лабораторных проявлений ТМА

- 1. Микроангиопатическая гемолитическая анемия – МАГА (шизоциты, ↑ЛДГ и/или ↓гаптоглобина),**
- 2. Тромбоцитопения (< 150 000 и/или ↓ > 25%)**
- 3. Ишемическое поражение различных органов (*в первую очередь, почек и ЦНС*)**

Возможна лихорадка разной степени выраженности



Патоморфологические проявления ТМА

Причины ТМА	Описание
Инфекции	энтерогеморрагические E. coli (Shiga toxin), Shigella dysenteriae, S. pneumoniae , Influenza A/H1N1, ВИЧ, ВЭБ, ЦМФ, M. pneumoniae, Bordetella pertussis, Parvovirus B19
ТТП	Врожденный или аутоиммунный дефицит ADAMTS13
Атипичный ГУС	Врожденные или аутоиммунные нарушения регуляции комплемента
Беременность или послеродовая	(пре)эклампсия, HELLP-синдром
Трансплантация	солидных органов, КМ или стволовых клеток
Метаболические	Дефицит цианкобаламина (вит. В12) (Lancet 2015;386:1011; Pediatr Nephrol 2015;30:1203)
Аутоиммунные	СКВ, АФС, системная склеродермия (почечный криз при СС)
Малигнизация	Метастатическая аденокарцинома, моноклональная гаммапатия (KI 2017;91:691)
Злокачественная АГ	
Лекарства	ИКН, гемцитабин, хинин, тиклопидин, анти-VEGF терапия (NEJM 2008;358:1129)
Генетические	εДиацил глицерол киназа - DGKE (Nat Genet 2013;45:531; CJASN 2015;10:1011), INF2 (JASN 2016;4:1084)

Первичные ТМА

ТТП - Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

- Тяжелая ТМА с выраженной тромбоцитопенией (<30000) и, нередко, неврологической симптоматикой
 - Ф-р Виллебранда (vWF) секретируется эндотелиальными клетками в виде ультра-крупных мультимеров
 - ADAMTS13 расщепляет мультимеры фактора Виллебранда, тем самым, предотвращая тромбообразование
 - Дефицит ADAMTS13 ($<10\%$) или образование АТ к ADAMTS13 приводит к усиленному тромбообразованию и выраженной тромбоцитопении

Варианты ТТП и подходы к терапии

Приобретенная, врожденная

Активность ADAMTS13 < 10%:

тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Приобретенная ТТП	Врожденная ТТП С-м Апшоу-Шульмана
Анти-ADAMTS13 ингибитор положительный	Анти-ADAMTS13 ингибитор отрицательный, анализ мутаций
Продолжение плазмафереза, стероиды, ритуксимаб (назначение off-label)	Инфузии плазмы при остром органном поражении, плазмаферез

ТТП-тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ADAMTS13-дезинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью 13 по
типу тромбоспондина-1

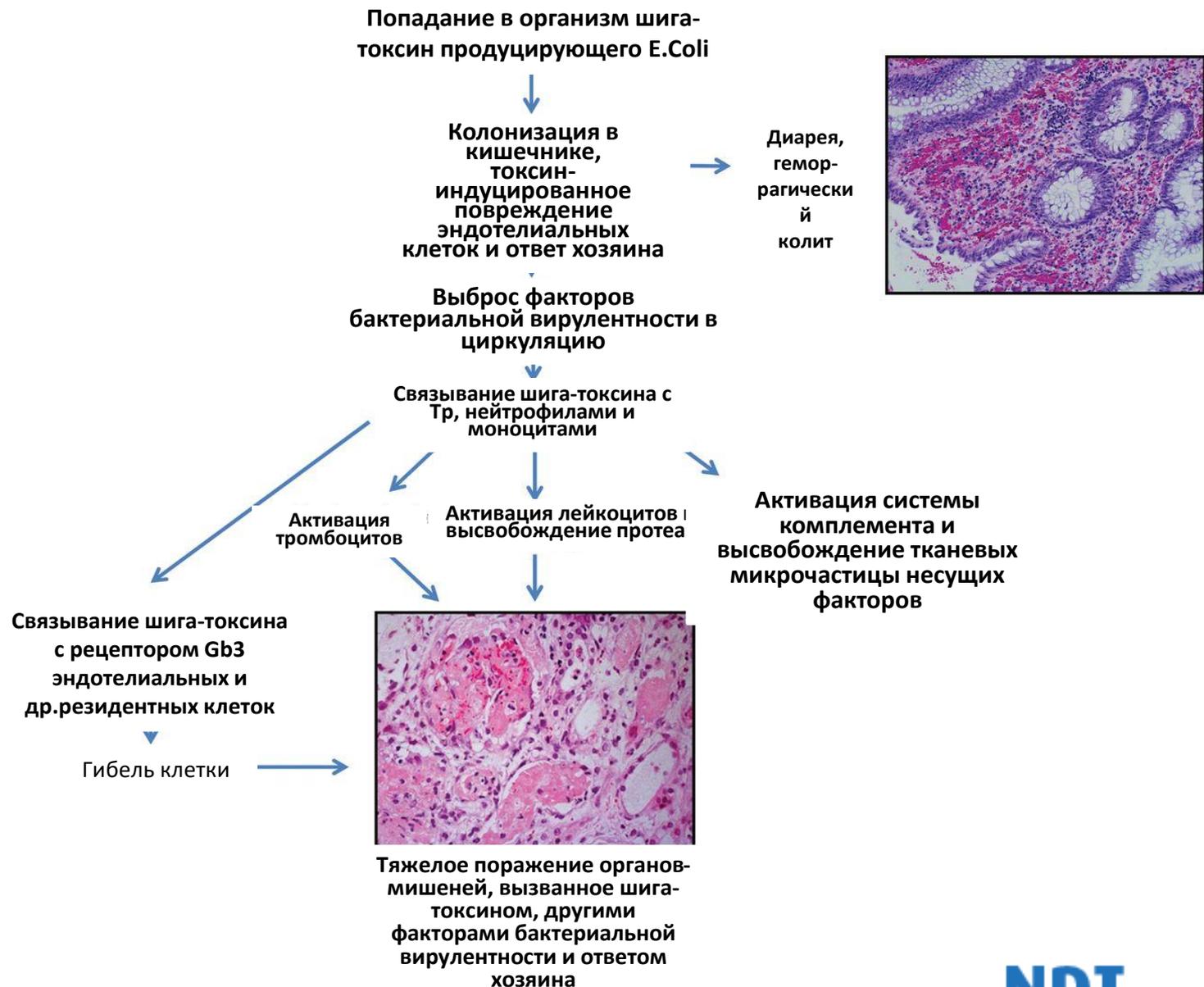
Первичные ТМА

ГУС – гемолитико-уремический синдром

- ТМА с преимущественным поражением почек и включает:
 - веротоксин-ассоциированный или шига-токсиновый ГУС (STEC-ГУС)
 - атипичный ГУС (аГУС) – комплемент-опосредованная ТМА

*10% пациентов с ТТП имеют проявления тяжелого ОПП
Неврологические проявления нередки при STEC-ГУС и аГУС*

Патогенез СТЕС-ГУС



Тактика ведения пациентов при STEC-ГУС

Проблема	Лечение	Комментарий
Нарушение баланса воды и электролитов	Растворы электролитов в/в	Ранняя коррекция водно-электролитного баланса снижала риск развития олиго- анурии при ГУС, вызванной <i>Escherichia coli</i> O157:H7
Острое повреждение почек	Заместительная почечная терапия	Перитонеальный диализ (безопасен при тромбоцитопении) Гемодиализ Аферез (?)
Гемолитическая анемия	Гемотрансфузии	
Тромбоцитопения	Инфузии тромбомассы	Предпочтительно избегать
Предотвращение дальнейшего действия токсинов	Антибиотики	В основном избегать из-за риска увеличения поступления токсинов вследствие гибели бактерий. Избегать β-лактамов (увеличение продукции/выброса токсинов)

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)

- >50% аГУС – комплемент-опосредованный (подтвержденный)
- Другие формы – ТМА, опосредованные коагулопатией, напр., *мутацией гена DGKE (diacylglycerol kinase epsilon)*

Патогенез

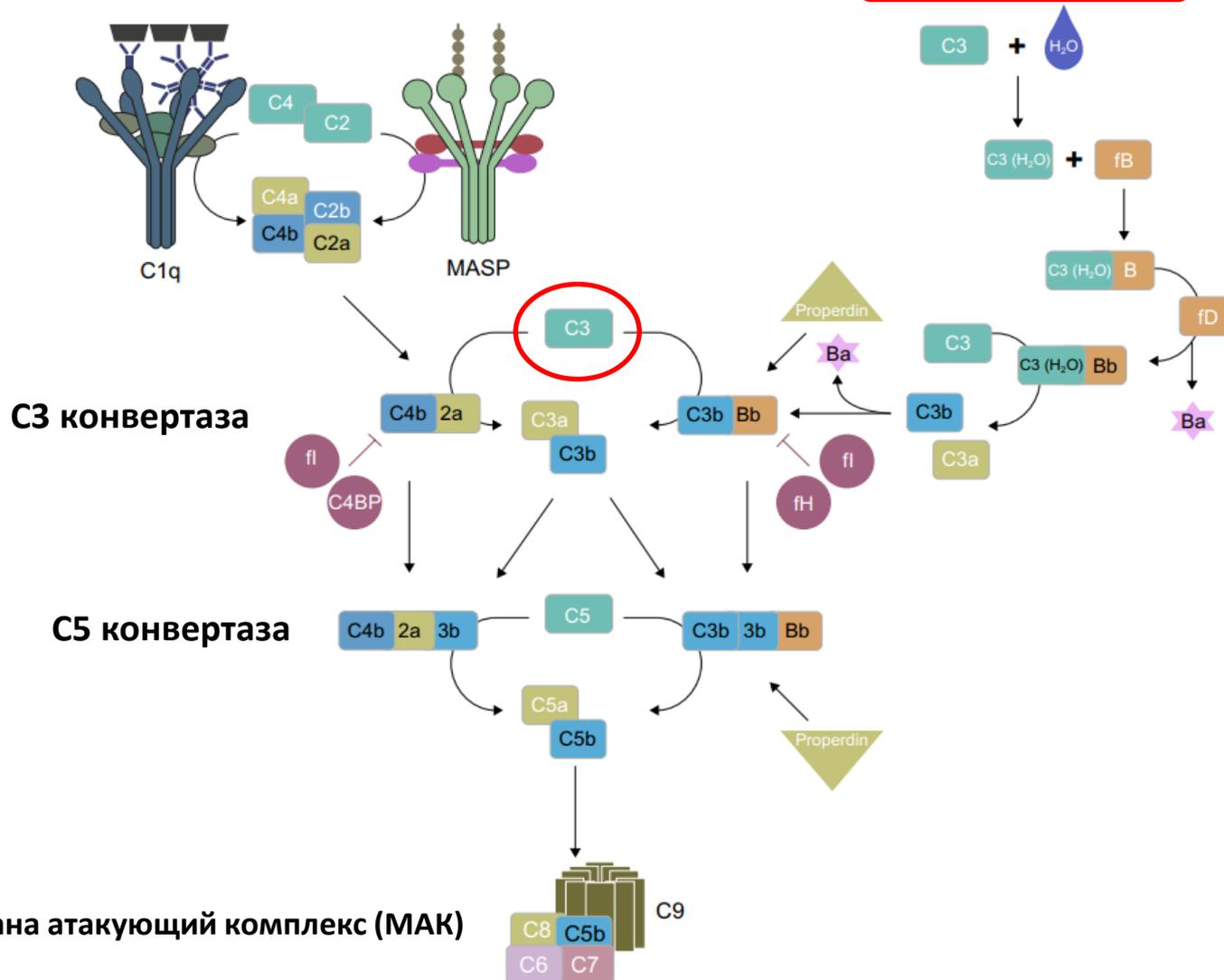
- Система комплемента – часть врожденной иммунной защиты организма от инфекций
- **При комплемент-опосредованном аГУС происходит патологическая гиперактивация альтернативного пути, приводя в конечном итоге к повреждению и деструкции тканей**

Пути активации системы комплемента

Классический

Лектиновый

Альтернативный



аГУС. Патогенез

Типы аГУС

- Врожденный:
 - Врожденная мутация генов комплементарных факторов
 - Комплементарные факторы:
 - Н (CFH) – 25%
 - I (CFI) – 10%
 - В (CFB) - редко
 - С3 – 2-8%
 - тромбомодулин (THBD) - ?
 - CD46 (MCP) – 10 %
 - Многие пациенты имеют конкурирующие мутации
- Приобретенный:
 - АТ к CFH (<10% аГУС), CFB

Для запуска каскада системы комплемента по альтернативному пути требуется участие триггера, напр., инфекция, беременность

Наиболее важные триггеры аГУС

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

Вторичные ТМА

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

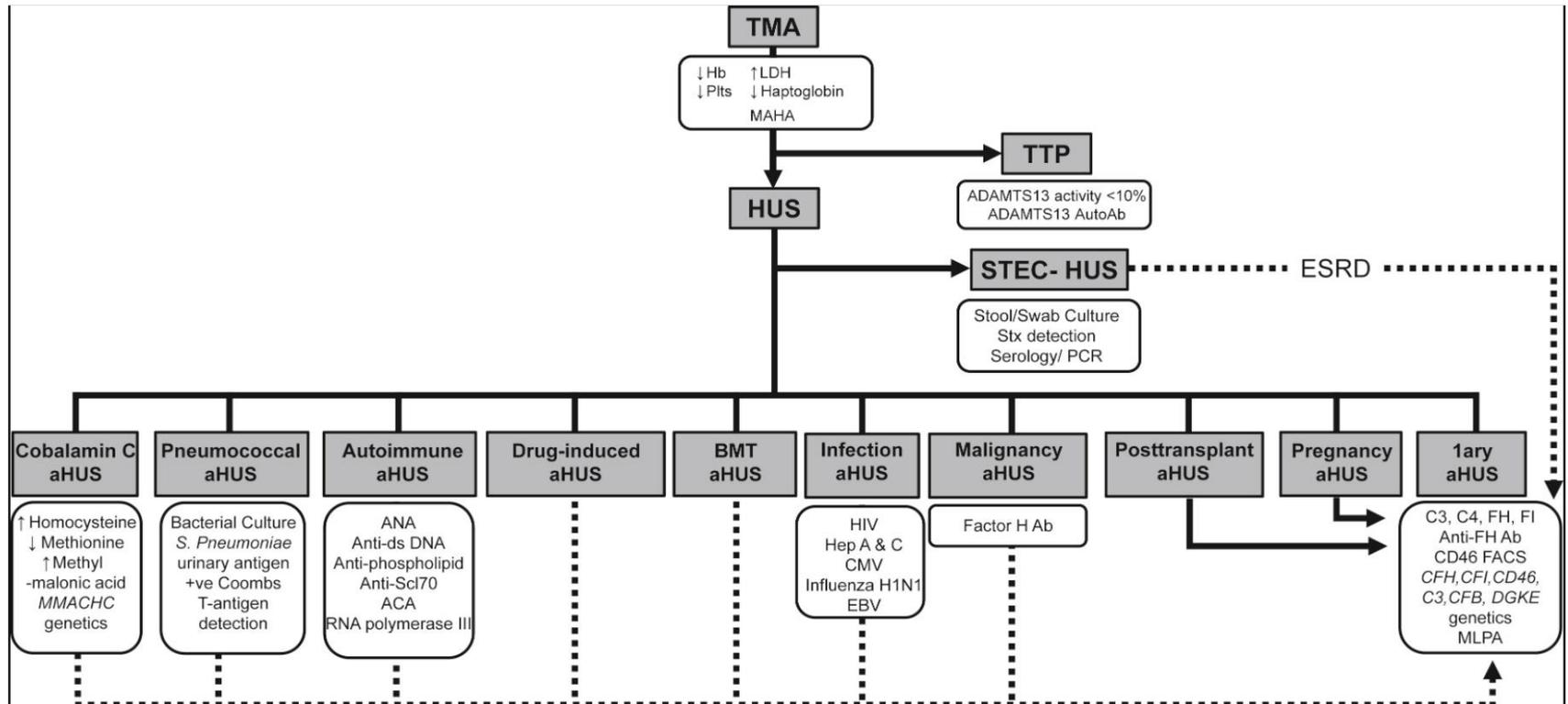
ОДНАКО

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

Kabanach D, et al. Semin Nephrol 2013;33:508-30 Campistol JM, et al. Nefrologia 2013;33:27-45 Cataland SR, et al. Blood 2014;123:2478-84 Scully M, Goodship T. Br J Haematol 2014;164:759-66

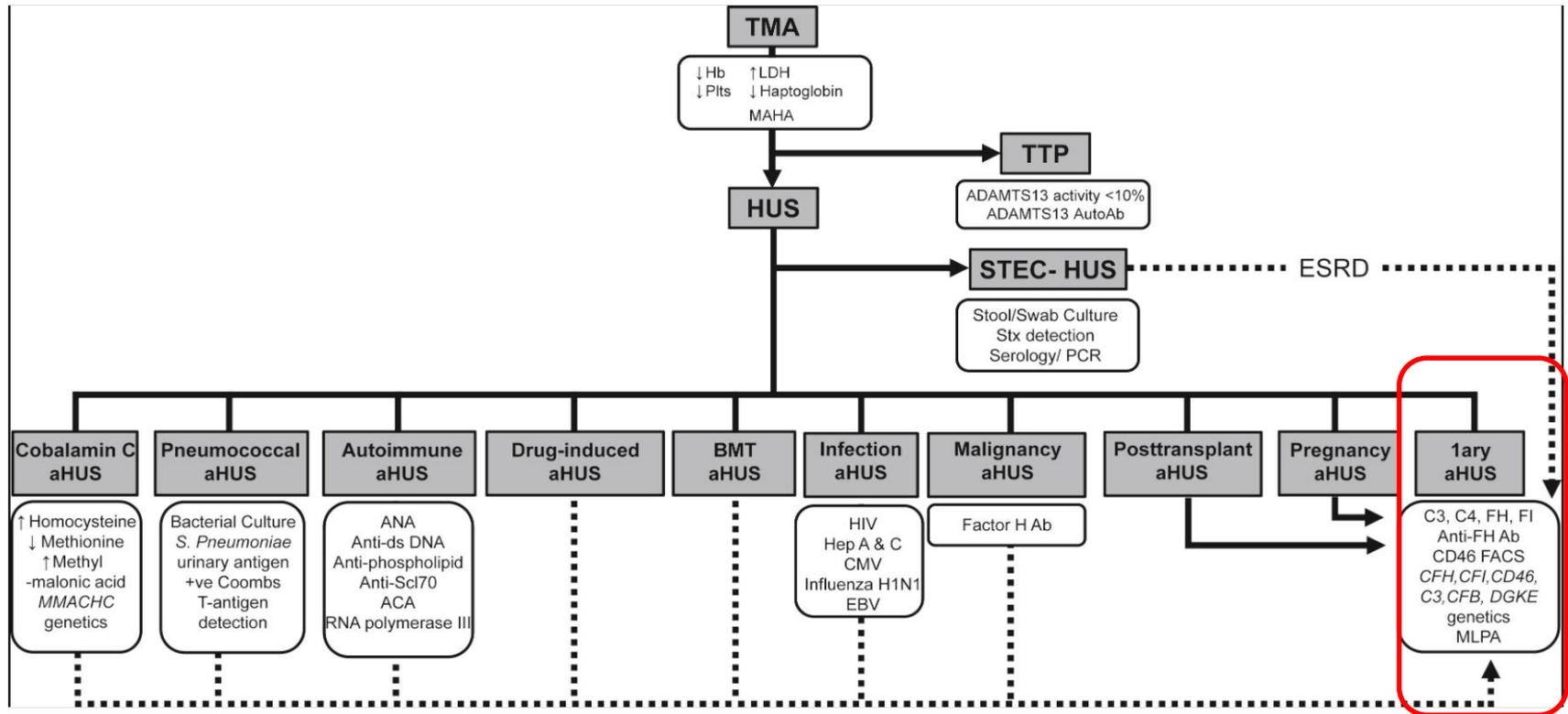
KDIGO Controversies Conference 2016

Алгоритм диагностики ТМА



KDIGO Controversies Conference 2016

Алгоритм диагностики ТМА



Некоторые клиницисты в настоящее время используют термин «первичный аГУС», когда имеются подозрения на лежащую в основе аномалию альтернативного пути активации комплемента и исключены другие причины вторичного аГУС.

Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference

Timothy H.J. Goodship   • H. Terence Cook • Fadi Fakhouri • ... Sanjeev Sethi • Richard J.H. Smith
for Conference Participants ¹⁴ • [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

KDIGO 2016

The KDIGO Controversies Conference on Complement-Mediated Kidney Disease

Классификация ТМА и номенклатура комплемент-опосредованного ТМА/аГУС

ТМА

аГУС

СТЕС-
ГУС

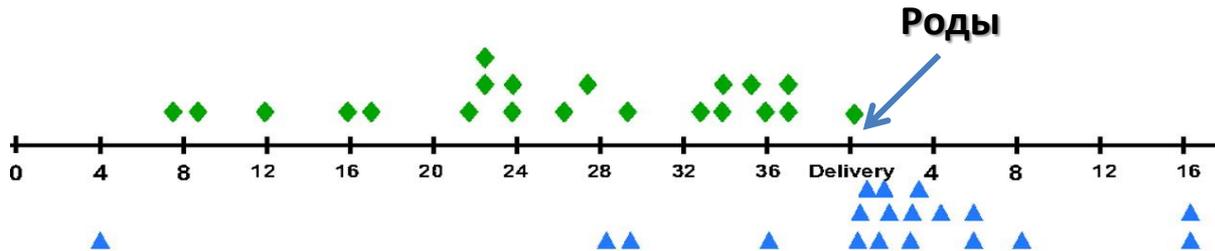
ТТП

Первичный Беременность Транспл. Кобаламин Инф. Аутоимм.



Беременность и ТМА

- Беременность наименее частый триггер для аГУС и ТТП:
 - аГУС (1 : 25 000 беременностей)
 - ТТП (1 : 200 000 беременностей)
- аГУС обычно возникает после родов (80%)
- ТТП возникает и в до- и в послеродовой период



▲ Complement dysregulation-TMA in the French aHUS cohort

◆ P-associated TTP due to ADAMTS13 deficiency

- Наличие шизоцитов подтверждает диагноз ТМА
- При подтверждении ТМА → плазмотерапия (не дожидаясь результатов по ADAMTS13)
- ТТП и аГУС могут быть врожденной патологией, а беременность – триггер

аГУС/Преэклампсия/HELLP

	аГУС	ПЭ	HELLP
АГ	+++	+++	+
Протеинурия	+++	+++	+
ОПП	+++ (тяжелое, многие пациенты нуждаются в диализе)	+/- SCr < 1,5 мг/дл	+/-
МАГА	+++	+/-	++
Тромбоцитопения	+++	+	+++
Неврологические проявления	++	++	
Печеночные пробы	+/-	+/-	+++

KDIGO Controversies Conference 2016

Алгоритм диагностики ТМА

При выявлении признаков ТМА:

- **срочно** – активность ADAMTS13 для исключения ТТП до назначения экулизумаба (у взрослых, но не у детей)
- **обследование на STEC-HUS у всех лиц с подозрением на аГУС** (~ 5% случаев STEC-ГУС не имеют предшествующую диарею, а 30% комплемент-ассоциированной аГУС имеют сопутствующую диарею или гастроэнтерит)
- **при аГУС у детей** – обязательная оценка дефицита кобаламина С в плазме и моче
- У всех пациентов с первичным аГУС – до начала плазмотерапии определение С3, С4 (С3 снижен в 30-50% случаев аГУС)
- аГУС, ассоциированный с беременностью и аГУС, ассоциированный с трансплантацией *de novo* – полное обследование системы комплемента

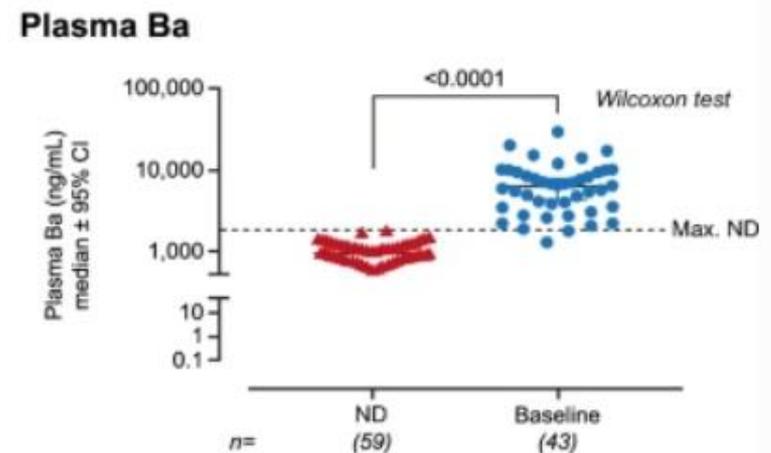
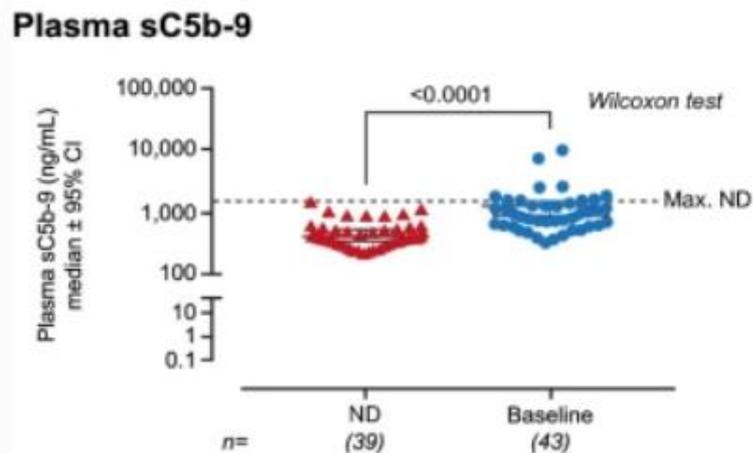
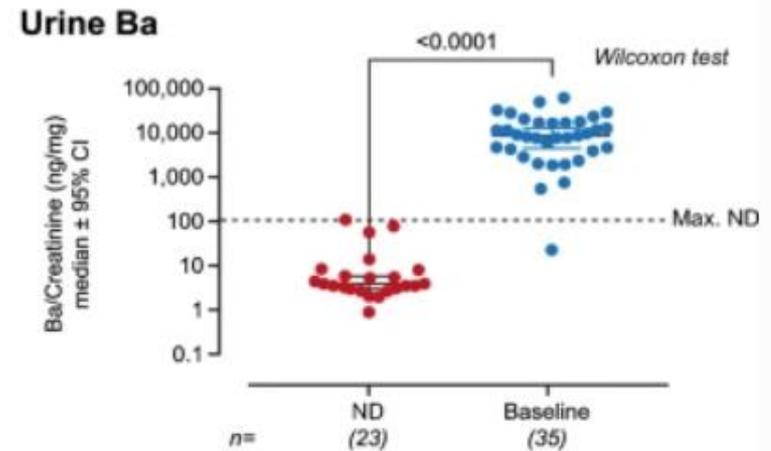
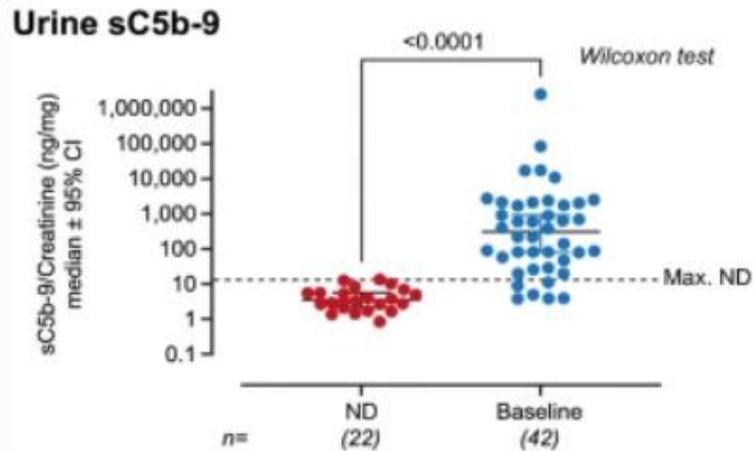
Определение дисрегуляции комплемента *серологическая диагностика*

- ELISA, вестерн-блоттинг (C3, C4, анти-CFH AT, CFH, CFI, CFB)
- Проточная цитометрия (мембранный ко-факторный протеин – MCP или CD46)
- **Нормальные показатели не исключают аГУС !!!**
- **Тест на анти-CFH AT требуют ургентного определения в острую фазу болезни, т.к. положительный результат определяет тактику лечения (иммуносупрессия)**
- Возможно перекрытие результатов как при ТТП, так и при STEC-ГУС и аГУС

Analysis of a Phase III Study of Ravulizumab

Новые биомаркеры аГУС

Индивидуальные уровни C5b-9 и Ba в моче (нг/мг Cr) и плазме у пациентов с аГУС и в группе контроля



ND – контрольная группа (здоровые)

Лечение а ГУС

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, ревматологи, радиологи, акушеры, клинические фармакологи, иммунологи, детские и взрослые нефрологи

Результаты

За весь период наблюдения выявлено 28 пациентов:

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

Нуждались в ЗПТ:

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

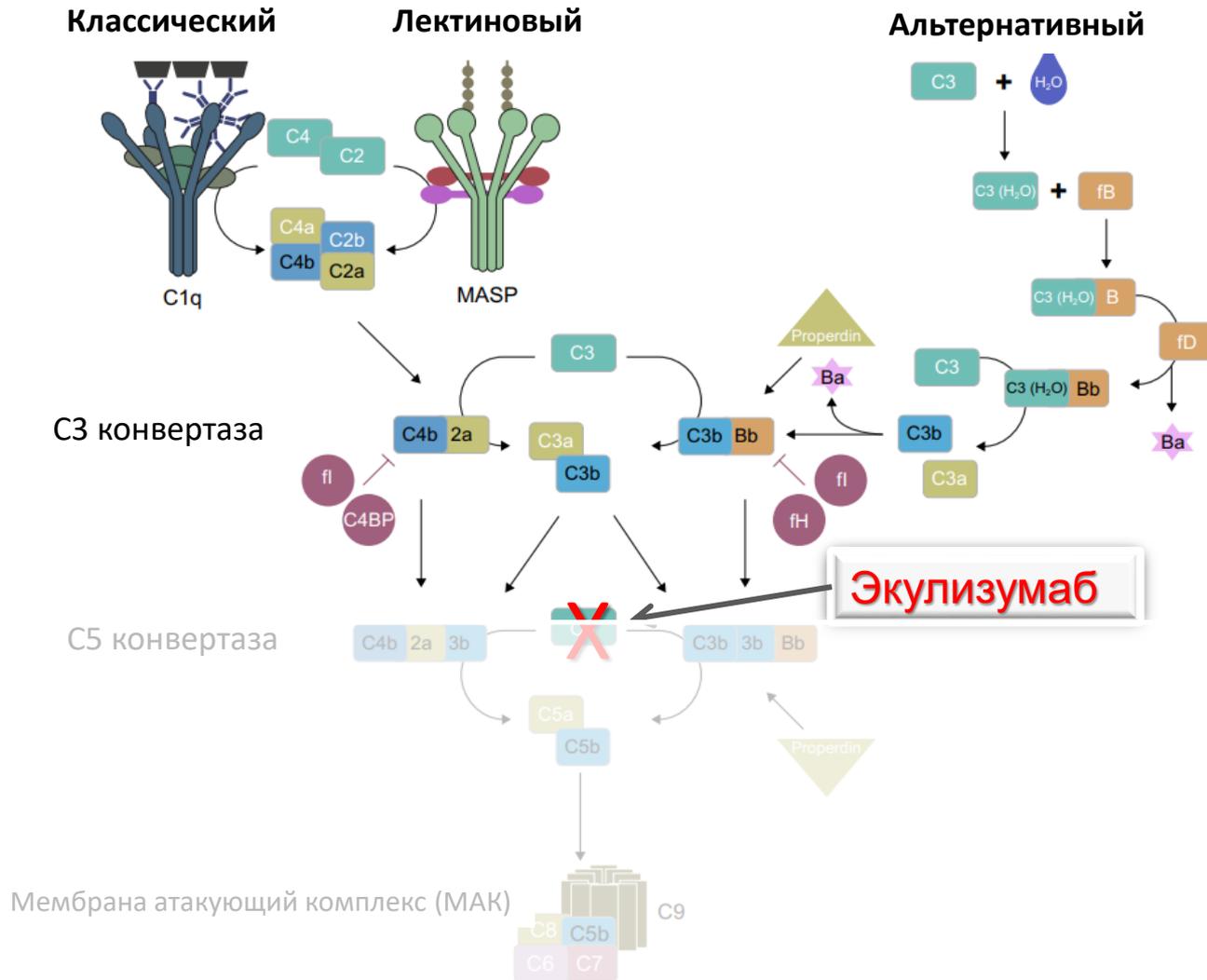
Плазмообмен (ПО)

- ПО при ТМА только после получения результатов исследования на ADAMTS13 для исключения ТТП
- ПО позволяет возместить комплементарные белки и удалить анти-CFH AT и гиперфункциональные компоненты комплемента (C3, CFB)
- **Экулизумаб только после исключения ТТП !!!**
- Ежедневно ПО – 1-2 объема плазмы/сессия у взрослых и 50–100 мл/кг у детей
- Снижать частоту после достижения контроля гемолиза
- Часто - плазма-зависимость при дефектах комплемента
- Некоторые пациенты нуждаются в длительной плазмотерапии (еженедельно или дважды в неделю) для поддержания ремиссии

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 препаратом при подозрении на первичный комплемент-опосредованный аГУС, и прекратить, если впоследствии будет выявлена альтернативная этиология**

Пути активации системы комплемента



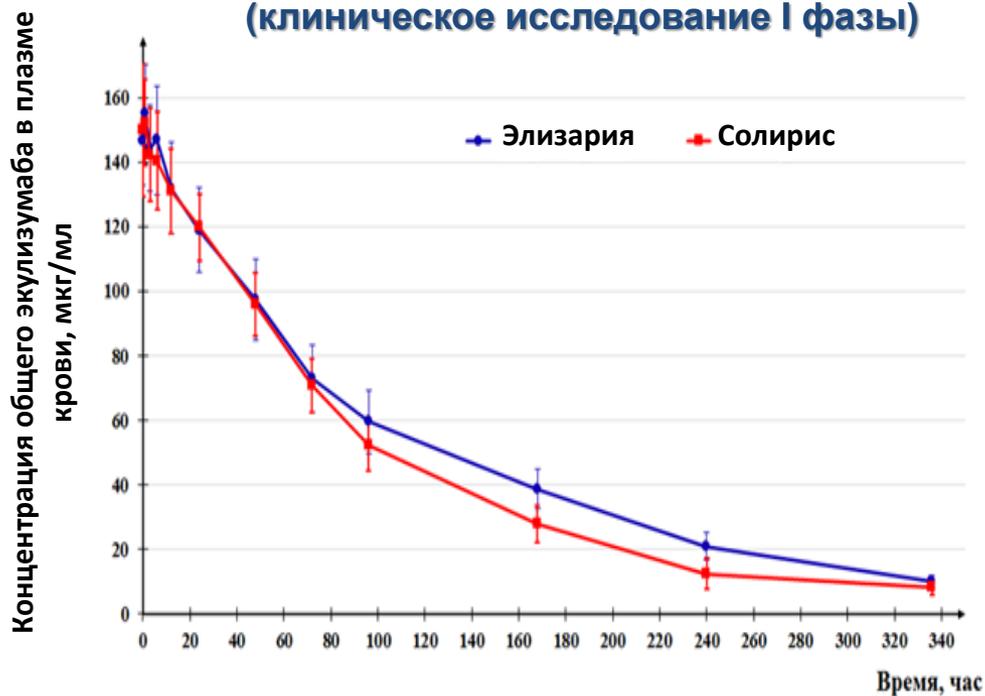
Таргетная терапия аГУС экулизумабом: клинические ИСХОДЫ

- 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 $\text{pСКФ} \geq 15$ мл/мин/1.73 м².

Солирис vs Экулизумаб

Сравнительная оценка фармакокинетических свойств препарата Элизария® (экулизумаб)

(клиническое исследование I фазы)

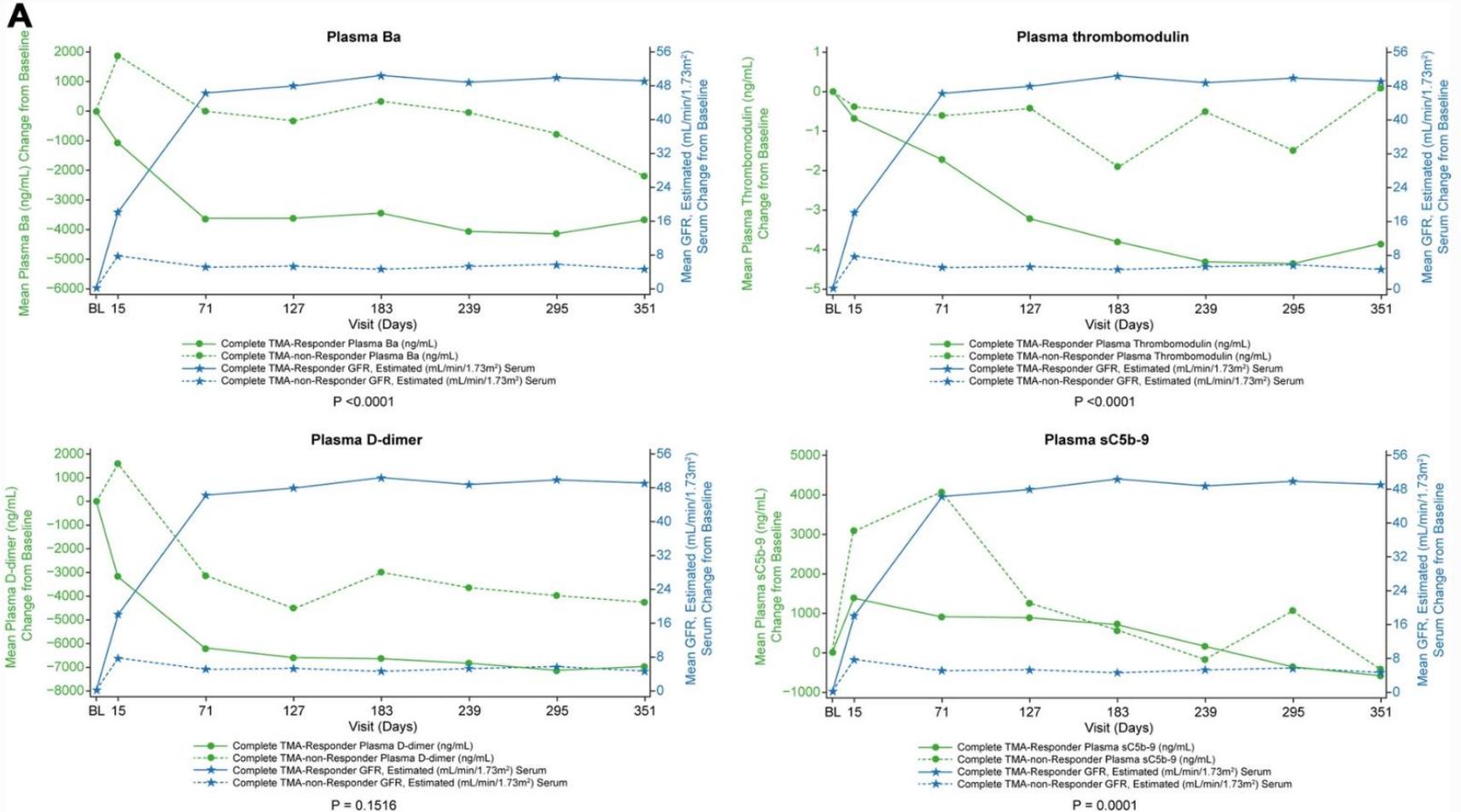


AUC_{0-t} -106,45%
C_{max} -97,63%
C_{max}/AUC_{0-t} -91,71%

Подтверждена биоэквивалентность препарата Элизарии® и оригинального препарата

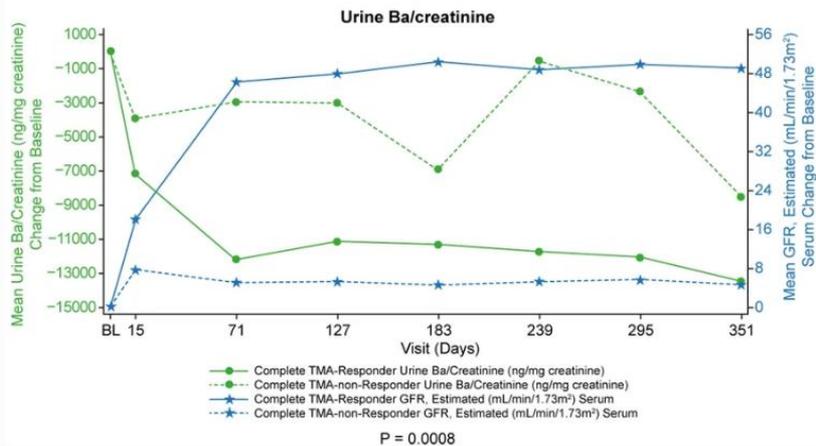
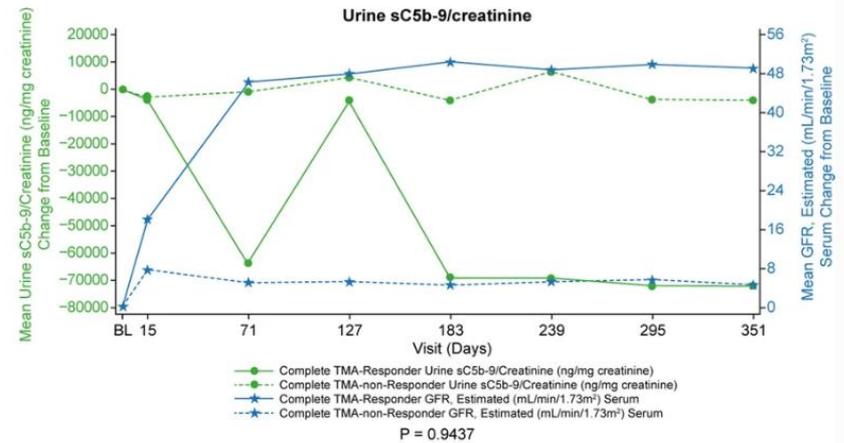
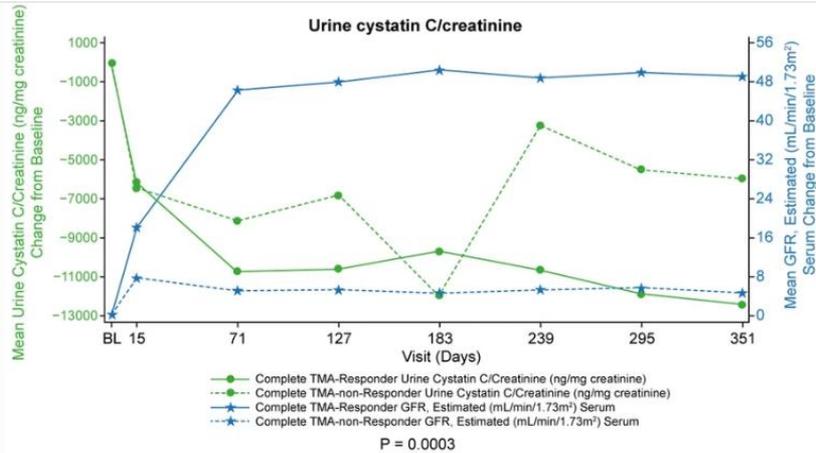
Analysis of a Phase III Study of Ravulizumab

Динамика Ва, тромбомодулина, D-димера и С5b-9 в плазме и СКФ в зависимости от ответа на С5-блокирующую терапию



Analysis of a Phase III Study of Ravulizumab

Динамика Цистатин С/креатинин, С5b-9, Ва в моче и СКФ в зависимости от ответа на С5-блокирующую терапию



Ожидания от терапии экулизумабом



1. Legendre C.M. et al, Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome , N Engl J Med 2013 Jun 6; 368:2169.
2. Licht C et al. American Society of Hematology annual meeting 2012, poster 985;
3. Greenbaum L et al. American Society of Hematology annual meeting 2012, poster 2084;
4. Eculizumab Summary of Product Characteristics. Alexion Europe SAS, 2012

Вакцинация и антибиотикопрофилактика при лечении экулизумабом

Вакцинация	Вакцинация - не менее чем за 14 дней до введения первой дозы препарата	Менингококковая инфекция (Менцевакс ACWY) – все пациенты	Гемофильная палочка (Акт-ХИБ/Хиберик с) – дети (до 18 лет)	Пневмококковая инфекция (Пневмо 23/Превенар 13) - дети (до 18 лет)
Антибиотико-профилактика	При вакцинации менее чем за 14 дней до введения первой дозы препарата – профилактический курс а/б , начиная с 1-го дня введения препарата и до 14 дня		При отсутствии вакцинации – профилактический курс а/б начинать не позднее 1-го дня введения препарата и на всем протяжении периода введения (при противопоказаниях к вакцинации) или до 14-го дня после вакцинации пациента	

Использовать а/б, проникающие через ГЭБ:
 карбапенемы (меропенем),
 цефалоспорины 3-4 поколения,
 фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, орфлоксацин)

Трансплантация почки (ТП) у пациентов с аГУС

- Прогноз после ТП при комплемент-опосредованном аГУС:
 - 5-летняя выживаемость трансплантата ~50%
 - летальность – 7 %.
 - отторжение – 70% из-за рецидива аГУС (из них ~ 70% в первый год)
- У лиц с мутациями в CFH частота рецидивов > 80%
- Высокий риск рецидива аГУС в случае мутаций C3 и CFB
- CD46 (MCP) привязан к мембране клеток, т.е. донорский аллотрансплантат может исправить дефект комплемента и защитить от последующего рецидива аГУС – низкая частота рецидивов

Алгоритм действий для обеспечения препаратом (ЭЛИЗАРИЯ) после установления диагноза аГУС

Программа «Раннего доступа к препарату»

- На стационарном этапе (фаза индукции):
 1. проведение **консилиума** в стационаре лечебного учреждения (ЛУ)
 2. заключение федерального центра или специалиста федерального уровня для ЛУ местного подчинения
 3. от руководителя лечебного учреждения **письмо-запрос** для предоставления препарата данному пациенту
- На амбулаторном этапе (фаза поддерживающей терапии):
 - включение пациента в регистр по орфанным заболеваниям – «региональное обеспечение препаратом»

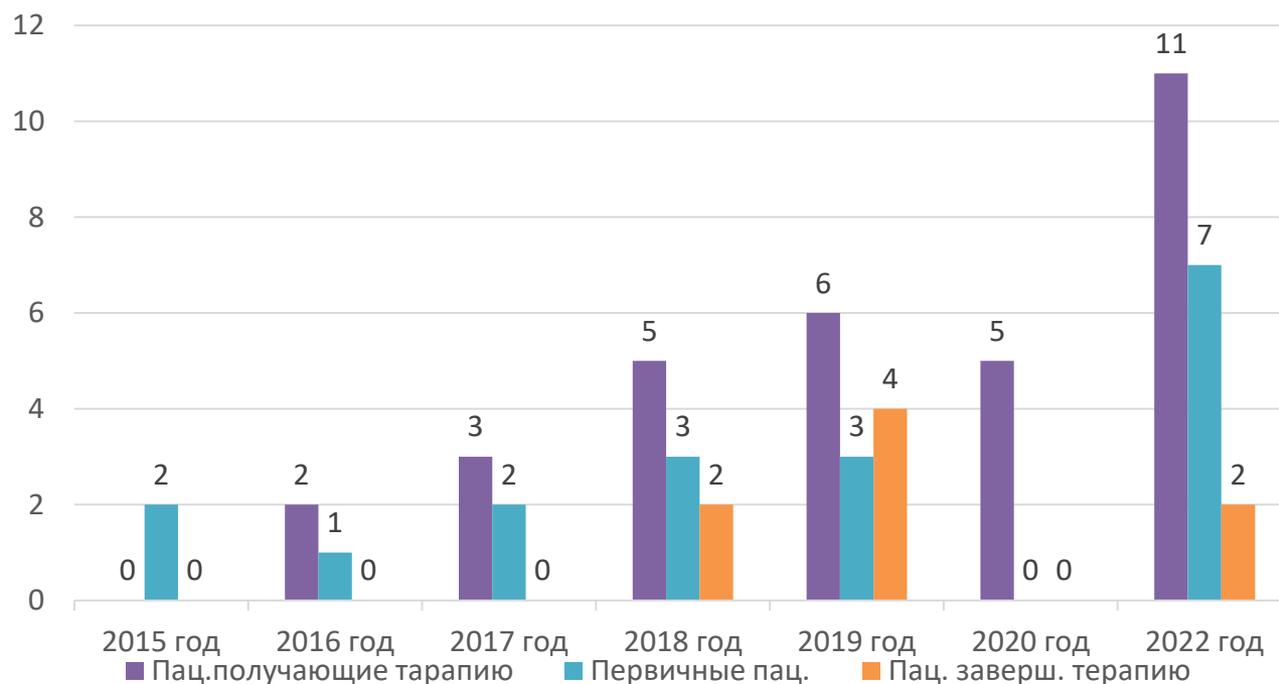
Регистр аГУС*: РФ и СЗФО

Субъект РФ	Гемолитико-уремический синдром по состоянию на 01.03.2021 по данным Федерального регистра								итоги заявки 2021	
	возраст 0-2	возраст 3-5	возраст 6-8	возраст 9-12	возраст 13-18	возраст старше 18	ВСЕГО	ВСЕГО граждан на 01.03.2021	пациенты	мг
Российская Федерация	2	22	25	35	13	77	174	406		
Архангельская область	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2625
Вологодская область	0	0	1	1	0	0	2	2	2	4380
г. Санкт-Петербург	0	0	1	2	3	7+2=9	13	13	14	41340
Калининградская область	1	0	0	0	0	1	2	1	1	3720
Ленинградская область	0	1	0	0	1	3	5	5	6	16410
Мурманская область	0	0	0	0	0	0	0	0		
Ненецкий автономный округ	0	0	0	0	0	1	1	1	1	3120
Псковская область	0	0	0	0	0	1	1	1		
Республика Карелия	0	0	0	0	0	0	0	0		

* Сведения представлены компанией Генериум

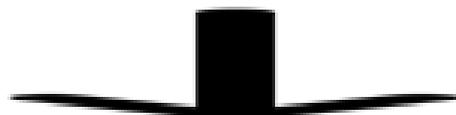
Динамика пациентов с аГУС

(на базе Городского нефрологического центра СПб с 2015 по 2022гг;
врач-нефролог Прошина Т.В.)



Алгоритм действий при выявлении пациента с аГУС

Пациент с АГУС в стационаре



1. Провести консультацию Федерального центра и установить диагноз аГУС, комиссию ВК ЛПУ.
2. Запрос в компанию АО ГЕНЕРИУМ для оказания помощи препаратом МНН Экулизумаб для начала индукции
3. Подготовка документов для внесения в регистр «14 ВЗН» (Федеральная программа по обеспечению пациентов терапией) – паспорт, полис, СНИЛС, ФЭ, Направление на включение сведений о больном в федеральный регистр.
4. Предоставить пакет документов по пациенту главному специалисту города, для передачи документов в департамент или комитет здравоохранения и включению в регистр.



исно ПОСТАНОВЛЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

от 26 ноября 2018 г. № 1416

.....
22. После включения больного в региональный сегмент Федерального регистра назначение и отпуск в/л или его законному представителю лекарственных препаратов осуществляется в срок, не превышающий 20 рабочих дней со дня включения.

**БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ
ПО ОРГАНИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПНГ И аГУС
(при поддержке компании ГЕНЕРИУМ)**

8-800-100-25-82

Часы работы: ПН–ПТ, с 09:00 до 18:00 (московское время)

Благодарю за внимание!