

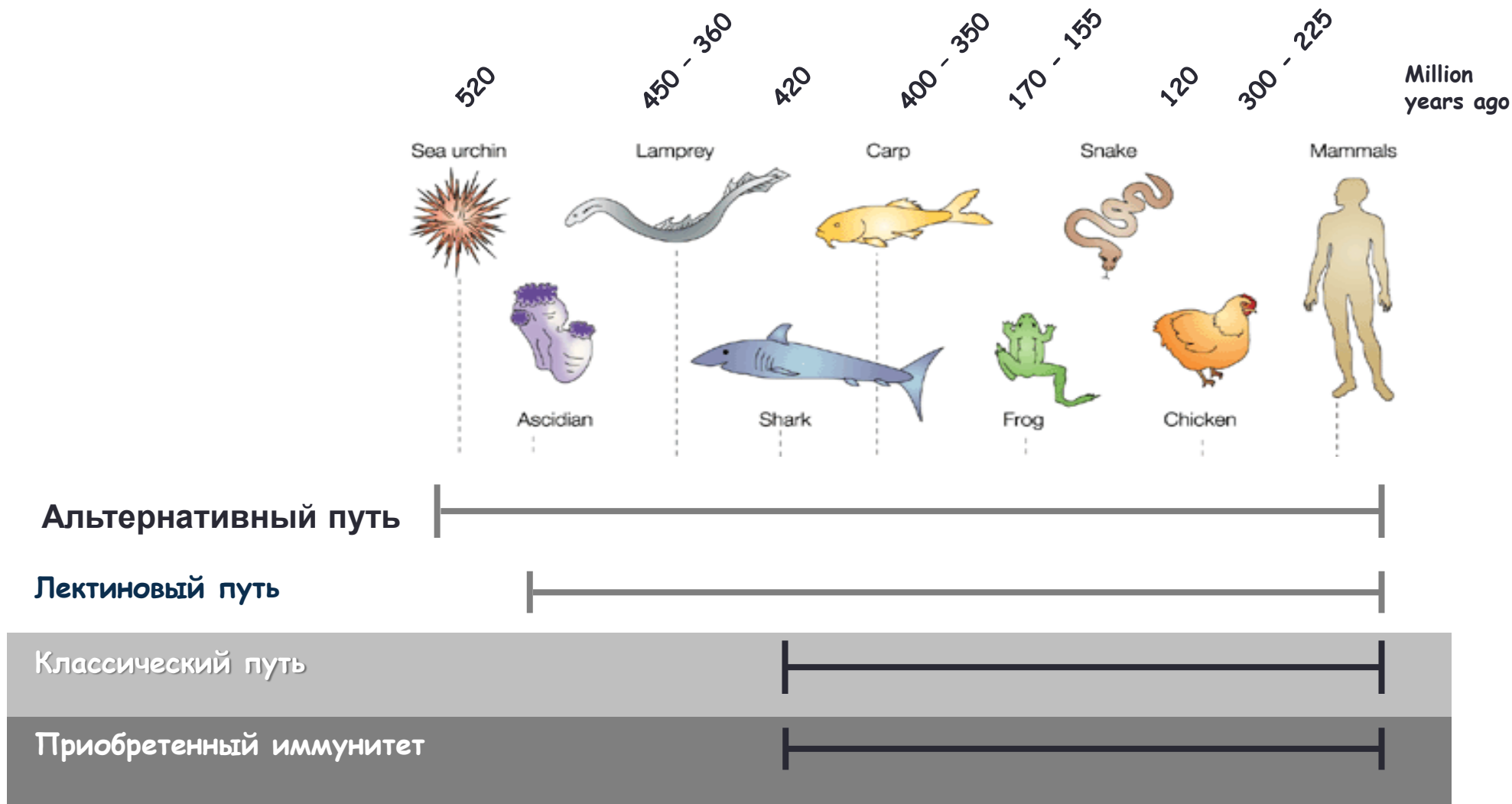
Ростовский государственный медицинский университет

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО- УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

профессор М.М. Батюшин

Ставрополь, 12.09.2014

Система комплемента – древнейший механизм защиты



Биологические функции системы комплемента

- Непосредственное уничтожение патологического агента
- Индукция фагоцитоза
- Индукция воспаления
- Удаление ИК и клеточного дебриса

Пути активации комплемента

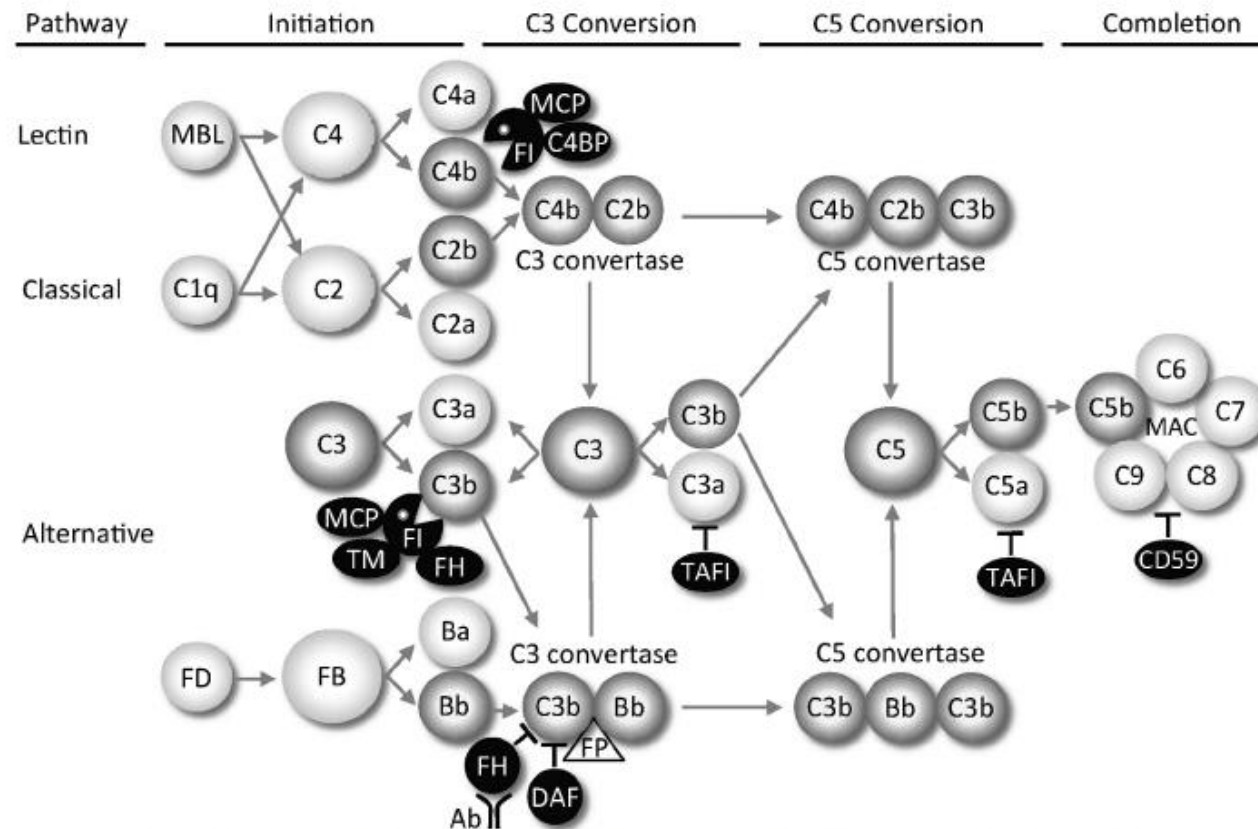


Figure 2. Complement activation and regulation. The classical, lectin, and alternative pathways of complement activation are demonstrated. The phases of complement activation are also shown. Regulatory proteins are in black circles and ovals. The T sign denotes an inhibitory effect. See text for details. MBL, indicates mannose-binding lectin; MCP, membrane cofactor protein; C4BP, C4-binding protein, FI, factor I; MAC, membrane attack complex; TM, thrombomodulin; FH, factor H; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; FD, factor D; FB, factor B; FP, factor P; DAF, decay accelerating factor; and Ab, antibody.

Основные регуляторы альтернативного пути комплемента и их функции

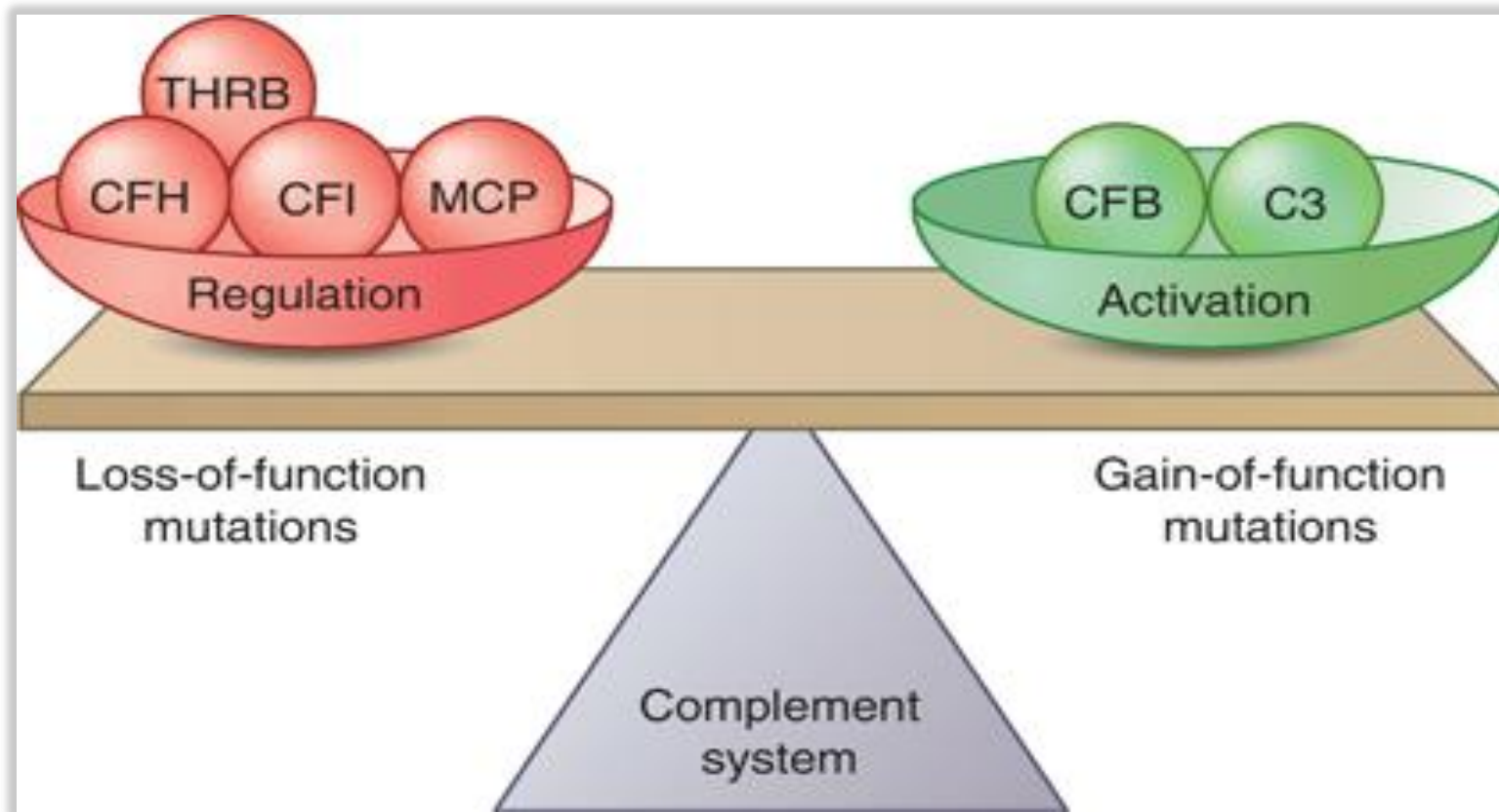
Название	Аббревиатура	Функция
Фактор I	CFI	Сериновая протеаза, расщепляет C3b, формируя неактивный iC3b в присутствии растворимых кофакторов и/или мембрано-связанных регуляторов
Фактор H	CFH	Распознаёт C3b и клеточные мембраны, связываясь с ними С-терминальным концом, N-терминальный несёт кофакторную активность для CFI. CFH напрямую ускоряет расщепление C3 конвертазы C3bBb
		Мембраносвязанные регуляторы
MCP (CD46)	Мембранный кофакторный протеин	Интегральный трансмембранный протеин, связывающий C3b и C4b и служащий кофактором CFI
THBD	Тромбомодулин	Трансмембранный белок, связывает C3b, ускоряя его инактивацию CFI в присутствии CFH
DAF/CD 55	Ф-р, ускоряющий расщепление	Мембраносвязанный гликопротеин, предотвращающий сборку комплекса C3b/Bb или ускоряющий его расщепление
Протектин	CD 59	Мембраносвязанный гликопротеин, который связывает C5/C6/C7/C8, предотвращая формирование МАК
		<i>Noris M, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1844–1859</i> <i>Noris et al NEJM 2009 Oct 22; 361(17):1676-87</i>

Факторы, контролирующие активность комплемента

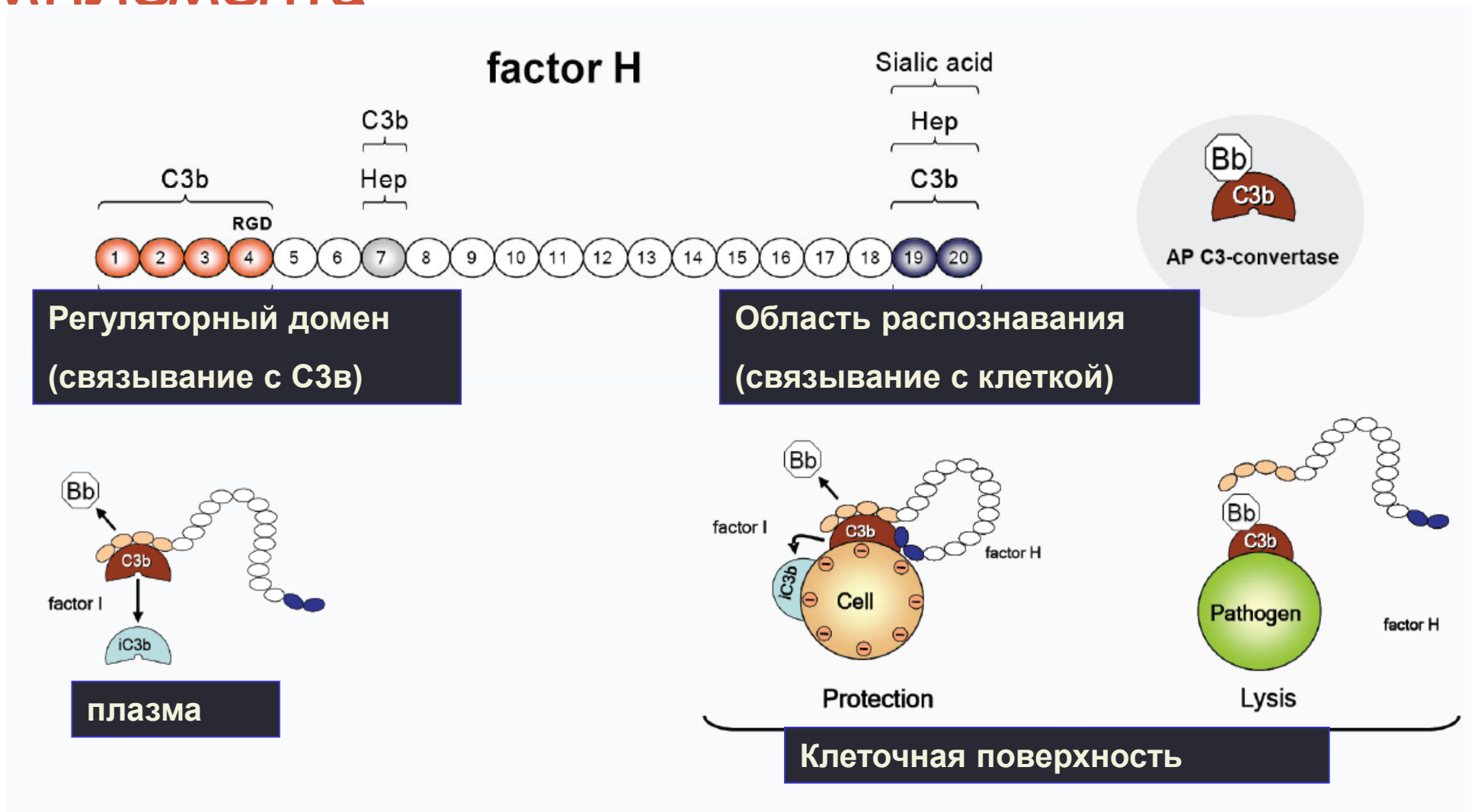
Угнетение и контроль комплемента	Усиление активности комплемента
Фактор Н (CFH)	С3 (ключевой компонент комплемента)
Фактор I (CFI)	Фактор В (CFB)(участвует в формировании C3bBb)
МСП (CD46)(мембранный кофакторный протеин)	Фактор D (CFD) (расщепляет CFB, активируя его и формируя C3bBb)
Тромбомодулин	Анти-CFH –антитела (ингибируют фактор Н)

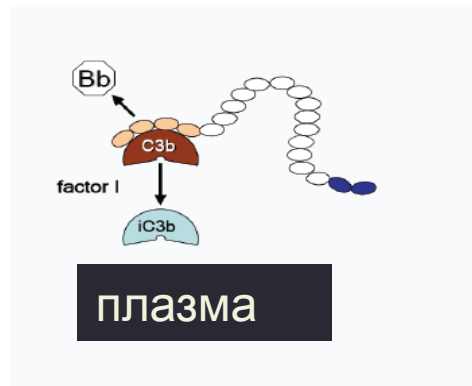
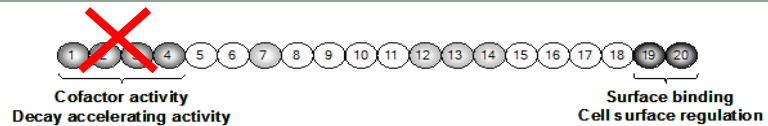
- Регулируют активацию комплемента
- Предотвращают чрезмерную активацию и повреждение собственных клеток и органов
- Мутации в генах регуляторных белков комплемента, приводя к количественному или, чаще, функциональному дефициту, нарушают их регулирующую роль в отношении альтернативного пути активации
- Мутации в генах С3 и фактора В усиливают активность комплемента

Мутации в генах компонентов и регуляторов комплемента при атипичном ГУС



Значение фактора H в регуляции системы комплемента

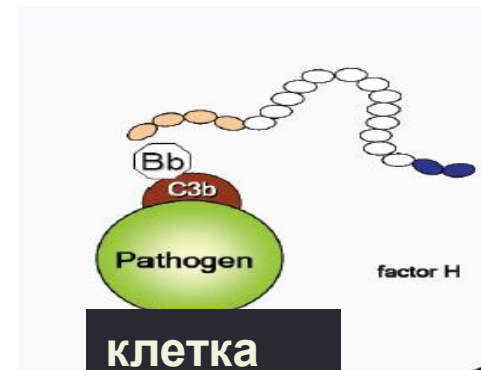
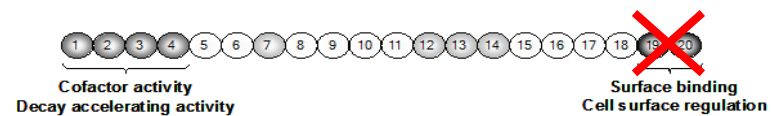
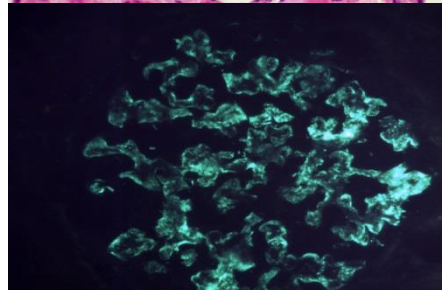
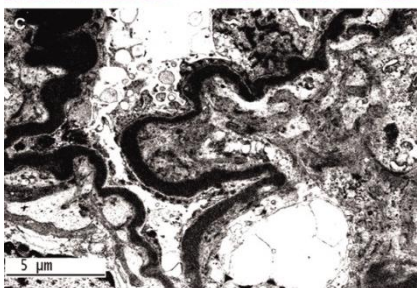
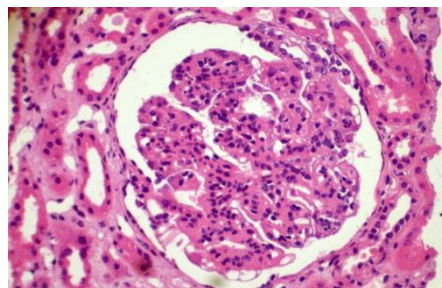
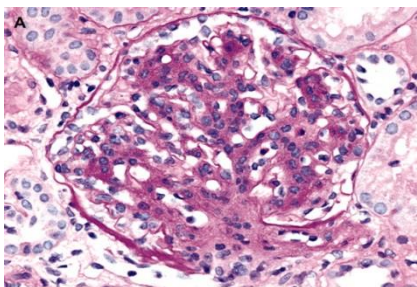




Накопление C3

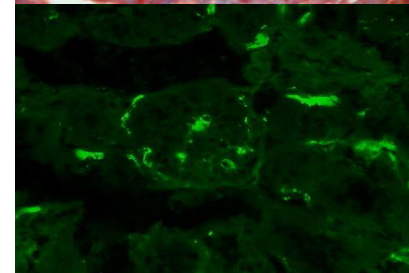
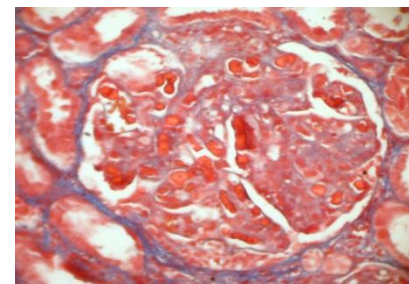
DDD

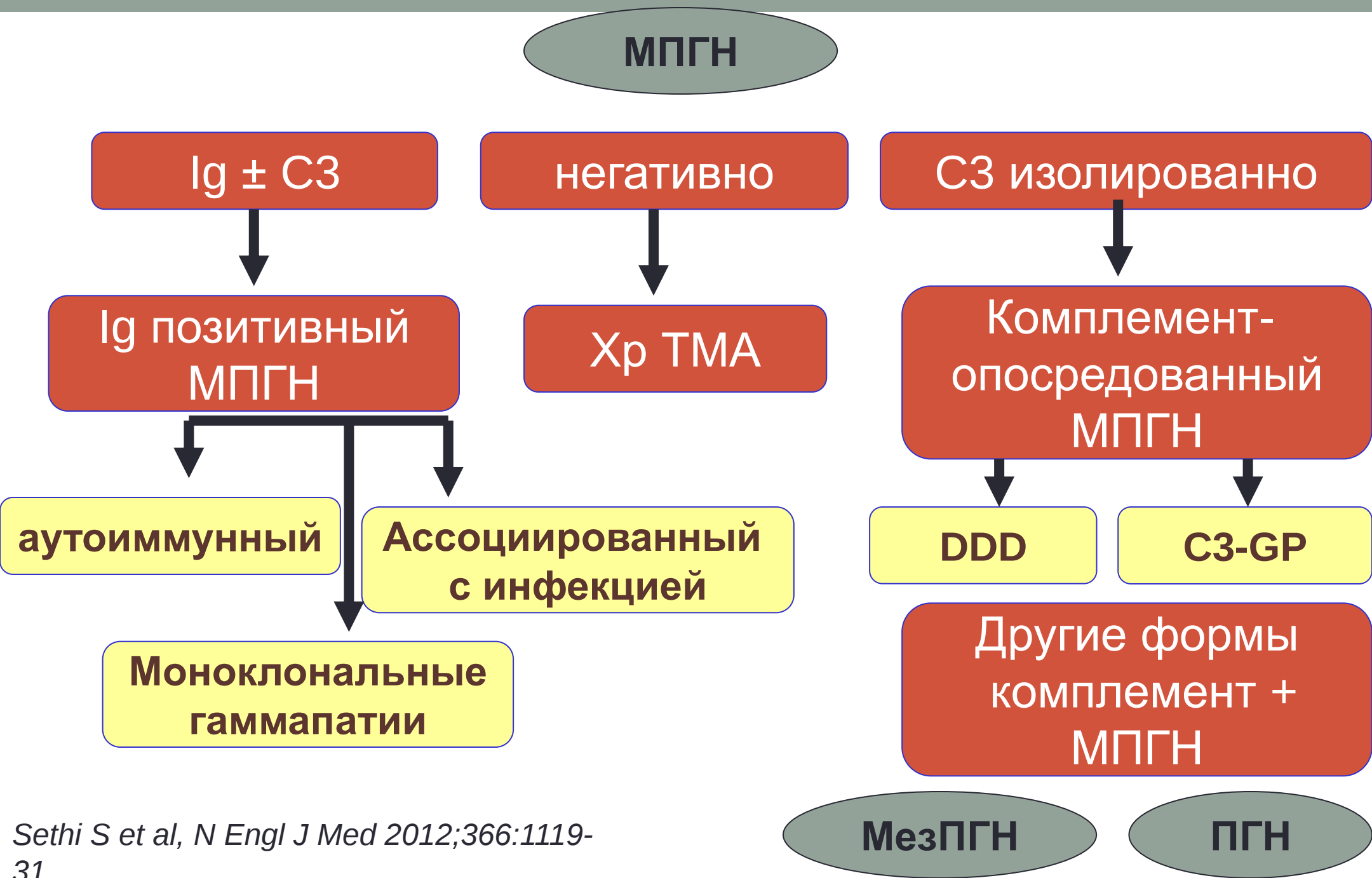
C3 - GP



Повреждение собственных
клеток

аГУС



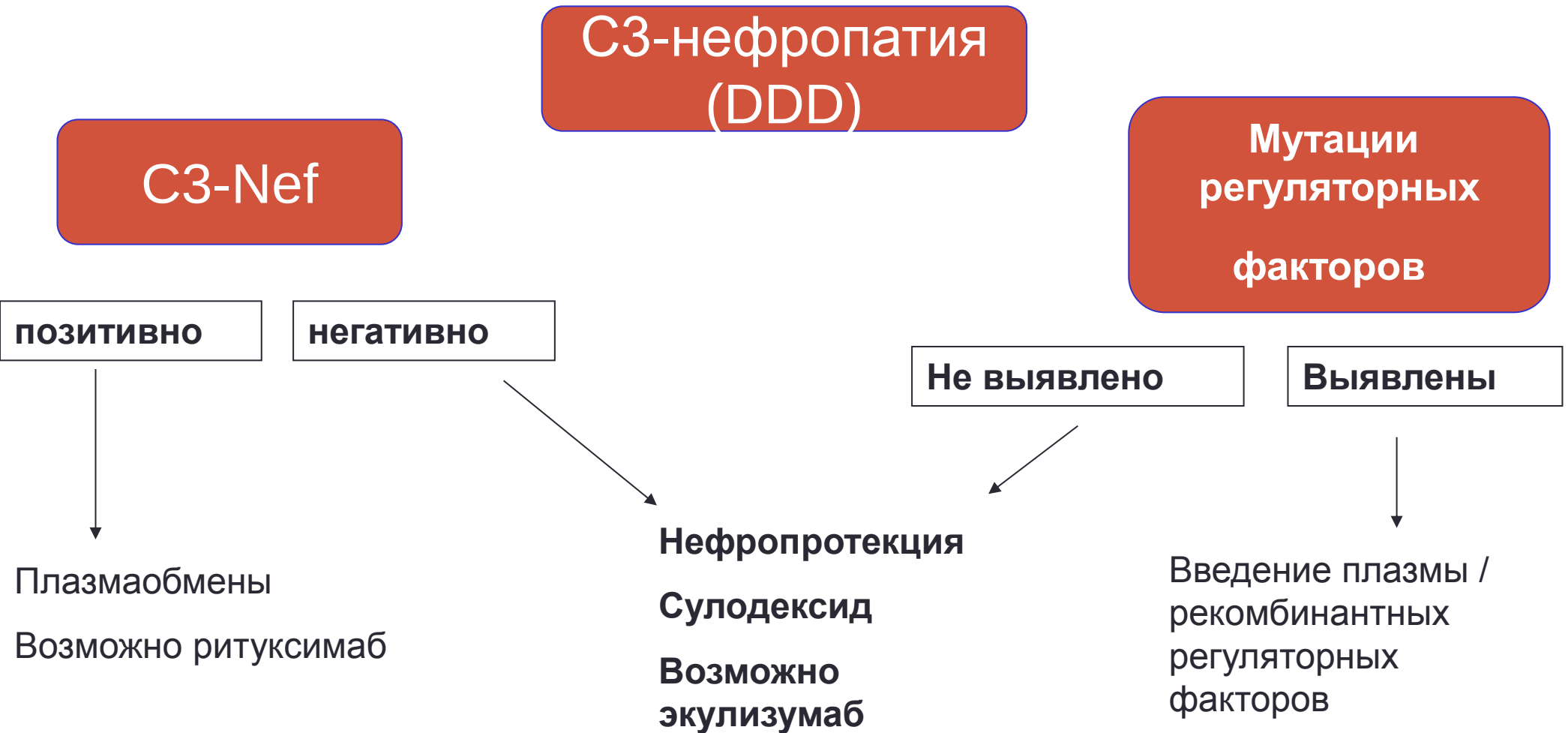


Клинические проявления болезни плотных депозитов и С3-гломерулопатии

	DDD	С3-GP
Возраст	Чаще дети	Чаще взрослые
Клинические проявления	Протеинурия, гематурия, нарушение функции почек	Протеинурия, гематурия, нарушение функции почек
Другие проявления	Парциальная липодистрофия	Синфарингитная гематурия (CFHRP5-GP)
Наследование	Чаще спорадические формы	Возможны семейные формы
Диагностические критерии	Электронноплотные интрамембранозные депозиты	Гломерулярные депозиты, содержащие С3

Подходы к лечению

Эффективность патогенетической терапии не доказана



[illegible]

VWF, Von Willebrand factor; α , platelet alpha granule; δ , platelet delta granule; and PAR, protease-activated receptor.

Система комплемента: «всегда готова», быстро активируется, зависит от естественных регуляторов

- Важный компонент естественной защитной иммунной системы ¹
- Постоянная готовность обеспечивает быстрый иммунный ответ ¹
- Простые триггеры, в том числе любые инфекции, травма и физические нагрузки ведут к быстрому усилению активности комплемента^{1,2}
- Быстрая амплификация ведет к мощным и разрушительным иммунным реакциям ²
- Естественные ингибиторы комплемента сдерживают амплификацию и предотвращают неконтролируемую активацию комплемента ²

Тромботическая микроангиопатия

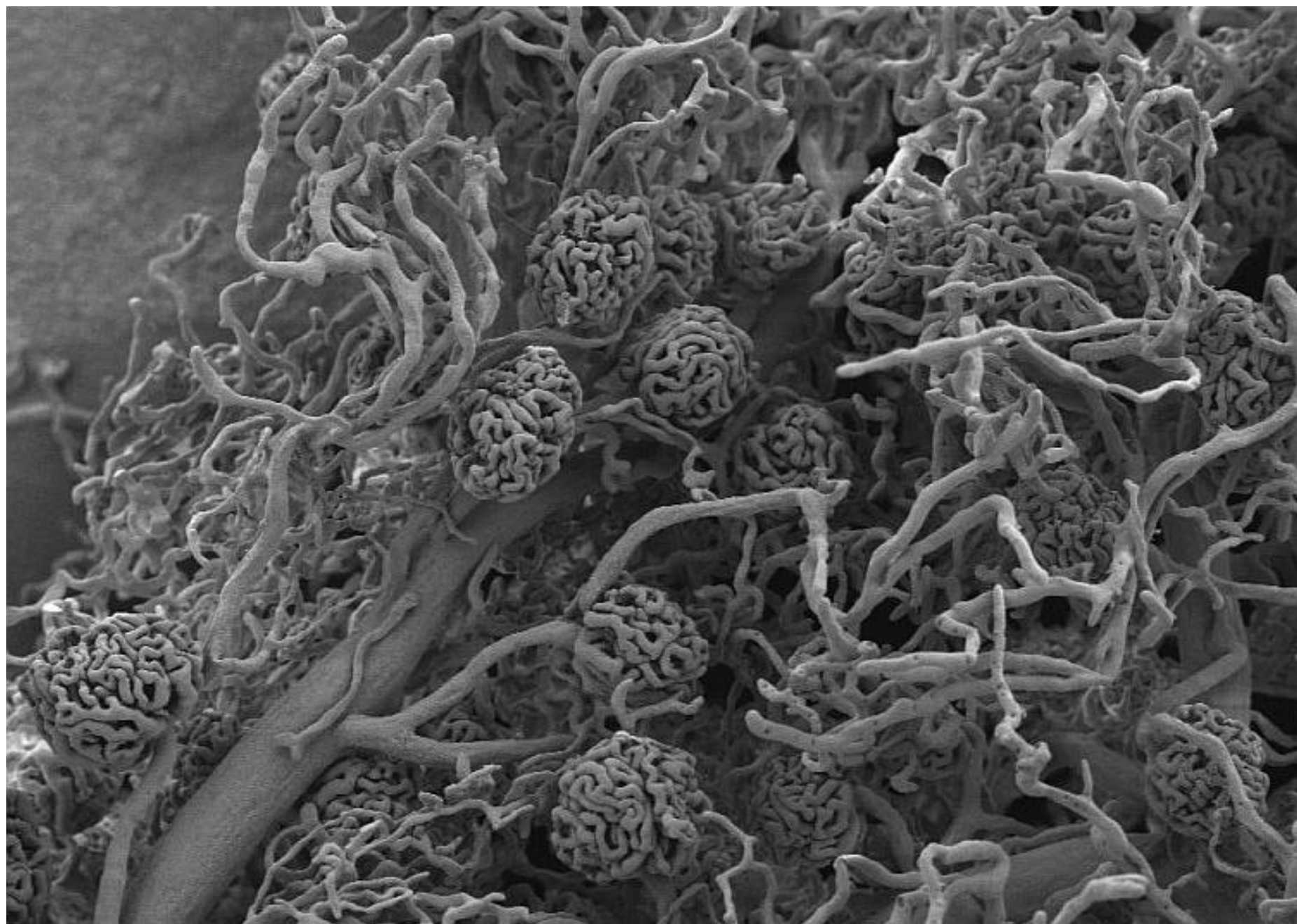
Гетерогенная группа заболеваний, объединенных общностью гистологической картины и клинических проявлений при различии патогенетических механизмов

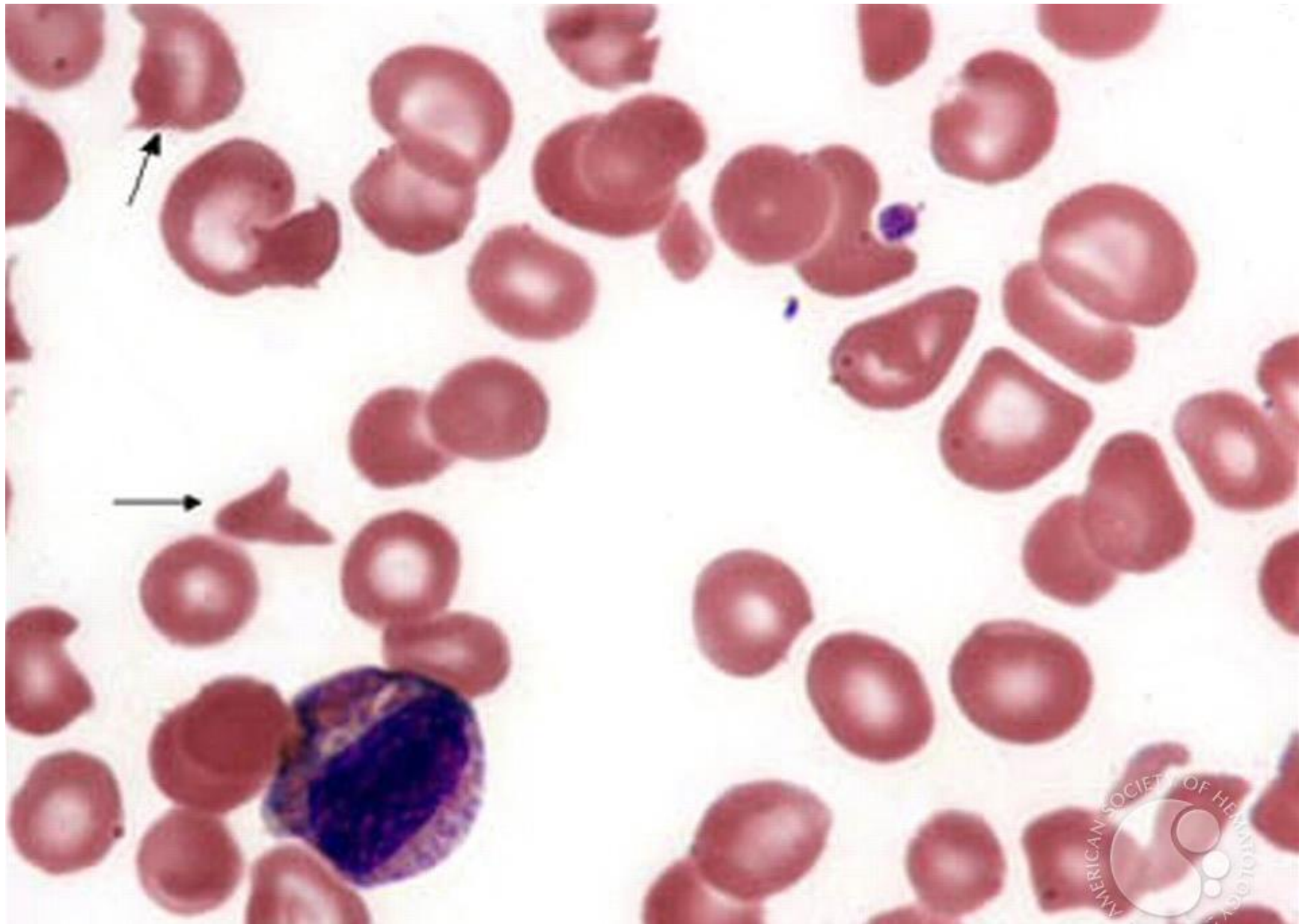
Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Клинико-морфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла

ГИСТОЛОГИЧЕСКИ ТМА представляет собой тип повреждения сосудов микроциркуляторного русла, представленный отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от БМ, накоплением в субэндотелиальном пространстве аморфного материала и окклюзией просвета сосудов тромбами, содержащими тромбоциты и фибрин

КЛИНИЧЕСКИ ТМА проявляется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, поражением различных органов, в первую очередь, почек и ЦНС





ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ

(механизмы развития основных симптомов)

Тромботическая микроангиопатия – особый тип поражения мелких сосудов, при котором развивается их тромбоз и воспаление сосудистой стенки

В процессе тромбообразования происходит «потребление» тромбоцитов, идущих на образование тромба

В результате контакта с тромбами, заполняющими просвет мелких сосудов, происходит повреждение эритроцитов и их разрушение (механический гемолиз)

**Таким образом, основные клинические проявления ТМА -
ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ и ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ**

Лабораторная характеристика ТМА

Тромбоцитопения

- Число тромбоцитов $<150,000 / \text{mm}^3$ или снижается, что отражает их потребление
- Уменьшено время жизни Тц: 1-5дн (N 7-10дн)
- Отсутствуют антитела к Тц
- В кровотоке – гигантские формы Тц
- В костном мозге - нормальный мегакариоцитарный росток

Микроангиопатический гемолиз

- Анемия
- Реакция Кумбса отрицательная
- Свободный гемоглобин плазмы ↑
- Гаптоглобин ↓
- Билирубин, особенно непрямой ↑
- ЛДГ ↑
- Ретикулоцитоз ↑
- Шизоцитоз в периферической крови

Новая классификация ТМА (I)

С известными этиологией и патогенезом:

- ❑ Индуцированная инфекцией :
 - шига- и веротоксин- продуцирующими бактериями (энтерогеморагическая E.coli, Sh. Dysenteriae I типа, Citrobacter (STEC-ГУС)
 - Str. Pneumoniae, продуцирующим нейраминидазу
- ❑ Обусловленная нарушениями регуляции комплемента (атипичный ГУС):
 - генетическими
 - приобретенными (анти CFH - антитела)
- ❑ Обусловленная дефицитом ADAMTS-13 (ТТП):
 - генетическим,
 - приобретенным (аутоиммунный, индуцированный лекарствами)
- ❑ Обусловленная дефектом метаболизма кобаламина
- ❑ Индуцированная хинином

Новая классификация ТМА (II)

II. Клинически ассоциированные с..., неустановленной этиологии:

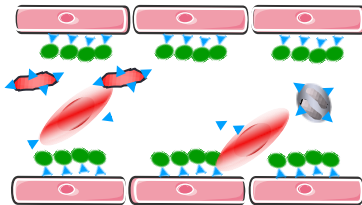
1. ВИЧ-инфекцией
2. Злокачественными опухолями, их химио- и радиотерапией
3. Ингибиторами кальцийнейрина и трансплантацией органов
4. Беременностью и родами (преэклампсия-эклампсия, HELLP-синдром), оральными контрацептивами
5. СКВ, склеродермией, антифосфолипидным синдромом
6. Гломерулопатиями
7. Наследственной патологией, не упомянутой в части I
8. Неклассифицированной патологией

Причины ТМА

аГУС

Генетический дефект регуляции комплемента

Хроническая неконтролируемая активация комплемента

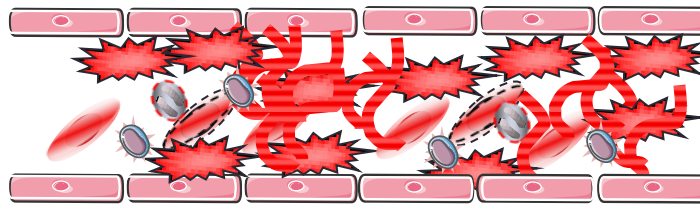
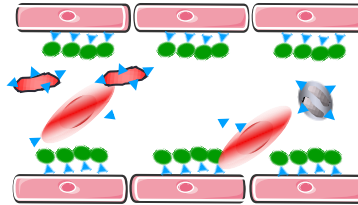


Активация тромбоцитов, лейкоцитов и клеток эндотелия

СТЕС-ГУС

Шига-токсин

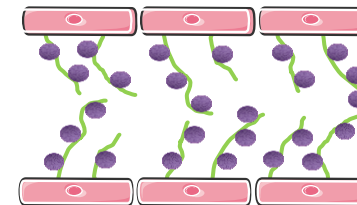
- Прямая активация комплемента
- Взаимодействие с регуляторами С
- Повреждение эндотелия



ТТП

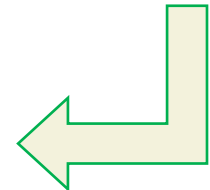
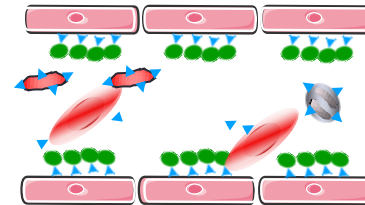
Тяжелый дефицит ADAMTS13

Циркуляция сверхкрупных мультимеров VWF



Другие ТМА

Опухоли; ВИЧ; Бер-сть; Злокач АГ, СКВ, АФС, склеродермия; Радиц. неф-я; Лек-ва (анти-VEGF-терапия, инг. кальцийнейрина); Транспл костн.м.; АКШ, панкреатит, гломерулопатии



Системная тромботическая микроангиопатия:
Множественные тромбозы и воспаление в разных органах

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП):

ТТП- системная форма ТМА, в основе которой лежит тромбообразование в микроциркуляторном русле ряда органов, опосредованное сверхкрупными мультимерами фактора фон Виллебранда

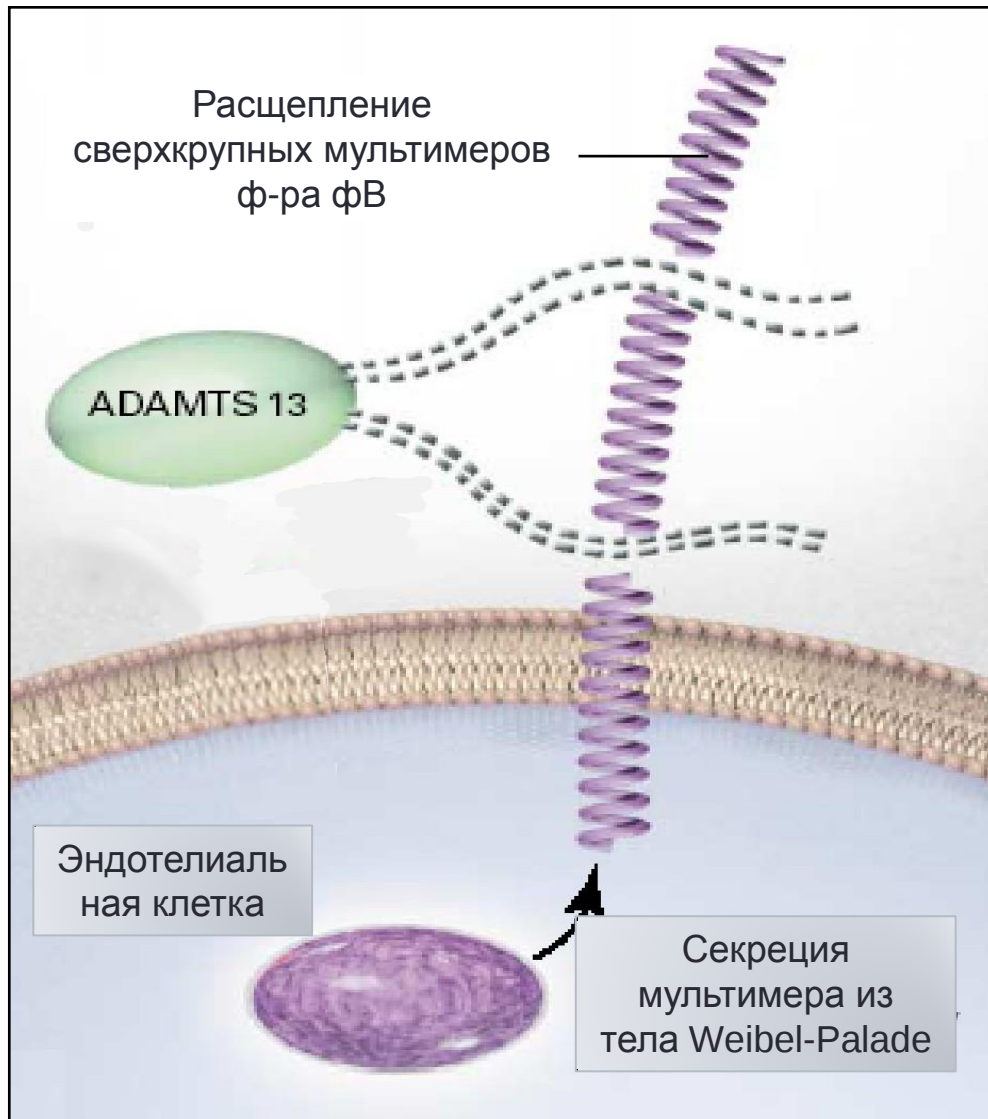
Эпидемиология:

Распространенность: 0.37 – 0.45 /100000

Пол: 70% больных – женщины

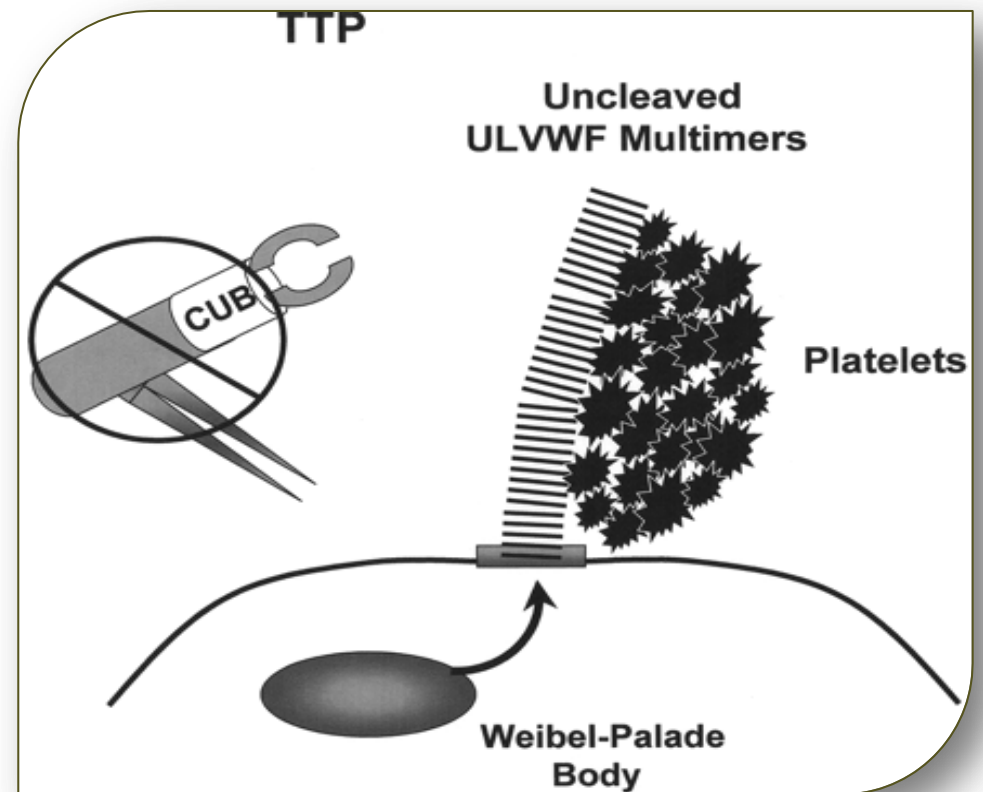
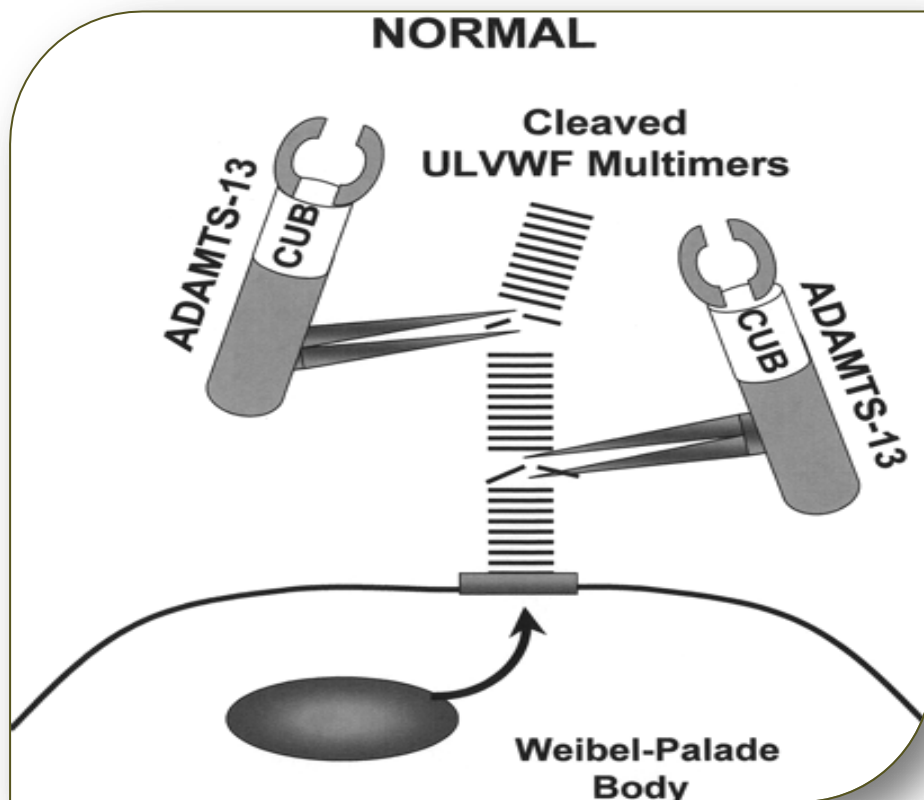
Возраст: 30 – 40 лет

ТТП



Металлопротеаза,
расщепляющая
сверхкрупные
мультимеры
фактора
Фон Виллебранда
ADAMTS 13
(**a** disintegrin **and**
metalloprotease, with
thrombo**s**pondin-1-like
domain)
Норма: 50 – 100%
ТТП < 5%
Другие ТМА: Снижение

Механизм действия ADAMTS-13: у здоровых и больных ТТП



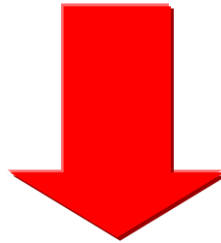
Отличия аГУС и ТТП

Несмотря на выраженное клиническое сходство, ТТП (тяжелый дефицит активности ADAMTS-13) отличается от аГУСа (генетическое нарушение регуляции комплемента)

- Тяжелый дефицит активности ADAMTS-13 (менее 5% от нормы) – диагноз ТТП
- При ГУС активность ADAMTS-13 может снижаться вследствие ее потребления, **но всегда превышает 5%**

Диагностика ТТП

Диагноз недостаточности ADAMTS13, ассоциированный с ТМА
можно предположить на основании следующих данных:



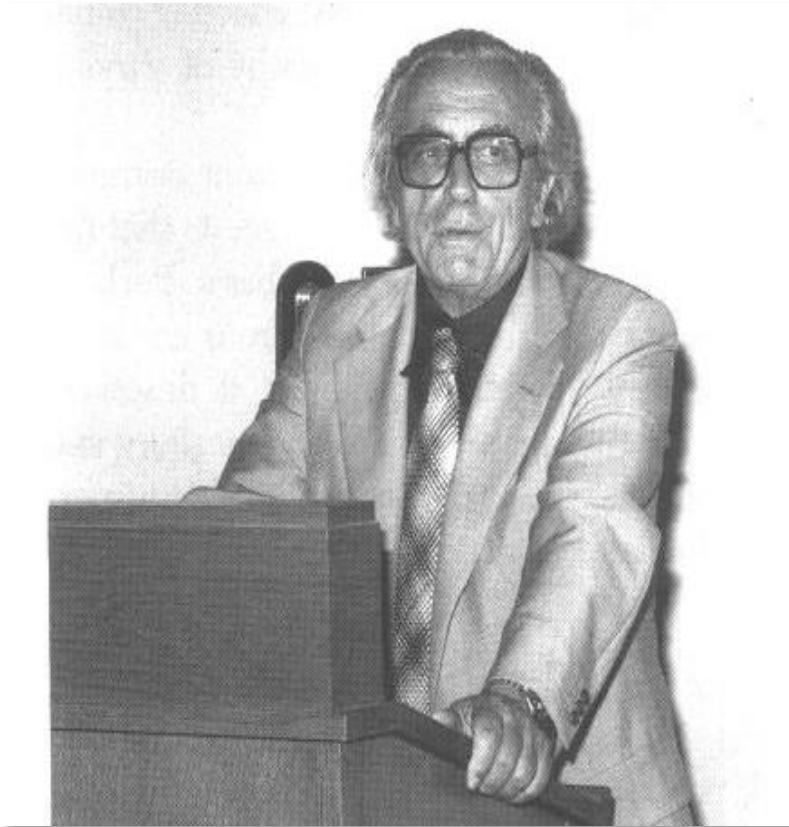
Уровень сывороточного креатинина более 150-200
мкмоль/л или тромбоцитов более 30000 / мм³ практически
исключают диагноз тяжелого дефицита ADAMTS13

1. Coppo, P. *et al. PLoS ONE* 5, e10208 (2010).
2. Ferrari, S. *Et al. Blood* 109, 2815–2822 (2007).
3. George, J. N. *Blood* 116, 4060–4069 (2010).
4. Scully, M. *et al. Blood* 118, 1746–1753 (2011)

Диагностические тесты для дифференциального диагноза аГУС, ТТП и STx-ГУС, применяемые в РФ

	Активность ADAMTS 13	Антитела к CFH	Иммунология
Образец	Периферическая кровь	Периферическая кровь	Периферическая кровь
Объем образца	Плазма 2-3 мл	1-2 мл	3-5 мл
Время забора	До начала манипуляций с плазмой	При поступлении, до плазмафереза	При поступлении
Требования к образцу	Замороженная цитратная плазма	-	-
Температура хранения	-20	-	-
Буфер	Цитратный буфер	-	-
Время ожидания результатов	24-48 часов	24-48 часов	До 7 дней

ГУС – Dr. Conrad von Gasser



- ГУС был впервые описан С.Е. von Gasser с соавт. (Швейцария, 1955) у детей с продромой в виде кровавой диареи, с тромбоцитопенией, МАГА и ОПН
- Биопсия/аутопсия: геморрагический колит, тромбоз капилляров и артериол легких, мозга, сердца, почечный кортикальный некроз

**Hämolytisch-urämische Syndrome:
Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen
hämolytischen Anämien**

*Von C. Gasser, E. Gautier und Annemarie Steck (klinischer Teil) und
R. E. Siebenmann und R. Oechslin (pathologisch-anatomischer Teil)*

Hiezu 4 Abbildungen Seite 929

Aus einer Gruppe von 10 letal verlaufenen Krankheitsbildern, die mit Urämie und hämolytischer Anämie einhergingen, werden 5 akute Fälle beschrieben, die charakterisiert sind durch eine aus unbekannter Ursache plötzlich einsetzende akute intravasale Hämolyse.

Этиология типичного ГУС

- Веротоксин-продуцирующая кишечная палочка (VTEC), у 90% больных *E.coli* серотипа O157:H7
- Веротоксин *E.coli* структурно и функционально аналогичен шига-токсину, продуцируемому *Shigella dysenteriae* I типа.
Отсюда VTEC = STEC
- *Shigella dysenteriae* I типа

- Типичный ГУС распространен повсеместно в мире, его вспышки могут носить эпидемический характер.
- Природный резервуар возбудителей – домашний скот.
- Причина заражения – бактериальная контаминация воды, мясных и молочных продуктов.
- Инфекция STEC может привести к развитию геморрагического колита, который осложняется ГУС в 5 – 15% случаев (STEC-ГУС)
- Распространенность STEC-ГУС составляет:

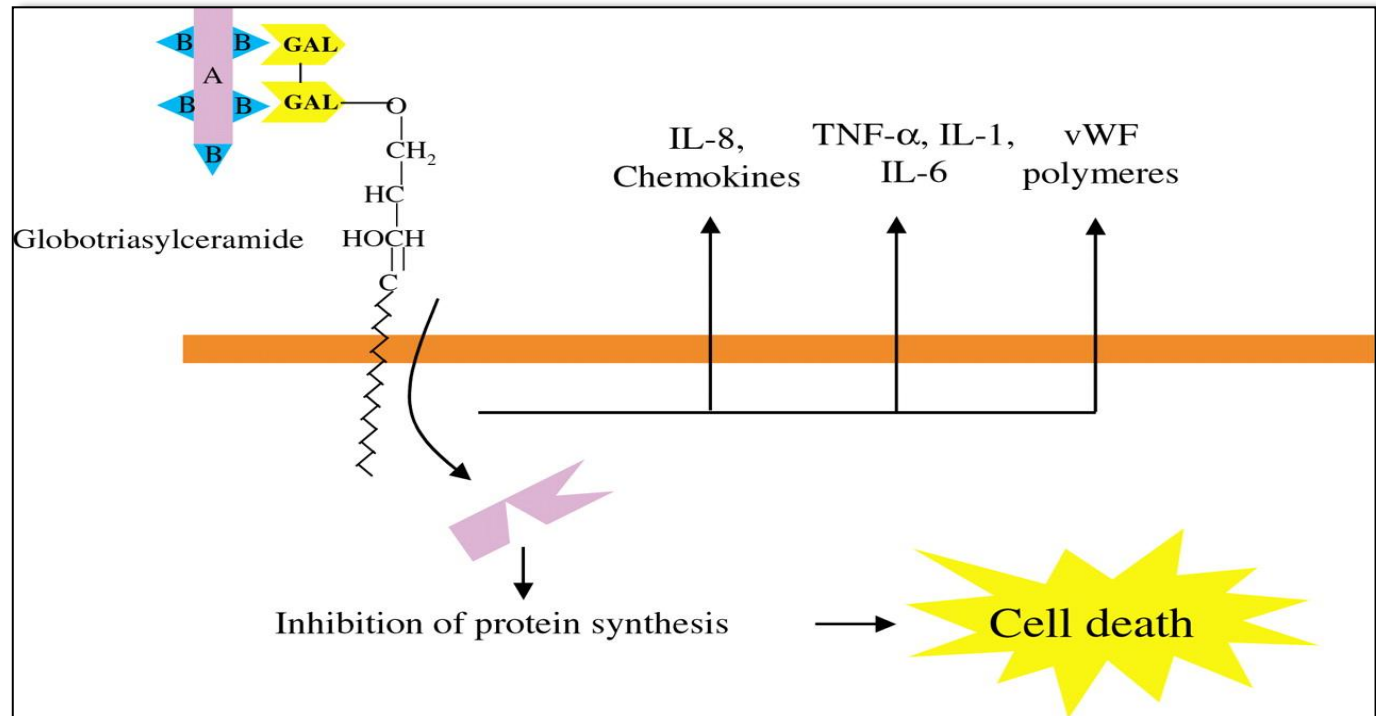
среди детей до 18 лет	-	2,1 на 100000
среди детей до 5 лет	-	6 на 100000

Механизм действия шига-подобного токсина

Escherichia Coli

O157:H7
O104:H4

O111:H8
O103:H2
O121
O145
O26
O113



- ✓ STEC напрямую активирует комплемент
- ✓ Нарушает нормальную регуляцию комплемента
- ✓ Повреждает эндотелиальные клетки
- ✓ Вызывает активацию тромбоцитов
- ✓ Стимулирует активацию провоспалительных цитокинов

Диагностические тесты при аГУС (РФ)

При ТМА на фоне диареи

Shiga-toxin test

Отрицательный результат достоверен, если анализ собран до начала антибактериальной терапии

При проведении антибактериальной терапии частота выделения из стула ДНК ЕНЕС методом ПЦР существенно выше в первые 6 дней диареи

Определение Шига-токсина на нейтрофилах методом проточной цитометрии (IX 2013).
Получение положительного результата возможно в течение первых 2 недель от дебюта аГУС

H&R *E. coli* – экспресс-тест для качественного выявления антигенов *Escherichia coli* O157:H7 в кале (I 2014)

Диагностические тесты для дифференциального диагноза аГУС, ТТП и STx-ГУС, применяемые в РФ

	Шига-токсин/ЕНЕС	Шига-токсин
Образец	Стул/ректальный мазок	Периферическая кровь
Объем образца	1-2 г, 1-2 мл/1мазок	2-3 мл
Время забора	Немедленно при подозрении, до лечения антибиотиками	
Требования к образцу		Измерение в день материала
Температура хранения	В холодильнике/на льду	4
Буфер		ЭДТА/гепарин Цитратный буфер
Время ожидания результатов	24-48 часов	24-48 часов

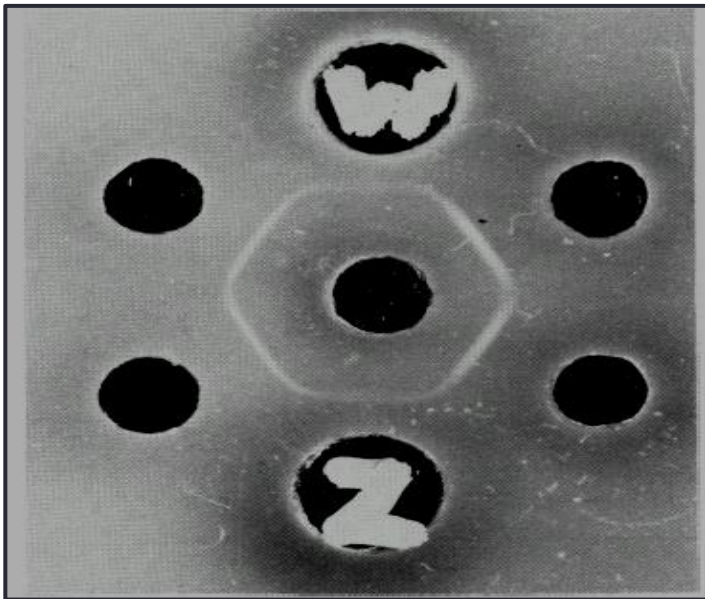
Пневмококк-ассоциированный ГУС (SPA-ГУС)

- 2-5% случаев ГУС
- *Str. Pneumoniae* (пневмония с эмпиемой – 60%, менингит – 30%, сепсис)
- Связана с массивной выработкой пневмококковой нейраминидазы, расщепляющей нейраминовую кислоту и обнажающей Т-антиген на эритроцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках.
- Т-антиген реагирует с существующими в норме анти-Т-АГ-антителами, что вызывает развитие ТМА
- Характерно острое, тяжелое течение, высокая смертность (30-50%)
- Возможно применение плазмаферезов, но противопоказаны инфузии плазмы (поскольку при этом происходит дотация антител к Т-антигену)

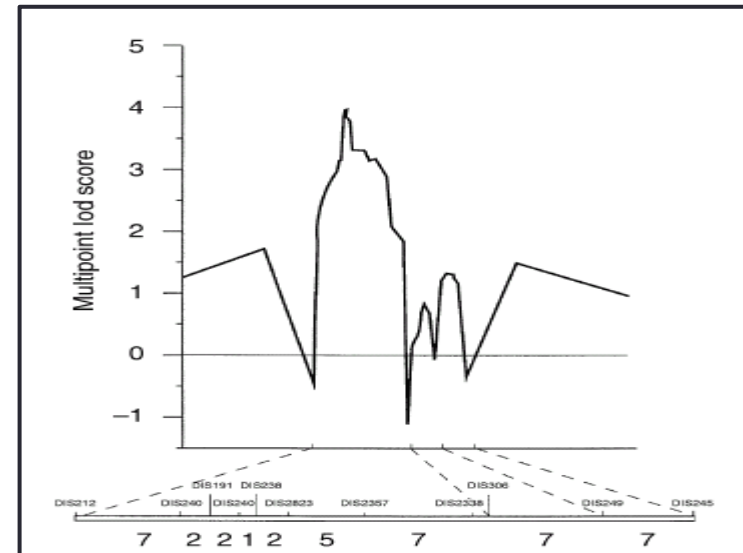
Комплемент и атипичный ГУС

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

1981г.: описан первый
случай аГУС у больного с
дефицитом CFH



1998г.: Идентифицированы 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

Атипичный гемолитико-уремический синдром:

хроническое системное заболевание генетической природы с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В его основе лежит хроническая неконтролируемая активация комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах МЦР - **так называемой комплемент-опосредованной ТМА**

Распространенность аГУС составляет 10% от распространенности типичного ГУС
(т.е. примерно 0,2 на 100000 населения).
40% больных аГУС - взрослые

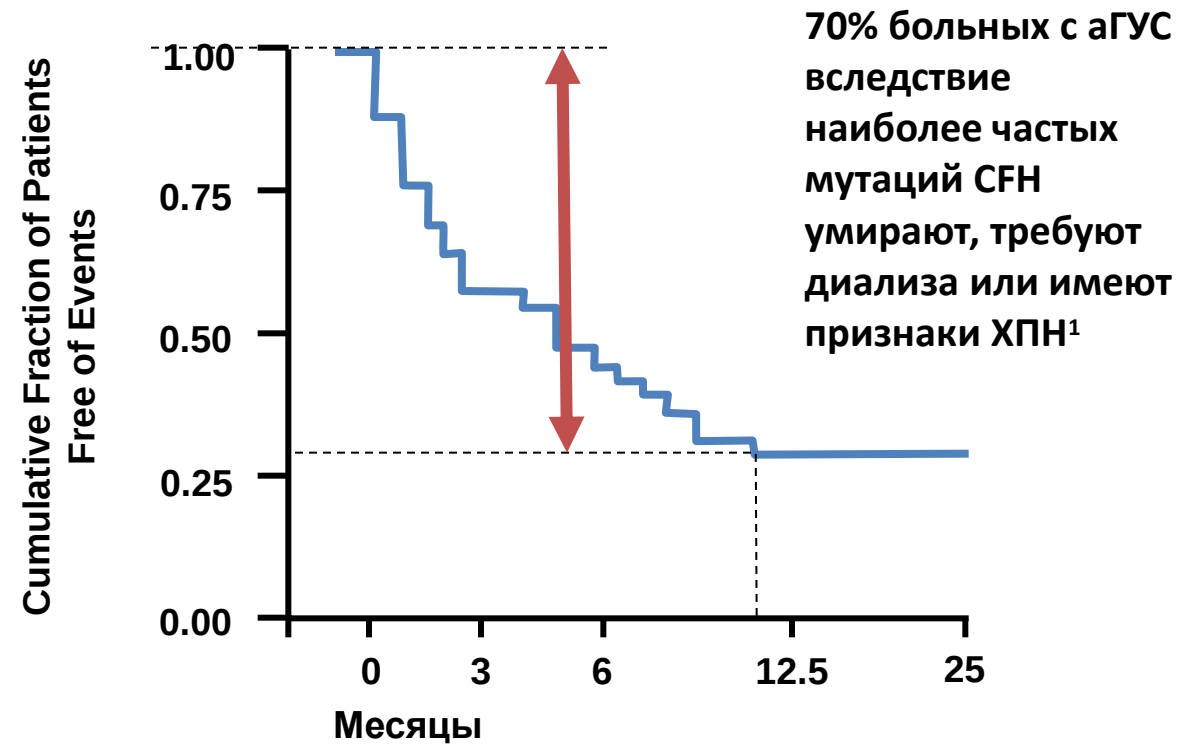
Классификация аГУС:

Семейный - по крайней мере 2 случая в одной семье (10%)
Спорадический – наследственный анамнез отсутствует (90%)

Атипичный гемолитико-уремический синдром:

катастрофическое угрожающее жизни заболевание генетической природы

- Внезапная смерть при явлениях полиорганного поражения²
- 33-40% больных развивают тХПН или умирают во время первого острого эпизода^{3,4}
- Хроническое прогрессирующее течение с ранней смертностью
- Несмотря на плазматерапию, более половины больных или умирают, или требуют диализа, или имеют признаки ХПН в течение первого года от начала болезни³



Modified from Caprioli et al. 2006.

Мутации в генах комплемента при а-ГУС

Идентифицированные генетические аномалии в регуляторных белках комплемента при а-ГУСе

Ген	Измененный белок	Причина неконтролируемой Активации комплемента	Частота (%)
Мутация не идентифицирована	Не идентифицирован	Не идентифицирована	30 - 50%
CFH	Фактор H	Нарушено связывание с эндотелием и, т.о., его защита, снижена инактивация C3b	20–30%
CFHR1/3	Фактор HR1, R3	Ассоциирована с появлением анти-CFH антител	6%
MCP (CD46)	Мембранный кофакторный протеин	Нарушена экспрессия на поверхности клеток, что снижает их защиту	6%
CFI	Фактор I	Не функционирует как основной кофактор для остальных ингибиторов комплемента	4–10%
CFB	Фактор B	Приводит к стабилизации и активации C3 конвертазы	1–2%
C3	Комплемент C3	Резистентная к инактивации форма C3	5–10%
THBD	Тромбомодулин	Снижение инактивации C3b	5%

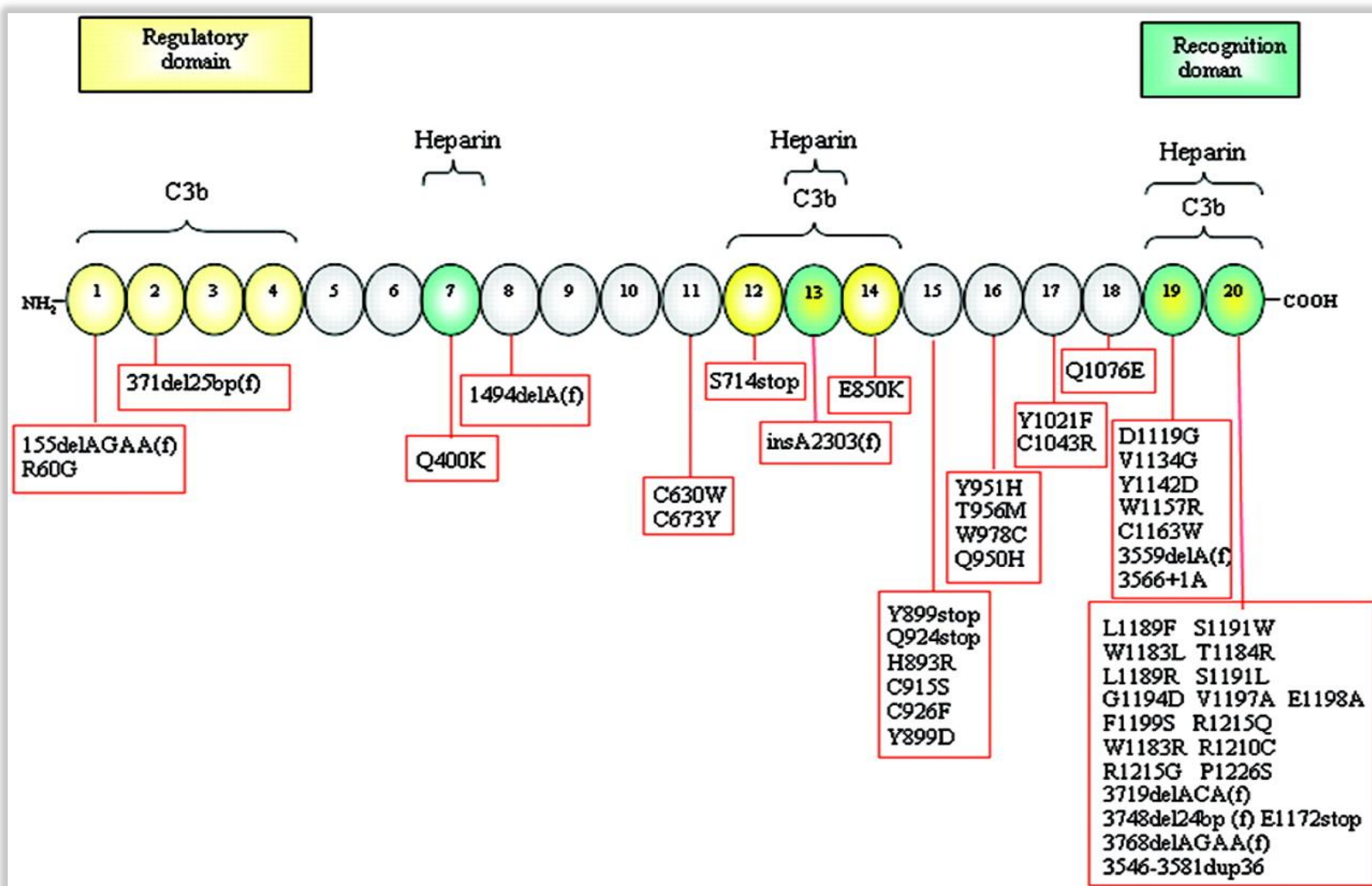
Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844–1859

Noris et al *NEJM* 2009 Oct 22; 361(17):1676-87

Генетика аГУС

- Большинство больных имеют по одной гетерозиготной мутации, у некоторых имеется носительство нескольких гетерозигот
- De novo мутации редки
- Пенетрантность составляет около 50%
- Некоторые мутации ассоциированы с большей тяжестью болезни (делеция CFH)
- В одной семье возможны разные формы заболевания, что затрудняет генетическое консультирование
- Нормальные уровни CFH и C3 не исключают генетического дефекта!

Мутации CFH, ассоциированные с аГУС

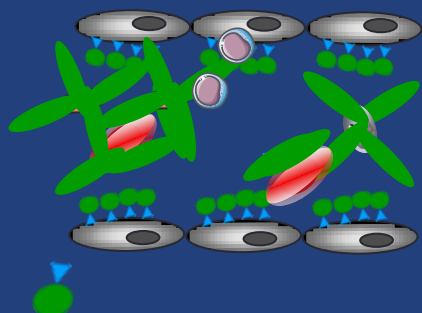


Прогноз аГУС в зависимости от вариантов мутаций генов комплемента

Ген	Локализация белка	Влияние на функцию	Частота мутаций при аГУС (%)	Частота смерти или тХПН (5-10 лет от начала аГУС) (%)
Мутации				
CFH	плазма	Потеря	20-30	70-80
CFI	плазма	Потеря	2-12	60-70
CFB	плазма	Усиление	1-2	70
C3	плазма	Усиление	5-10	60
MCP	Мембрана кл-к	Потеря	10-15	20
THBD	Мембрана кл-к	Потеря	5	60
Не идентифицированы			25-30	50

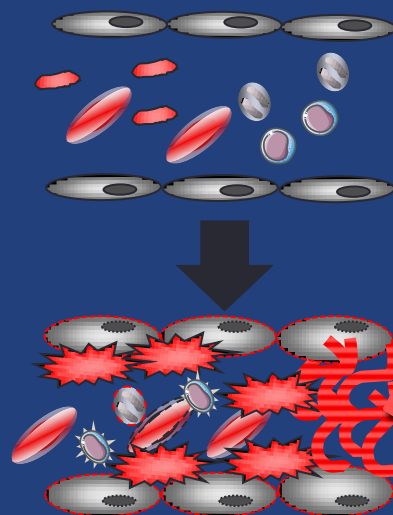
Генетический дефицит регуляторов комплемента - пожизненный риск ТМА

1. В норме тромбоциты, лейкоциты и ЭК защищены от естественной активности комплемента регуляторными белками – плазменными и мембранными ингибиторами



Поверхностные
и плазменные
ингибиторы
комплемента

2. Без регуляторных факторов постоянная бесконтрольная и избыточная активация комплемента вызывает хроническую активацию Тц, ЭК и лейкоцитов,



приводящую к воспалению и множественным тромбам с окклюзией сосудов МЦР во всех органах (системная ТМА)



Внезапные прогрессирующие
Полиорганное поражение и
недостаточность

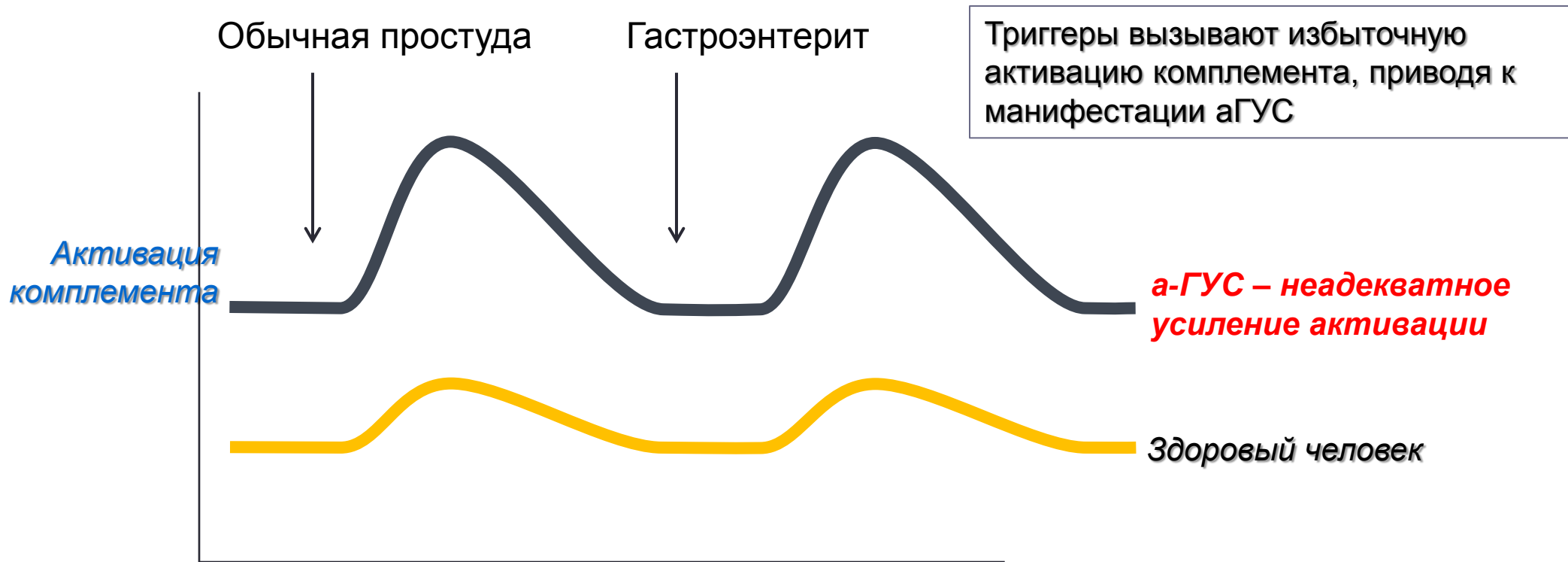
Факторы, провоцирующие дополнительную активацию комплемента у больных аГУС

- А-ГУС – хроническая неконтролируемая активация комплемента
- Развитие острого эпизода могут спровоцировать:

Триггерные факторы	– частота при а ГУС
Диарея	До 30% случаев
Инфекция верхних дыхательных путей	18%
Беременность	7%
Трансплантация органов	5%

22% больных STEC-ГУС имеют генетические дефекты в системе комплемента

Активация комплемента при заболеваниях, характеризующихся его хронической неконтролируемой активацией



Схематическое изображение активации комплемента

аГУС : особенности заболевания

- ❑ Из-за генетического дефицита регуляторов комплемента аГУС **следует рассматривать как длительно текущую хроническую системную болезнь, обусловленную комплемент-опосредованной ТМА^{1,3,4}**
- ❑ Комплемент-опосредованная ТМА приводит к органному повреждению:
 - Внезапному и катастрофическому с быстрой потерей функции жизненно важных органов и внезапной смертью ²
 - ИЛИ**
 - Прогрессирующему ухудшению функции жизненно важных органов с хронической полиорганной недостаточностью и преждевременной смертью ^{1,3,4}

Клинические проявления системной ТМА при аГУС, ТТП, КАФС

Сердечно-сосудистые (43% - аГУС)

- Инфаркт миокарда
- Тромбоэмболии
- Кардиомиопатия
- Сердечная недостаточность

Почечные

- ОПН
- Артериальная гипертензия
- Мочевой синдром
- Прогрессирующая ХПН,
- Диализ, трансплантация

Легочные

- Одышка
- Геморрагический альвеолит
- Отек легких

Кровь

- Гемолиз
- Тромбоцитопения
- Слабость

ЦНС (90% -ТТП, 48%-аГУС)

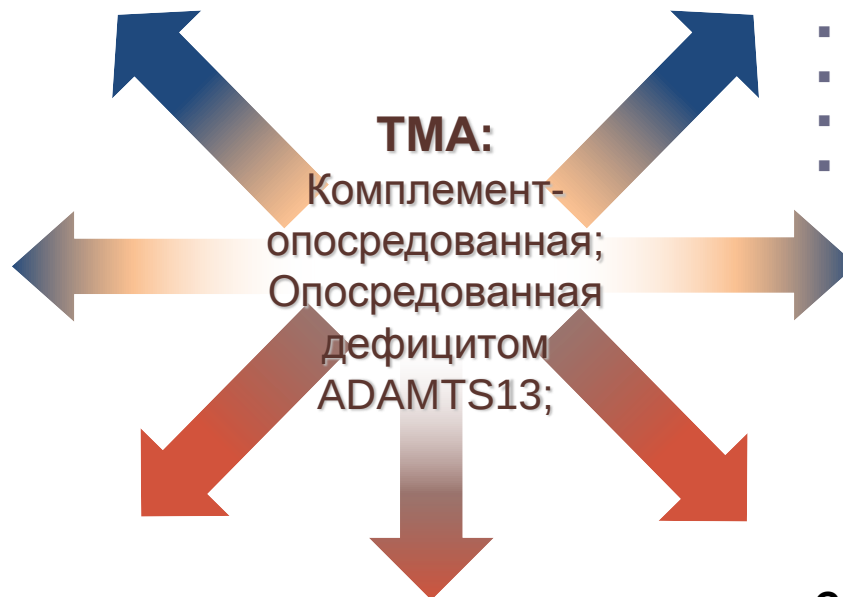
- Нарушение сознания
- Судороги
- ОНМК
- ТИА
- Церебральная дисфункция

ЖКТ (30%)

- Некрозы печени
- Панкреатит, СД
- Колит, диарея
- Тошнота, рвота
- Боли в животе

Снижение качества жизни

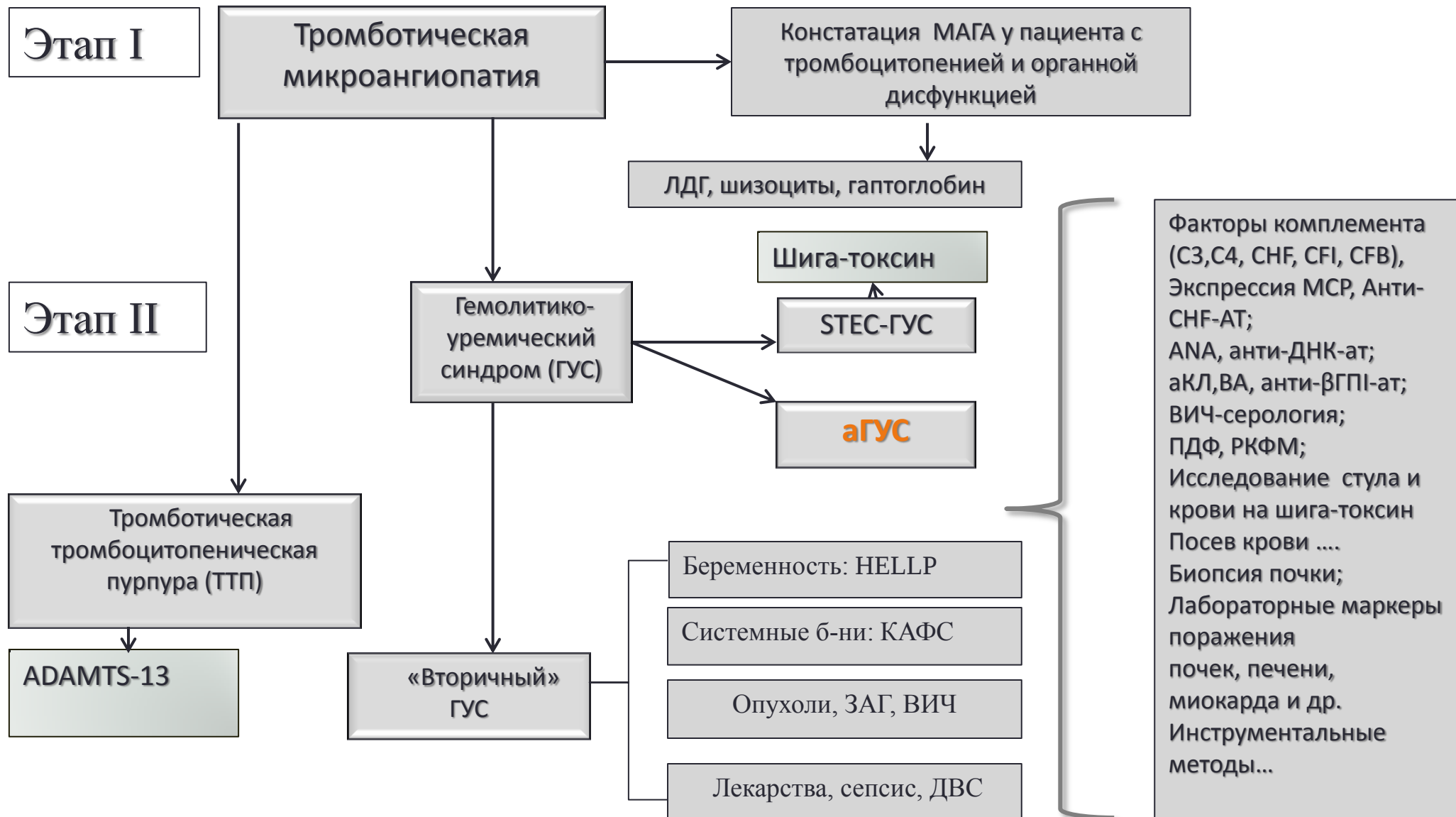
- Слабость, вялость
- Боли/Тревога
- Ограниченная подвижность



Особенности поражения почек при хронической комплемент-опосредованной ТМА

- ❑ ОПП может не быть первым проявлением болезни при аГУС ¹
 - 17% больных демонстрируют лишь протеинурию и гематурию, без почечной недостаточности ¹
- ❑ Поражение почек может манифестировать как ОПП или ХПН, так и изолированной протеинурией ³⁻⁸
- ❑ Терминальная ХПН у многих пациентов развивается независимо от того, как манифестировала болезнь ²

Диагностический алгоритм при ТМА



Дифференциальный диагноз тромботических микроангиопатий (ТМА)

Тромбоцитопения^{1,7}

Количество тромбоцитов <150,000
или

Снижение уровня тромбоцитов >25% от
базального уровня

±

Микроангиопатический гемолиз^{2,7}

Повышение ЛДГ и/или

Снижение гаптоглобина и/или
шизоцитоз и/или

Снижение гемоглобина

Плюс один или более из нижеперечисленных признаков:

Неврологические симптомы^{3,4,9,12}

Нарушение сознания^{3,4} и/или
Судороги^{9,12} и/или
Церебральные нарушения³

Поражение почек^{5,6,7}

Повышение креатинина⁶ и/или
Снижение рСКФ^{6,7} и/или
Изменения в анализах мочи⁵

Поражение ЖКТ^{7,8,9}

Диарея +/- кровь⁸ и/или
Тошнота/Рвота⁹ и/или
Боли в животе⁹ и/или
Гастроэнтерит^{7,8}

Определить активность ADAMTS13 и выполнить анализ на Шига-токсин/STEC*^{10,11}

Активность ADAMTS13
≤5%

ТТП

Активность ADAMTS13 >5%

А-ГУС

Шига-токсин/STEC +

STEC-ГУС

Анализ на Шига-токсин (STEC) следует проводить при наличии симптомов со стороны ЖКТ.

1. Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2. Noris et al. *NEJM*. 2009;361:1676-1687. 3. Neuhaus et al. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-21. 4. Noris et al. *JASN*. 2005;16:1177-1183. 5. Al-Akash et al. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:613-619. 6. Sellier-Leclerc AL. *JASN*. 2007;18:2392-2400. 7. Caprioli et al *Blood*. 2006; 108(4):1267-7. 8. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859. 9. Dragon-Durey et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-2187. 10. Tsai H-M. *Int J Hematol*. 2010;91:1-19.11. Bitzan M. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:594-610. 12. Davin et al. *Am J Kid Dis*. 2010;55:708-777.

Лечение аГУС

Эффективность ПИ/ПО в зависимости от аномалии в регуляторных белках комплемента при аГУС

Ген	Патологический белок	Ответ на ПО/ИП	Смерть/тХПН в течение 5-10 лет после начала
CFH	Фактор H	60%	70-80%
CFHR1/3	Фактор HR1, R3	70-80%	30-40%
MCP (CD46)	Мембранный кофакторный белок	нет эффекта	<20%
CFI	Фактор I	30-40%	60-70%
CFB	Фактор B	30%	70%
C3	Комплемент C3	40-50%	60%
THBD	Тромбомодулин	60%	60%

Проведение ОП/ИП у пациентов с аГУСом в целом мало эффективно и небезопасно

- Более 50% пациентов умирают, нуждаются в диализе или страдают от хронического поражения почек в течение 1-го года после установления диагноза¹
- Не было проведено ни одного контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности ПО/ИП у пациентов с аГУС^{2,8}
- Частые и тяжелые осложнения у взрослых и детей^{3,4}
- ПО/ИП не воздействует на причину аГУС: неконтролируемую повышенную активацию комплемента⁵
 - ✓ Во время проведения ПО/ИП сохраняется неконтролируемая активация комплемента и тромбоцитов^{6,7}

Экулизумаб – препарат группы комплемент-ингибирующих антител, зарегистрированный для патогенетического лечения аГУС



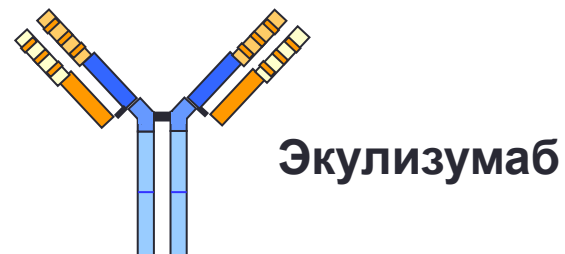
Статус орфанного
препарата
май, июнь
2009
(США, Европа)

The diagram consists of three chevron-shaped boxes pointing to the right, arranged horizontally. The first box is light blue, the second is brown, and the third is dark blue. Each box contains text describing a milestone in the drug's registration process.

Зарегистрирован
при аГУС
сентябрь,
ноябрь
2011
(США, Европа)

Зарегистрирован
при аГУС
август
2013
(Россия)

Экулизумаб блокирует конечную фазу комплемента



- Экулизумаб с высокой чувствительностью связывается с C5
- Конечный комплемент – активность C5a и C5b-9 блокируется
- Проксимальные функции комплемента остаются интактными
 - Слабый анафилотоксин
 - Клиренс иммунных комплексов
 - Опсонизация микроорганизмов

Результаты клинических исследований лечения экулизумабом при аГУС

	С08-003 Подростки / взрослые проспективное исследование (n=20)	С08-002 Подростки / взрослые проспективное исследование (n=17)	С09-001 Ретроспективное исследование, дети (n=15)
Медиана (интервал) длительности заболевания с момента постановки аГУС	48 месяцев (0.66–286)	10 месяцев (0.26–236)	До первого введения экулизумаба: 14 месяцев (<1–110)
Подавление неконтролируемой активации комплемента	Да	Да	Да
Подавление комплемент- опосредованной ТМА	Да	Да	Да
Снижение повреждений	Да	Да	Да
Функция почек	Улучшение	Улучшение	Улучшение
Потребность в диализе	Без новых диализов	Прекращен у 80%	Прекращен у 67%; Без новых диализов
Безопасность лечения	Хорошо переносилось	Хорошо переносилось	Хорошо переносилось

Терапия Экулизумабом при аГУС: медицинские исходы

- У 88% больных отсутствуют новые случаи развития ТМА,
- У 80% больных прекращается гемодиализ,
- 90% пациентов достигают нормализации гематологических показателей,
- У 100% больных прекращаются операции плазмообменов и нет новых больных нуждающихся в гемодиализе.
- Более чем у половины больных отмечено улучшение функции почек, в частности у 47% достигнуто увеличение показателей $eGFR \geq 15$ мл/мин/1.73 м².

Режим введения Экулизумаба при аГУСе

Пациентам 18 лет:

Индукция	Поддерживающая
900 мг в неделю x 4 дозы	1200 мг на 5 неделе; затем 1200 мг каждые 2 недели

Пациентам < 18 лет доза Экулизумаба рассчитывается с учетом массы тела по следующей схеме:

Масса тела пациента	Индукция	Поддерживающая
40 кг и более	900 мг в неделю x 4 дозы	1200 мг на 5 неделе; затем 1200 мг каждые 2 недели
30 - 40 кг	600 мг в неделю x 2 дозы	900 мг на 3 неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 - 30	600 мг в неделю x 2 дозы	600 мг на 3 неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 - 20 кг	600 мг в неделю x 1 доза	300 мг на 2 неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 - 10 кг	300 мг в неделю x 1 доза	300 мг на 2 неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

Показания к назначению Экулизумаба при аГУС

- ❑ Тромбоцитопения или уменьшающееся число тромбоцитов
- ❑ Гемолиз
- ❑ Свидетельства повреждения органов (одно из перечисленных):
 - ✓ История свидетельства о почечной недостаточности не только из-за Stx
 - ✓ История свидетельства о необъясненных неврологических нарушениях (инфаркт, спутанность сознания и др.) и активность ADAMTS-13 > 5%
 - ✓ Признаки или симптомы заболеваний сердца (инфаркт миокарда, кардиомиопатия, боли в груди, одышка)
 - ✓ История лёгочной недостаточности и одышки
 - ✓ Осложнения со стороны ЖКТ (панкреатит, гепатит, колит и др.)
 - ✓ Симптомы сильной усталости

Меры предосторожности при терапии Экулизумабом

- ◆ Пациенты должны вакцинироваться от менингококковой инфекции не позднее, чем за 2 недели до начала терапии Экулизумабом, за исключением случаев, когда риск задержки терапии Экулизумабом превышает риск развития менингококковой инфекции
- ◆ Необходимо обеспечить мониторинг с целью выявления ранних признаков менингококковой инфекции, и при подозрении на инфекцию принять все необходимые диагностические мероприятия

- ◆ В качестве патогенных могут рассматриваться любые серотипы *Neisseria meningitidis*, включая и нетипичные (Y, W135 и X).
- ◆ Наиболее предпочтительна - конъюгированная тетравалентная вакцина против серотипов A,C, Y и W135.
- ◆ Всем больным с аГУС, получающим лечение Экулизумабом, необходимо проводить ревакцинацию
- ◆ В ряде случаев вакцинация не оказывает достаточного защитного действия

Вакцинация у пациентов < 18 лет



Вакцинация пациентов >18 лет – «МЕНЦЕВАКС»
(конъюгированная тетравалентная вакцина против серотипов A, C, Y и W135)

Вакцинация - Антибиотикопрофилактика

Вакцинация от менингококковой инфекции - введения первой дозы препарата Экулизумаб не менее чем 14 дней после вакцинации

При вакцинации менее чем за 14 дней до введения первой дозы препарата Экулизумаб необходим профилактический курс антибиотиков, начиная с 1-го дня введения препарата и до 14 дней после вакцинации против менингококковой инфекции

Профилактический курс антибиотиков начинать не менее чем с 1-го дня введения препарата Экулизумаб и на всем протяжении периода введения препарата (при противопоказаниях к вакцинации) или до 14-ого дня после вакцинации пациента

Противопоказания

Экулизумаб противопоказан:

- Пациентам с текущей тяжелой инфекцией, вызванной *Neisseria meningitidis*
- Пациентам с бактерионосительством *Neisseria meningitidis*
- Пациентам, не прошедшим вакцинацию от *Neisseria meningitidis*, за исключением случаев, когда риск задержки терапии превышает риск развития менингококковой инфекции
- При повышенной чувствительностью к экулизумабу, белкам мышечного происхождения или другим компонентам препарата

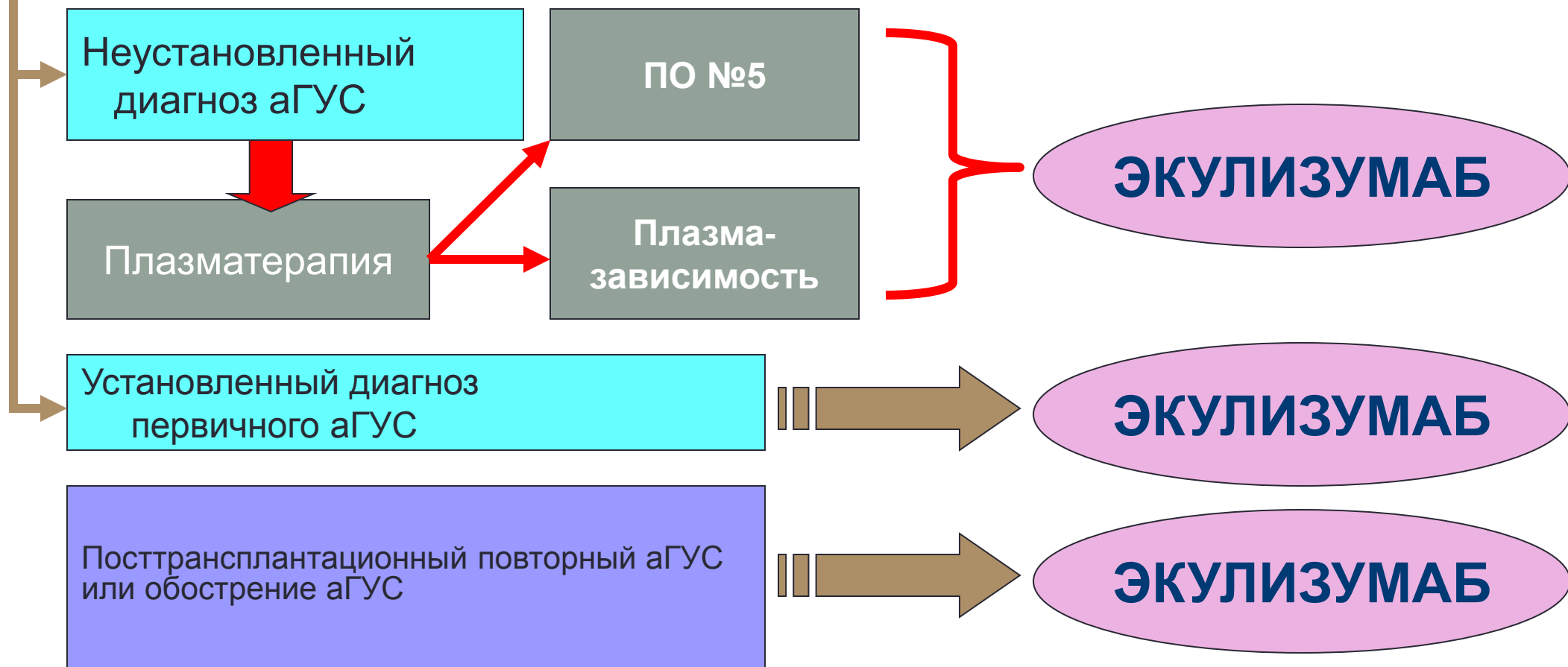
Аргументы в пользу раннего назначения Экулизумаба

- **Экулизумаб** может рассматриваться как оптимальная терапия первой линии, когда диагноз аГУС очевиден, и есть шанс восстановления функции почек при инициации терапии в ранние сроки от начала заболевания.
- Лечение **Экулизумабом** позволяет полностью безопасно отказаться от плазматерапии

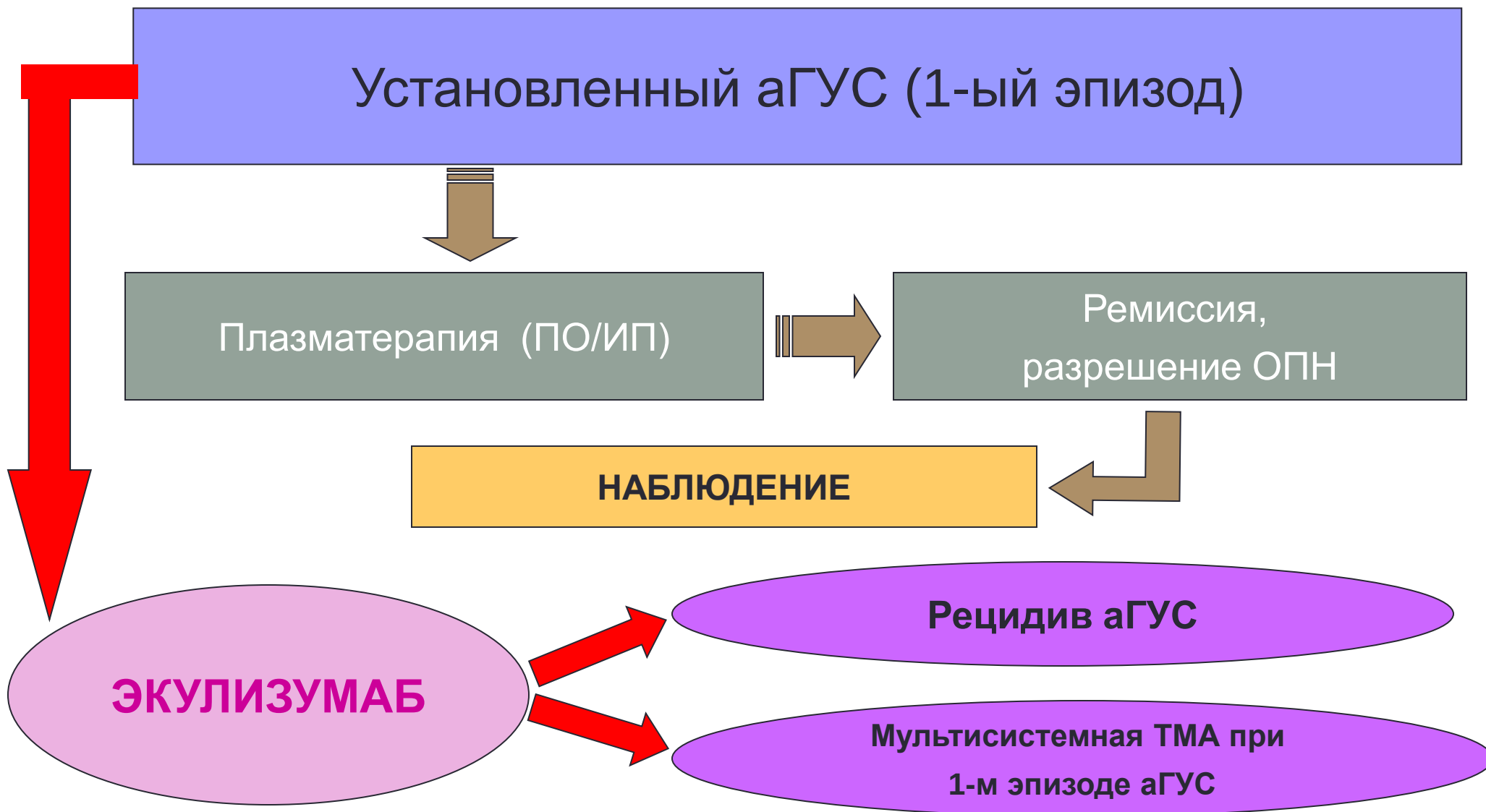
1. Ohali, M. *et al.* Hypocomplementemic autosomal recessive hemolytic uremic syndrome with decreased factor H. *Pediatr. Nephrol.* 12, 619–624 (1998). 2. Stahl, A. L. *et al.* Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood* 111, 5307–5315 (2008). 3. Noris M *et al.* *N Engl J Med.* 2009;361:1676-1687.

Терапия аГУС у взрослых

Первое проявление аГУС



Терапия аГУС у детей (РФ)



Вариант лечения аГУС с ат к CFH

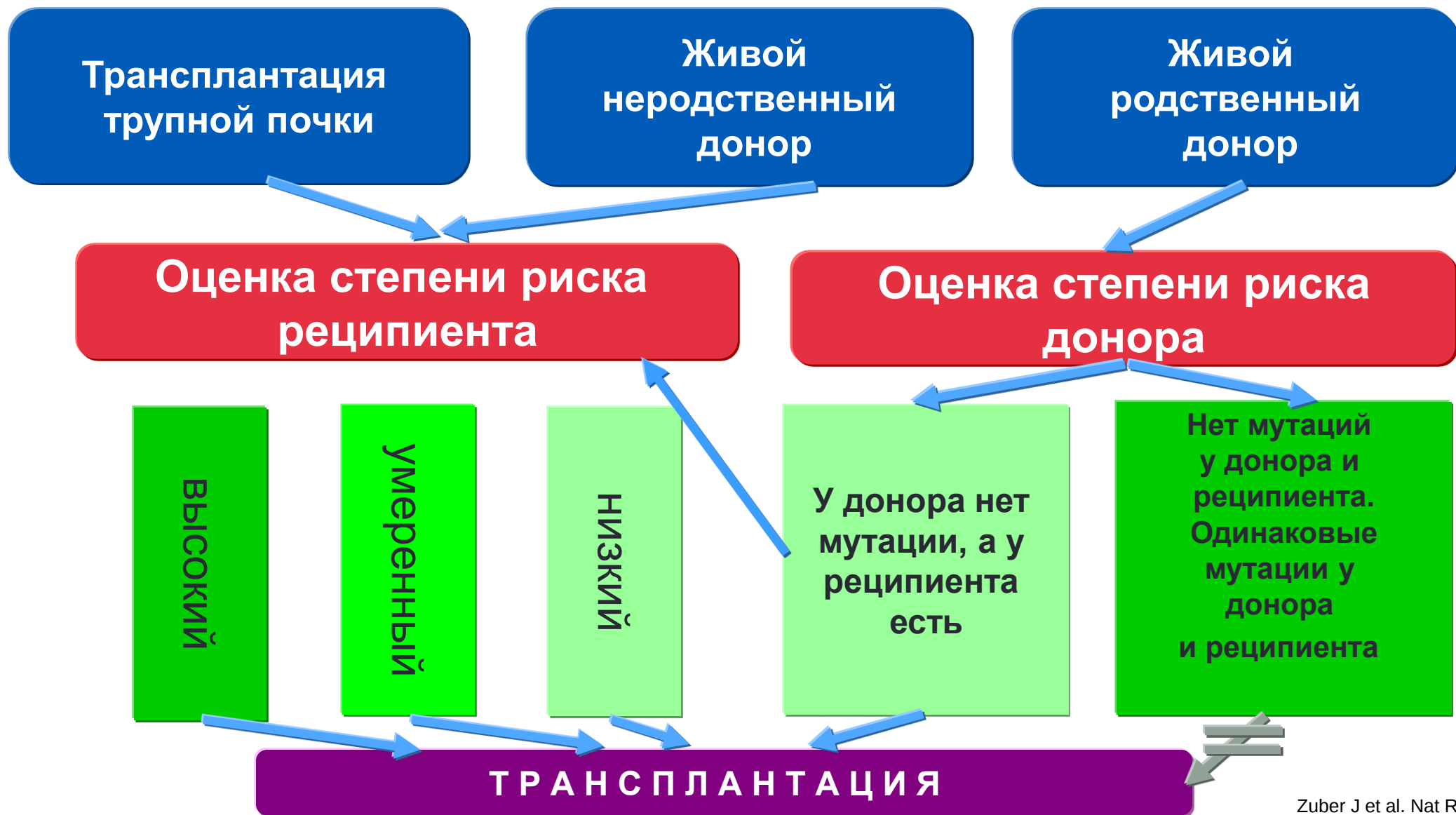
- I этап: экулизумаб 6-12 мес.
- II этап: ММФ (селлсепт) длительно под контролем уровня антител
- III этап: отмена иммуносупрессии при отрицательном результате анализа

ИЛИ

ЭКУЛИЗУМАБ как единственное средство лечения

- при противопоказаниях к иммуносупрессивной терапии
- При отсутствии эффекта от иммуносупрессивной терапии

Кандидаты на трансплантацию почки при аГУС



Повторное проявление аГУС после трансплантации

Table 3. Clinical characteristics of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome based on complement abnormality

Gen	Risk of death or TCRF in the first episode or one year after	Risk of recurrence	Risk of death or TCRF after 3-5 years	Risk of recurrence after kidney transplant
CFH	50-70 %	50 %	75 %	75-90 %
CFI	50 %	10-30 %	50-60 %	45-80 %
MCP	0-6 %	70-90 %	6-38 % ^a	< 20 %
C3	60 %	50 %	75 %	40-70 %
CFB	50 %	3/3 not with TCRF	75 %	100 %
THBD	50 %	30 %	54 % ^a	1 patient
Anti-FH	30-40 %	40-60 %	35-60 % ^a	Greater with elevated antibody levels

Профилактика посттрансплантационных рецидивов аГУС

Высокий риск рецидива:

- Ранее рецидив аГУС у пациента или у членов семьи
- Мутация CFH, CFH-CFHR, C3 и CFB

Комбинированная трансплантация

Умеренный риск рецидива:

- Мутация CFI
- Мутация не известна
- Комбинированная мутация MCP
- Постоянно низкий титр anti-CFH антител

Трансплантация почки,
Экулизумаб

Трансплантация почки, ПО

Низкий риск рецидива:

- Изолированная мутация MCP
- Мутация DGKE
- Длительный период негативных anti-CFH антител

Профилактика не нужна

Что мы узнали за последние годы?

- После трансплантации рецидив аГУС является сильным предиктором раннего отторжения трансплантата
- **Экулизумаб** эффективно предотвращает рецидивы аГУС после трансплантации
- Профилактическая терапия плазмы не может предотвратить рецидивы аГУС
- Профилактическая терапия плазмы может маскировать субклиническое, но прогрессирующее течение рецидива аГУС
- С появлением **Экулизумаба**, комбинированная трансплантация печень-почка уже не является первой линии терапии
- **Экулизумаб** эффективен при STEC-ГУС, ТТП, катастрофическом АФС, раннем антитело-опосредованным отторжением

1. Lapeyraque, A. L. et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N. Engl. J. Med.* 364, 2561–2563 (2011).

2. Chapin, J., Weksler, B., Magro, C. & Laurence, J. Eculizumab in the treatment of refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 157, 772–774 (2012). 3. Lonze, B. E., Singer, A. L. & Montgomery, R. A. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *N. Engl. J. Med.* 362, 1744–1745 (2010). 4. Stegall, M. D. et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 11, 2405–2413 (2011).

Клинические примеры

Под нашим наблюдением находится **восемь пациентов аГУС**, трое из которых проходили стационарное лечение и обследование в клинике, еще пятеро – были проконсультированы заочно.

Четверо пациентов – лица мужского пола, четверо - женского;
возраст пациентов колебался от 10 до 73 лет (двое детей и шестеро взрослых)

Тромботическая микроангиопатия была диагностирована в связи с имеющимися у пациентов диагностическими критериями: тромбоцитопенией, гемолитической анемией, острым почечным повреждением.

Клинические примеры

Трое из шести пациентов ранее у нефрологов не наблюдались, впервые обратились за медицинской помощью.

Четыре из шести пациентов диагноз был поставлен нами и ранее аГУС при их обследовании не предполагался.

Всем обследуемым проводился широкий комплекс обследования с включением в протокол определения шига-токсина, антител к фактору H, ADAMS 13, уровней C3 и C4 компонентов комплемента, параметров гемолиза (лактатдегидрогеназа – ЛДГ, проба Кумбса, гемоглобин крови, шизоциты крови).

Также проводилось определение антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), к нативной и денатурированной ДНК, гломерулярной базальной мембране, антинуклеарного фактора с целью исключения системных заболеваний соединительной ткани.

Проводился также комплекс обследований, направленных на исключение иных вторичных форм тромботической микроангиопатии.

Клинические примеры

У всех пациентов, независимо от возраста появления первых признаков аГУС заболевание возникло остро с быстрым ухудшением состояния, обусловленным олигурией, азотемией, отечным, гипертоническим синдромами. У всех пациентов на фоне проводимой терапии обострение было купировано, однако у трех пациентов (длительность заболевания которых более 1 года), в последующем болезнь рецидивировала 5 (пациент 1), 3 (пациент 3), 6 раз (пациент 4), 3 раза (пациент 6). Одному из пациентов в 2007 году была выполнена транскутанная пункционная нефробиопсия, где описывались признаки тромботической микроангиопатии.

В 2009 году ему была выполнена аллотрансплантация трупной почки, на момент осмотра уровень креатинина был в норме. В связи с прогрессированием почечной дисфункции 3 пациента получают почечно-заместительную терапию гемодиализом

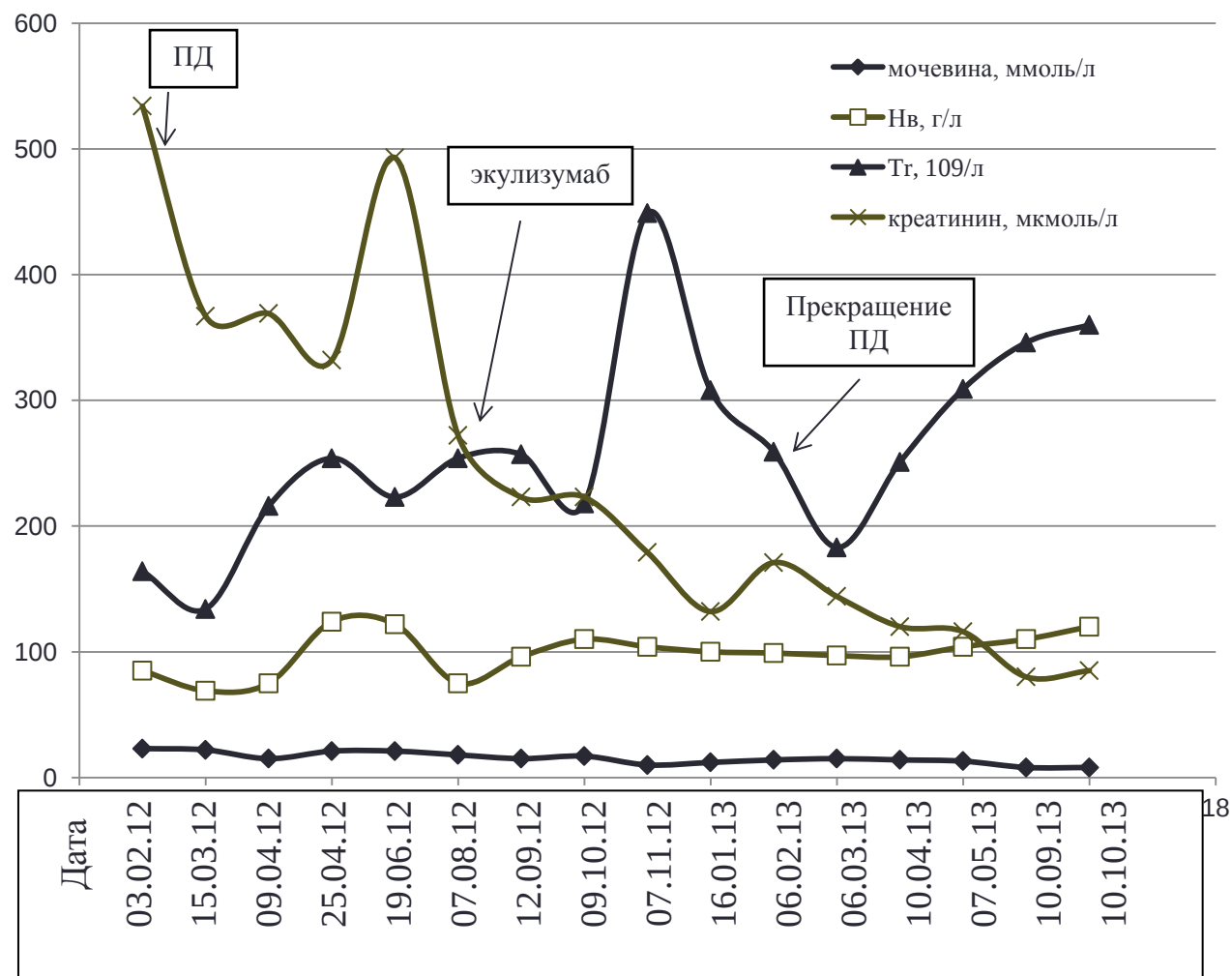
Характеристика больных

ID пациента	Возраст пациента	Пол	Клинический исход	Длительность заболевания	Трансплантация	Нефро-биопсия
1.	15 лет	Ж	ХБП 3 стадии	12 лет	Нет	Нет
2.	50 лет	М	ЗПТ	< 1 года	Нет	Нет
3.	21 год	М	Восстановле-ние функции почек	15 лет	Да	ТМА
4.	73 года	Ж	Летальный исход	30 лет	Нет	Нет
5.	73 года	М	ЗПТ	<1 года	Нет	Нет
6.	10 лет	Ж	ЗПТ, прекращение ПД в связи с восстановлением функции почек	3 года	Нет	Нет

Характеристика больных

Параметры	ID пациента					
	1	2	3	4	5	6
Нв, г/л	60-81	82-89	40-110	39-102	77-85	41-89
Тг,х10 ⁹ /л	20-228	32-125	104-119	32,5-199	77-140	68-180
Сг, мкмоль/л	130-650	243-767	180-954	241-464	314-452	141-681
С3, г/л	1,0	1,12	1,3	1,0	0,7	1,0
С4, г/л	0,24	0,28	0,19	0,42	0,29	0,4
ЛДГ, ЕД/л	210	438	298	1263	460	487
ADAMTS 13, %	100	95	171	50	59	8
Ат к Н-фактору, %	37	51	33	43	33	Не определен

Терапия Экулизумабом



Благодарю за внимание!