

А т и п и ч н ы й
Г е м о л и т и к о -
у р е м и ч е с к и й
С и н д р о м

Выполнила: интерн кафедры ВОП и ВБ с курсом
СМП ФПК и ПП Ефимова К.А.
г.Ижевск 2016г.

а Г У С

Хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия).

Регуляция системы комплемента



Фактор комплемента Н

основной
регуляторны
й фактор
альтернатив
ного пути
активации
комплемента
α

Блокирует
образование
C3-
конвертазы

Ускоряет
распад C3-
конвертазы

Кофактор CFI в
инактивации
C3b, которая
приводит к
образованию
неактивного
фрагмента
iC3b,
неспособного
связываться с 9
фактором В
для
образования
C3-конвертазы

Локальная инактивация альтернативного пути

- N-
концевая часть

- Регуляция амплификации

- C-
концевая часть

- Нарушение способности СЗв фиксироваться на поверхности эндотелия

Фактор комплемента I (CFI)

сериновая протеаза

Расщепление C3b → неактивный iC3b

Мембранный кофакторный протеин
(MCP)

Интегральный трансмембранный белок

- Экспрессируется на поверхности клеток, где связывает C3b
- Кофактор CFI

Тромбомодулин (*thrombomodulin*, *TMBD*)

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ГЛИКОПРОТЕИН

- Анticoагулянтное действие

Ускорение
инактивации C3b CFI в
присутствии CFH

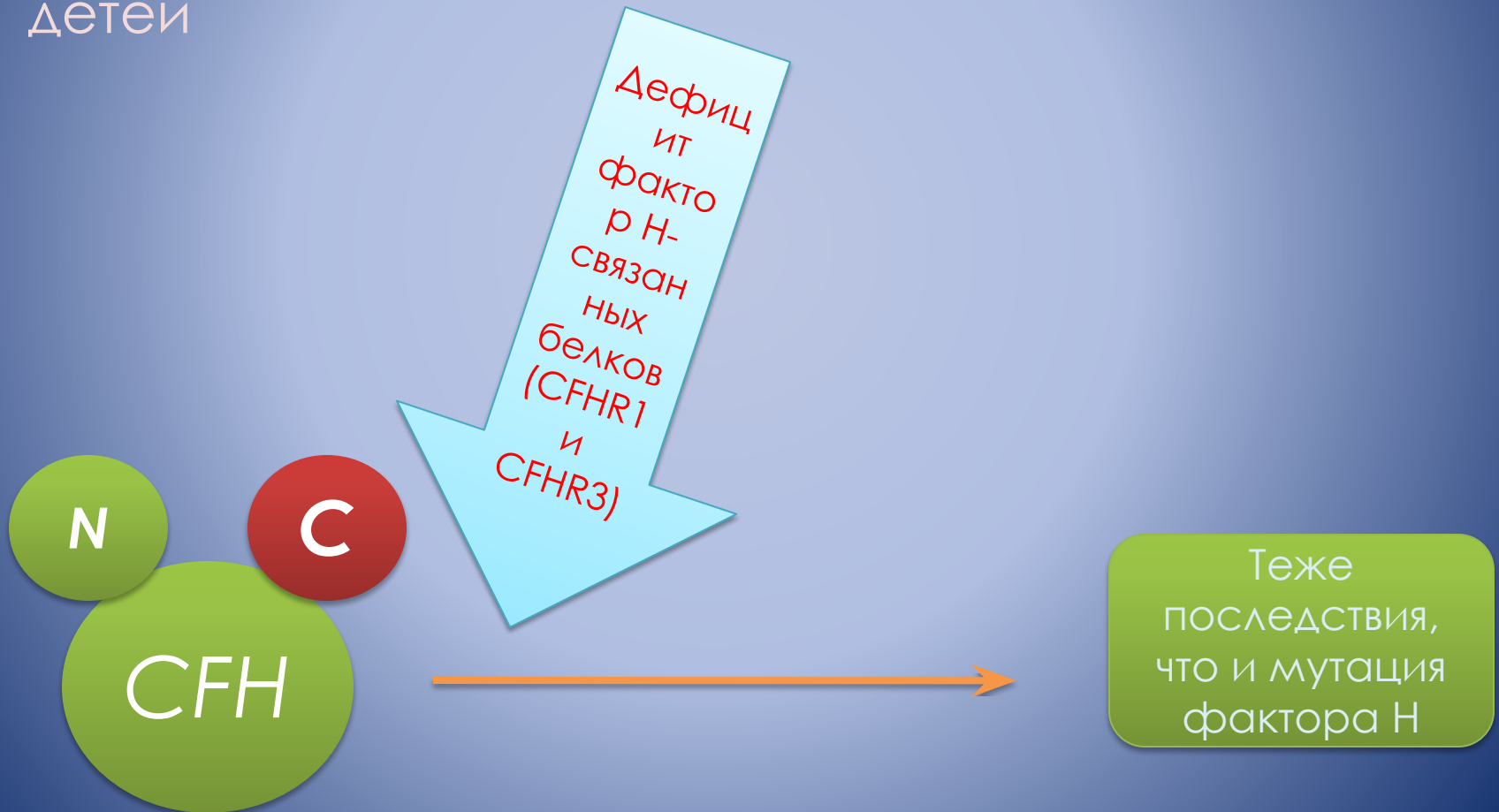
- Цитопротективное действие

•Тромбообразование

- повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией атеротромботического фенотипа в протромботический
- Усиление образования МАК
- Нарушение защиты эндотелиальных клеток от активации комплемента
- Мутации в генах, кодирующих регуляторные белки (CFH-30%, CFI, MCP, THBD)

Анти- CFH-аутоантитела

у 6-10% пациентов с аГУС, преимущественно у детей



Генетически-фенотипические корреляции и прогноз аГУС

Ген	Риск смерти или ТПН в момент острого эпизода или через год от дебюта	Риск рецидива	Риск смерти или ТПН через 3-5 лет после рецидива	Риск рецидива после трансплантации почки
CFH	50-70%	50%	75%	75-90%
CFI	50%	10-30%	50-60%	45-80%
MCP	0-6%	70-90%	6-38%	< 20%
C3	60%	50%	75%	40-70%
CFB	50%	3/3 без ТПН	75%	100%
THBD	50%	30%	54%	1 больной
Анти-CFH-ат	30-40%	40-60%	35-60%	Выше у больных с высоким уровнем

Триггерные факторы

Инфекции дыхательных путей (ВДП-18%, H1N1, ветряная оспа; ЖКТ (STEC, диарея 3-30%

Беременность – 7%

Трансплантация органов – 5%

Классификация аГУС

Семейный

(диагностируемый по крайней мере у двух членов семьи) 10 - 20%

Спорадический

(отсутствует семейный анамнез)
80-90%

Клиническая картина

Астено-вегетативный синдром
(слабость, утомляемость, общее
недомогание)

Артериальная гипертензия (вследствие
перегрузки объемом при наличии
олиго/анурии и/или гиперренинемии
вследствие ишемии ткани почек,
обусловленной ТМА)

Отечный синдром (массивные
периферические отеки, вплоть до
анасарки и скопления выпота в
полостях – гидроторакс,
гидроперикард, асцит)

Поражение ЦНС (сонливость,
раздражительность, судороги,
нарушения зрения, гемипарез или
гемиплегия, ступор, кома)

доминантный болевой синдром, колит, гастроэнтерит, развитие острого панкреатита, вплоть до панкреонекроза, ишемические некрозы печени) – 30%

Синдром кожных проявлений (обширные некротические очаги)

Поражение почек (ОПП с наличием олиго/анурии или без нее)

ТМА миокарда (ДКМП с постепенно нарастающей ОСН, ОИМ) – 43%

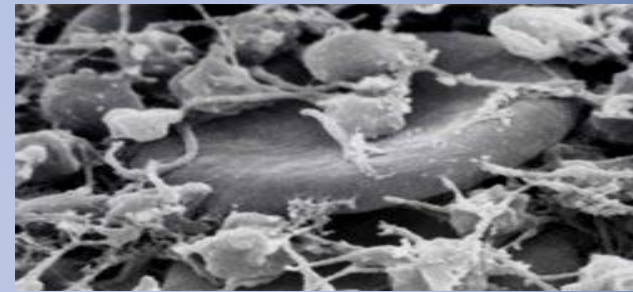
Легочная ТМА (геморрагический альвеолит, острый дистресс-синдром взрослых)

Полиорганная недостаточность

Диагностика aГУС

Диагностика ТМА основана на наличии тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза (МАГА) в сочетании с признаками поражения почек и/или экстраренального поражения.

Тромбоцитопения



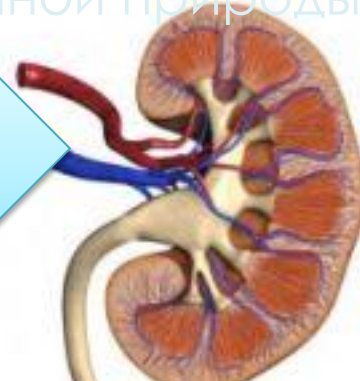
Констатируют при количестве тромбоцитов $<150.000/\text{мм}^3$. Если число тромбоцитов превышает это значение, то об их потреблении можно судить по снижению количества тромбоцитов $>25\%$ от базального уровня (если он известен). В редких случаях возможно развитие МАГА без тромбоцитопении.

Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА)



Наличие МАГА устанавливают на основании выявления у пациентов с анемией **ШИЗОЦИТОЗА** (число шизоцитов в мазке периферической крови выше 0,1 %) и/или **повышенного уровня ЛДГ** и/или **снижения гаптоглобина**. При подозрении на ТМА необходимо определение всех трех указанных маркеров, поскольку в отсутствие изменений одного из них и не выполненных исследованиях двух других диагноз ТМА установить невозможно (ложноотрицательный результат!). Всем больным с ТМА необходимо также выполнять **реакцию Кумбса** для исключения иммунной природы гемоллиза.

ОПП или признаки других поражений почек



- ❖ В случае констатации ТМА диагноз аГУС можно верифицировать, только **исключив STEC-ГУС и ТП**. Диагноз STEC-ГУС может быть отвергнут на основании исключения наличия шига-токсина в крови и стуле.
- ❖ Для исключения ТП всем больным с ТМА необходимо определение активности **ADAMTS-13**. Активность ADAMTS-13 в норме составляет **80-110%**. Снижение её до 5% и менее свидетельствует в пользу диагноза ТП.

❖ Всем пациентам с вновь выявленной ТМА необходимо исследовать кровь на содержание С3 и С4 компонентов комплемента.

❖ Больным с признаками ТМА, особенно детям и подросткам, необходимо выполнять исследование аутоантител к фактору H (анти-FH-антитела).

Лечение взрослых пациентов с aГУС

✓ Все больные с признаками ТМА должны быть госпитализированы в многопрофильные стационары с хорошо оснащённым отделением реанимации и интенсивной терапии. Госпитализация в подобные стационары обусловлена необходимостью применения диализных методов лечения (гемодиализ, продленная веновенозная гемодиофильтрация), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и плазмотерапии (ПТ).

✓ **Плазмотерапия** может проводиться в режимах инфузий свежзамороженной плазмы (ИСЗП, ИП) или плазмообмена (ПО), причем режим плазмообмена более предпочтителен.

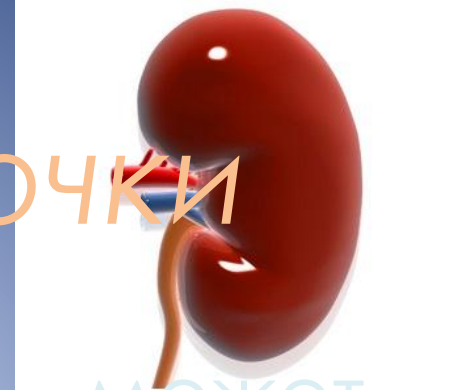
Инфузии СЗП необходимо проводить в объеме **30-40 мл/кг в 1-й день, 10-20 мл/кг в последующие дни**. В начале терапии следует провести **5 сеансов** ПО ежедневно с объемом эксфузии 40мл/кг/с, при необходимости 60-75 мл/кг/с с замещением адекватным объемом СЗП (1-1,5 расчетного объема плазмы). Затем в последующие 2 недели необходимо проводить по 5 сеансов ПО в том же режиме. Далее сеансы проводят через день (3 сеанса в неделю) еще в течение 2х недель. Продолжительность лечения СЗП не определена. Решение о продолжении ПТ следует принимать в зависимости от его эффективности.

Сеансы ПО следует продолжить до нормализации числа тромбоцитов, прекращения гемолиза и улучшения функции почек. В связи с этим терапию СЗП необходимо контролировать ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ.

Пациентам с аГУС **без выраженной тромбоцитопении** (число тромбоцитов менее 20000/мкл), не имеющим тяжелых осложнений (кровотечения), трансфузии тромбоконцентрата **противопоказаны.**

- ✓ При отсутствии выраженной тромбоцитопении и кровоточивости у больных аГУС ПТ следует сочетать с назначением **гепаринотерапии**. Во время острого эпизода ТМА обычный (нефракционированный) гепарин (НФГ) следует назначать внутривенно капельно с дозированной скоростью введения (через инфузомат). При таком режиме введения доза НФГ составляет **250-1000ЕД/час**. Возможно также введение малых доз НФГ (2500-5000ЕД) непосредственно в емкость с СЗП перед инфузией.
- ✓ Пациентам с аГУС, имеющим выраженную МАГА (Hb менее 75г/л), необходима коррекция анемии. С этой целью следует применять трансфузии **эритроцитной массы и/или препараты эритропоэтина**.
- ✓ Взрослым пациентам с аГУС в случаях неэффективности плазмотерапии, плазмозависимости, развития нежелательных явлений в процессе ПТ, рецидивирующего течения заболевания или семейном его характере следует назначать **Экулизумаб** – препарат группы комплемент-ингибирующих антител (вакцинация против *Neisseria meningitidis!*). Экулизумаб вводится в дозе **900 мг в виде внутривенной инфузии один раз в неделю в течение первых 4-х недель терапии (всего 4 инфузии)**. На 5ой неделе терапии внутривенно вводится **1200 мг препарата** (5я инфузия). Длительность лечения не определена.

Трансплантация почки



Трансплантация почки может выполняться пациентам с aГУС, достигшим ТПН (ХБП 5 стадии), не имеющим клинических проявлений экстраренальной ТМА, не ранее чем через 12 мес. после начала заместительной почечной терапии.