

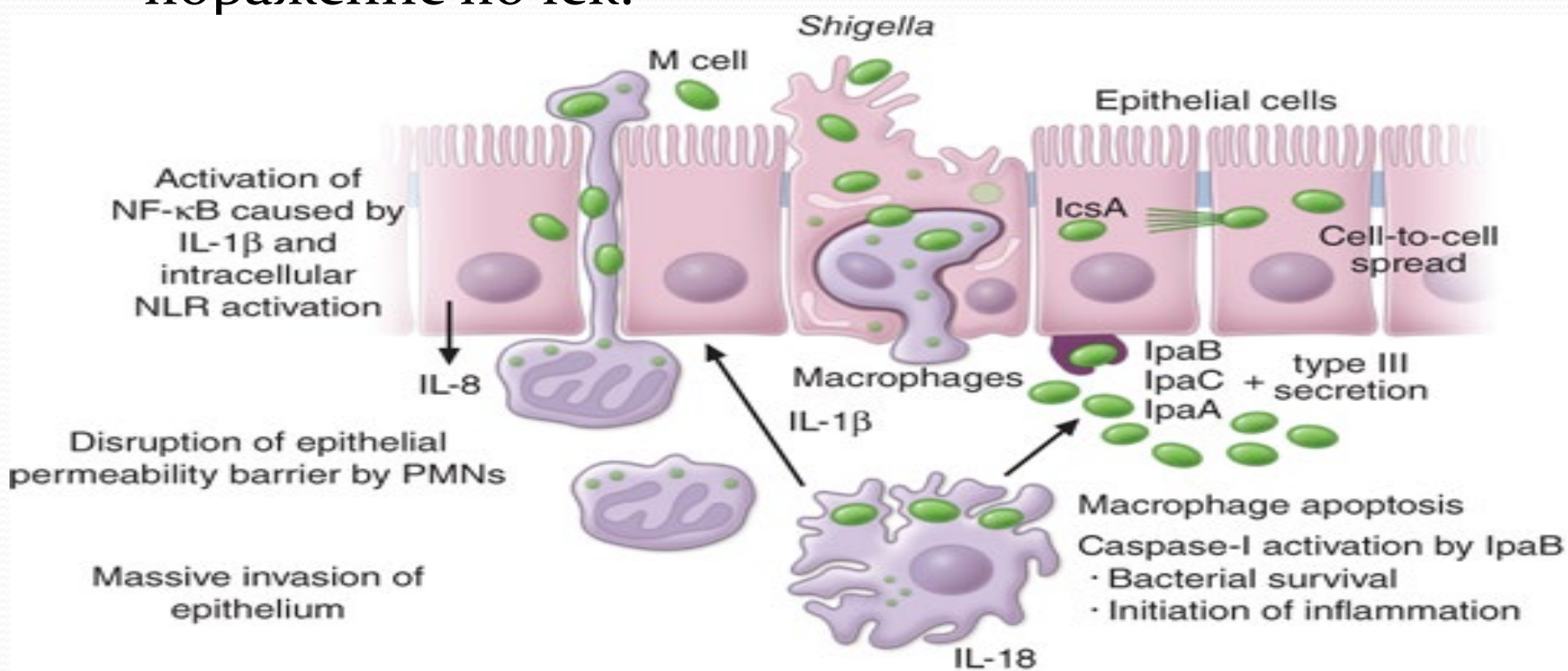
Генетические аспекты атипичного гемолитико-уремического синдрома



главный внештатный акушер-
гинеколог МЗ РСО-А,
заместитель главного врача по
акушерству и гинекологии
ГБУЗ РКБ МЗ РСО-А
к.м.н. Гетоева З.К.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) серьезная проблема

- механическая гемолитическая анемия,
- тромбоцитопения
- поражение почек.



КЛАССИФИКАЦИЯ ВАРИАНТОВ ГУС

**тГУС
(90-95%)**

STEC-ГУС (E. coli O157:H7 и др.)

Shigella dysenteriae I типа

**ГУС,
не ассоциированный
с шигатоксином
(5-10%)**

SPA-ГУС (Streptococcus pneumoniae)

аГУС

Вторичный ГУС:

- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, антифосфолипидный синдром);
- трансплантация костного мозга и солидных органов;
- злокачественные опухоли, химиотерапия;
- прием лексредств (хинина, циклоспорина А, такролимуса и др.);
- на фоне беременности, послеродовой период;
- злокачественная гипертензия;
- ВИЧ-инфекция.

Кобаламин С дефицитный ГУС (метилмалоновая ацидурия)

Атипичный ГУС

- обусловлен генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, приводящими к патологии системы комплемента (аГУС, ГУС-(D-))
- В его основе лежат мутации регуляторных белков системы комплемента (чаще всего аГУС ассоциирован с мутацией комплементарного фактора H (CFH), на втором месте располагается мембранный кофакторный протеин (MCP), тройку замыкает комплементарный фактор I (CFI))

КОМПЛЕМЕНТ (система комплемента) (от лат. complementum дополнение)

- Группа глобулярных белков сыворотки крови, представляющих собой часть иммунной системы организма
- При попадании в организм инфицирующих его бактерий или вирусов, некоторых токсинов или возникновении собственных трансформированных клеток происходит активация комплемента, в результате чего клетки-мишени разрушаются, а токсины и вирусы нейтрализуются
- Систему комплемента рассматривают наряду с макрофагами

Регуляторные белки комплемента

- - **фактор Н** - белок плазмы крови с молекулой удлинённой конфигурации;
- - **С4-связывающий белок (С4-bp - binding protein)** - гептамерный белок плазмы, молекула которого имеет паукообразную форму;
- - **фактор, ускоряющий диссоциацию С3-конвертазы (DAF, ФУД, CD55)** ,
- белок клеточной мембраны, закрепленный в ней на своеобразной гликофосфолипидной ножке;
- - **мембранный кофакторный белок (МКБ, CD46)** - трансмембранный белок, действующий как кофактор расщепления **С3b** ;
- - **рецепторы комплемента типа 1 (CR1, CD35)** и
- - **рецепторы комплемента типа 2 (CR2, CD21)** - клеточные рецепторы, имеющие трансмембранные домены.
- **Это семейство регуляторных белков комплемента кодирует группа тесно сцепленных генов, расположенных в хромосоме 1.**
- Составляющие это семейство шесть белков выполняют ряд общих функций в активации комплемента: **фактор Н** , **С4-bp** , **ФУД** , **МКБ** и **CR1** подавляют образование комплексов **С4b2a~** и **С3Bb~** , т.е. **С3-конвертаз классического и альтернативного путей активации** .
Некоторые из этих белков имеют и другие общие функции, но не идентичные, а лишь частично перекрывающиеся.

- Мутации в генах, кодирующих белки, регулирующие комплемент, фактор H, мембранный кофакторный белок (MCP), фактор I или тромбомодулин, обнаружены у 20-30%, 5-15%, 4-10% и 3-5% пациентов соответственно,
- мутации в генах белков C3 конвертазы, C3 и фактора B – у 2-10% и 1-4% больных.
- Кроме того, у 6-10% пациентов имеются антитела к фактору H.

Частота аГУС

- На долю атипичного ГУС приходится 5-10% случаев ГУС у детей и большинство случаев ГУС у взрослых.
- Частота комплемент-ассоциированного аГУС точно неизвестна.
- описано более 1000 пациентов с аГУС, исследованных на нарушения комплемента.
- Атипичный ГУС может развиваться как у новорожденных, так и у взрослых. У большинства пациентов возникают **гемолитическая анемия, тромбоцитопения и почечная недостаточность** и у 20% – **внепочечные проявления**.
- От 2 до 10 % больных умирают, у одной трети развивается терминальная стадия почечной недостаточности в течение первого эпизода. У половины пациентов возникают рецидивы.

Патогенез аГУС

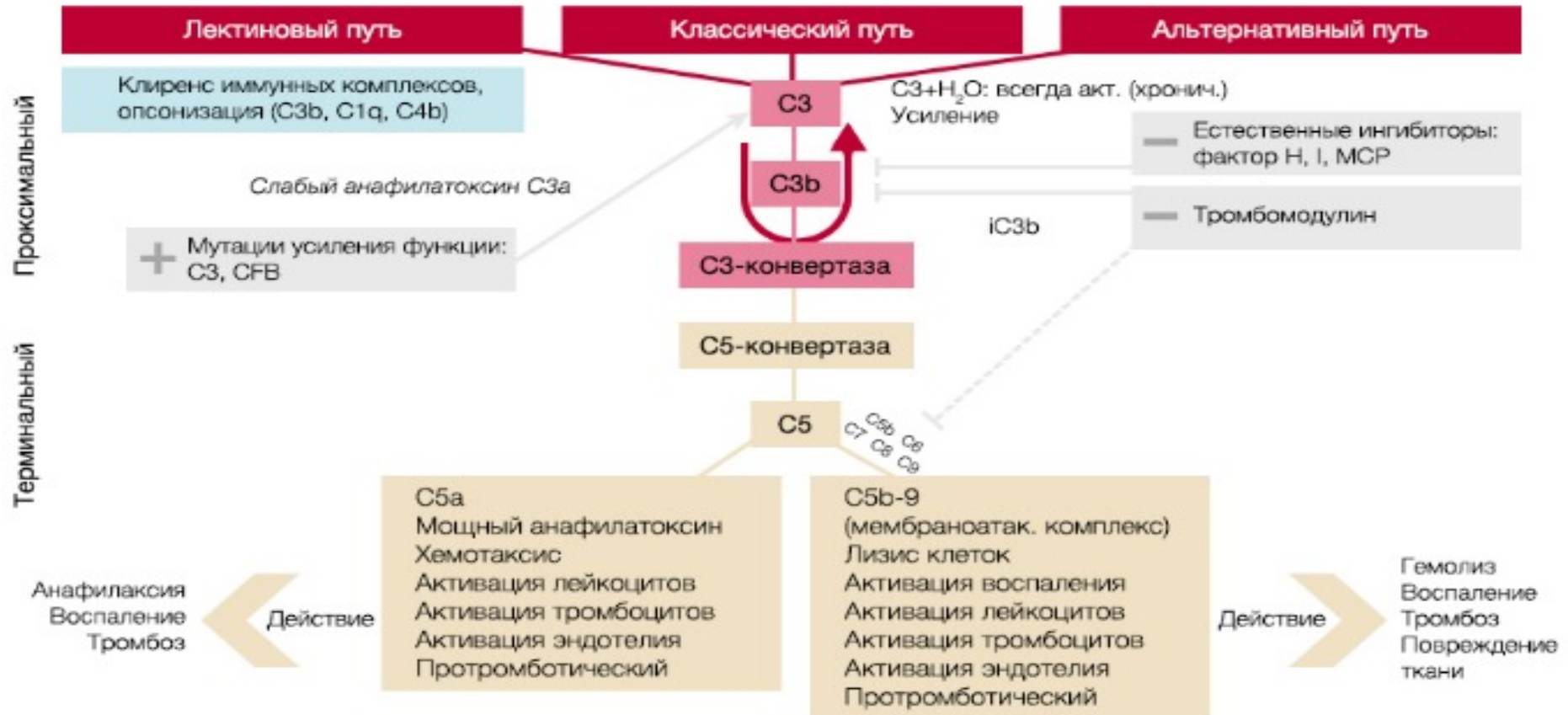
- При активации комплемента образуется C3-конвертаза, расщепляющая C3 на малый (C3a) и большой (C3b) фрагменты, который и опсонизируется на поверхности микробной клетки и формирует мембраноатакующий комплекс (МАК), состоящий из C5b, C6, C7, C8 и C9, что приводит к осмотическому лизису этой клетки. Для того, чтобы активированная система комплемента не уничтожила собственные клетки, на их поверхности расположены белки-регуляторы (DAF и CR1); помимо этого, часть таких белков синтезируется в печени и циркулирует в плазме крови в неактивном состоянии.

Патогенез аГУС

- К таким белкам относят комплементарный фактор H (CFH), фактор I (CFI) и мембранный кофакторный протеин, закрепленный на поверхности клеток (CD46). Фактор I, главный из вышеперечисленных факторов, расщепляет C3b и C4b. Фактор H и CD46 являются кофакторами фактора комплемента I .
- Первый из них связывается с гликозаминогликанами собственных клеток организма, отсутствующими на мембранах бактериальных клеток, а также ингибирует активность C3-конвертазы.
- При мутации данных регуляторных белков происходит утрата защиты эндотелиальных клеток от повреждения конечными продуктами активации альтернативного пути комплемента

Атипичный ГУС (аГУС) – первичное заболевание, вызванное нарушением альтернативного пути активации комплемента

КАСКАД КОМПЛЕМЕНТА И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТИПИЧНОГО ГУС



Мутация комплемент регулирующих факторов
CFH, CFI, MCP, THBD, CFB, C3

Ингибирование

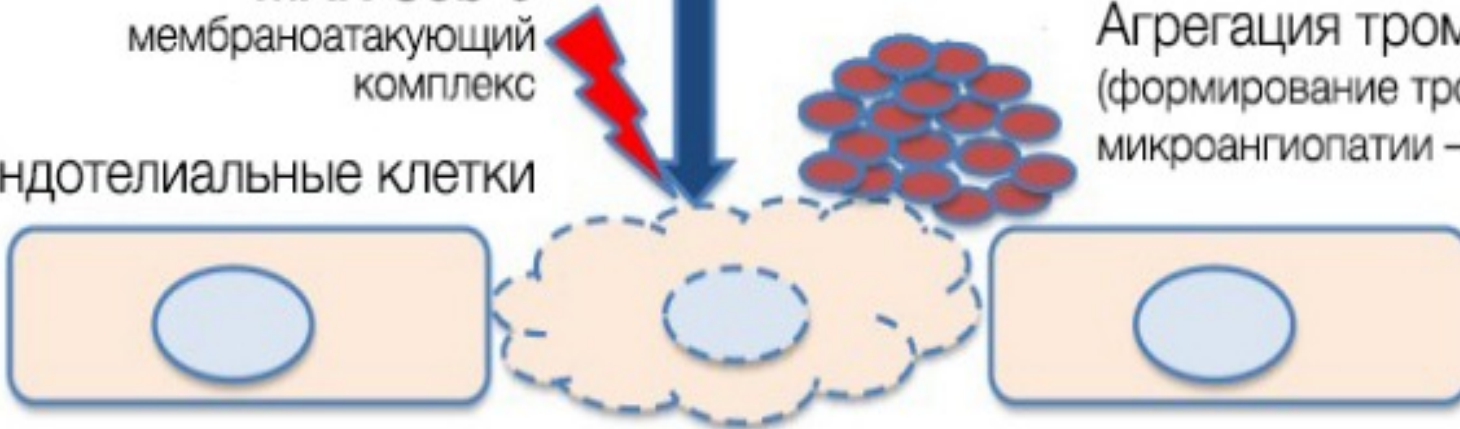
Активация

Система
комплемента

МАК C5b-9
мембраноатакующий
комплекс

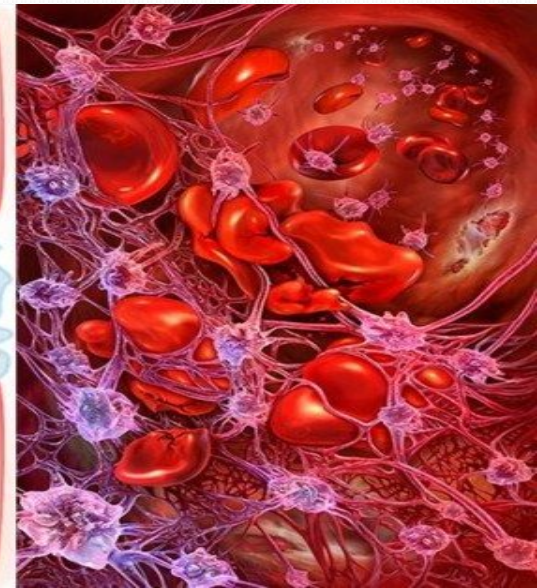
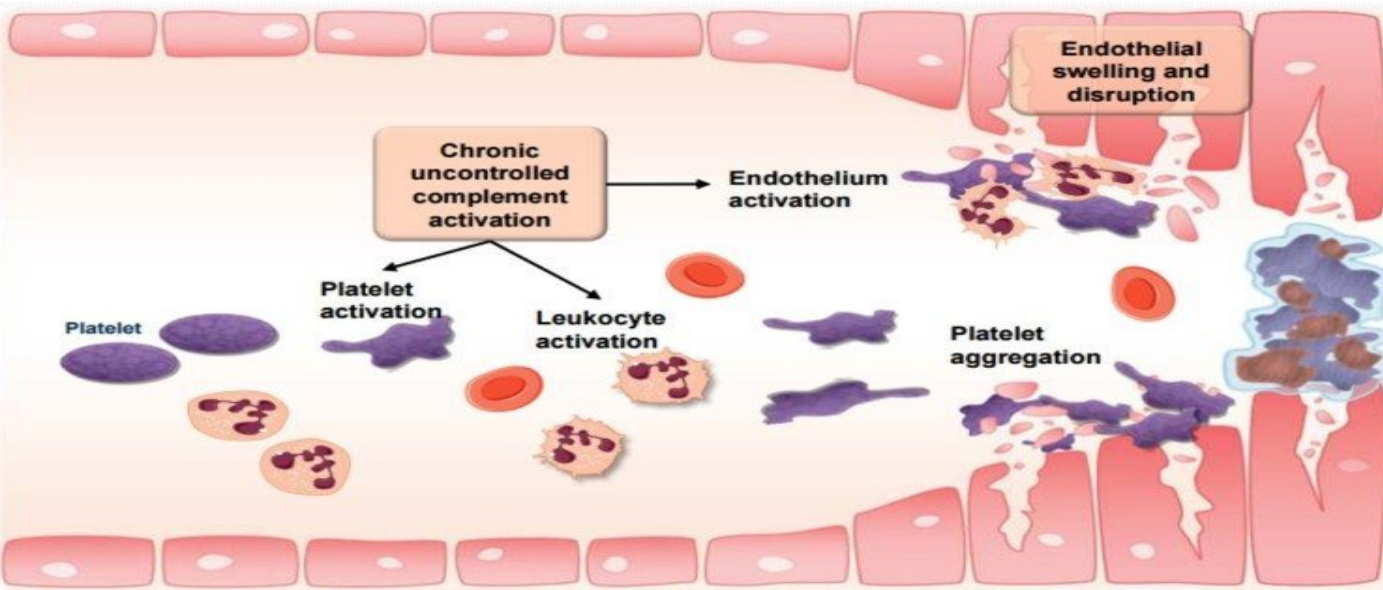
Эндотелиальные клетки

Агрегация тромбоцитов
(формирование тромботической
микроангиопатии — ТМА)

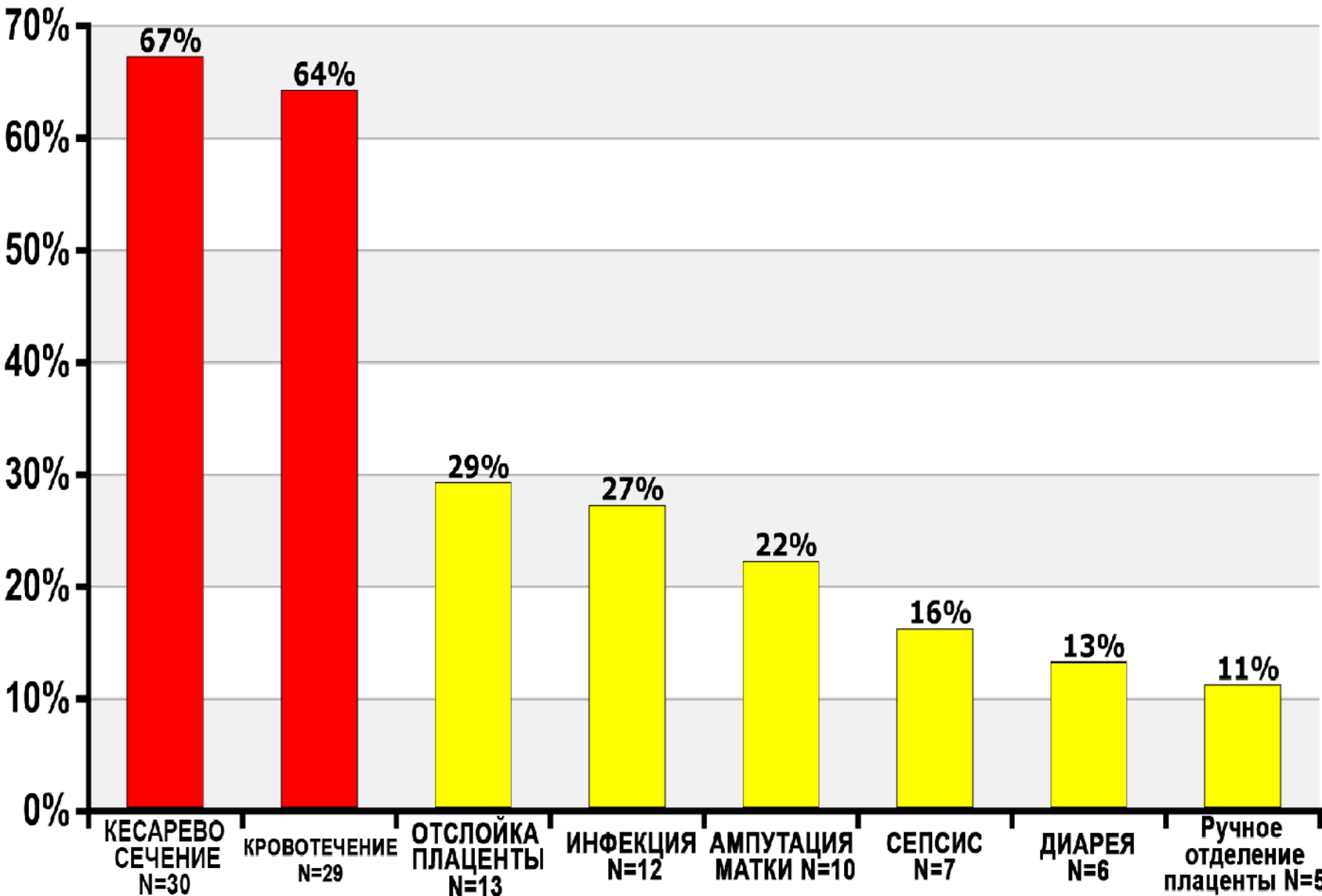


Диагноз аГУС основывается на следующих положениях:

- не ассоциирован с болезнью,
- нет критерия Шигатоксин-ассоциированного ГУС (культура кала и ПЦР для Шига-токсинов; серология на антитела к липополисахаридам),
- отсутствие критерия тромботической тромбоцитопенической пурпуры (активность ADAMTS 13 в сыворотке $>10\%$).



Частота комплемент-активирующих состояний, предшествующих акушерскому аГУС¹



¹ Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Шифман Е.М., Борова Л.А. - Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГУС

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки
Типичный ГУС	<ul style="list-style-type: none">• Положительный результат на STEC при бактериологическом исследовании кала или ректального мазка: посев на среды для выявления STEC (с сорбитолом для E. coli O157:H7);• выделение ДНК STEC в образцах фекалий;• выявление в сыворотке антител к липополисахаридам наиболее распространенных серотипов STEC.
Сепсис	Высокие уровни СРБ, прокальцитонина, пресепсина.
Уремическая коагулопатия (при впервые выявленной терминальной ХПН)	<ul style="list-style-type: none">• Гипорегенераторная анемия (количество ретикулоцитов в норме или снижено);• отсутствие признаков гемолиза (нормальный уровень ЛДГ);• уровни билирубина (в норме или несколько повышены);• признаки хронической почечной недостаточности (задержка роста, костные деформации, уменьшение почек по данным УЗИ);• хорошая переносимость азотемии.
ТТП (наследственная или приобретенная)	Дефицит ADAMTS-13, антитела к ADAMTS-13.
Нарушение метаболизма кобаламина (метилмалоновая ацидурия)	<ul style="list-style-type: none">• Высокий уровень гомоцистеина и низкий — метионина в плазме крови;• повышение уровня метилмалоновой кислоты в крови и моче;• тяжелый метаболический ацидоз;• мутации в гене MMACHC.
SPA-ГУС	<ul style="list-style-type: none">• Ложноположительная прямая проба Кумбса (выявление антиэритроцитарных антител);• положительный рост культуры S. pneumoniae или выделение ДНК методом ПЦР (кровь, ликвор);• экспресс-диагностика антигенов S. pneumoniae в моче;• выявление антигена Томсена — Фриденрайха (для подтверждения нейроминидазной активности).
Атипичный ГУС	<ul style="list-style-type: none">• Снижение С3-фракции комплемента крови при нормальном уровне С4;• дефицит факторов Н, I, MCP (CD46) крови;• повышение уровня антител к фактору Н;• мутации генов, кодирующих белки системы комплемента (CFH, CFI, CFB, MCP, THBD, C3 и др.).
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	<ul style="list-style-type: none">• Антитела к двухспиральной ДНК;• антинуклеарные антитела;• антитела к кардиолипину;• антитела к β2-гликопротеину I;• волчаночный антикоагулянт.
ВИЧ	Положительные результаты иммуноблоттинга на ВИЧ-инфекцию.
Вторичный ГУС на фоне злокачественных новообразований, химиотерапии (митомycin, блеомицин, цисплатин, ингибиторы VEGF), трансплантации, приема лекарственных средств (ингибиторы кальциневрина, тиклопидин, клопидогрел, интерферон, хинин и др.)	

Лечение аГУС

- разработано только для атипичной формы ГУС. В настоящее время единственным допущенным до применения ингибитором системы комплемента является рекомбинантное моноклональное антитело против компонента комплемента C5.
- препарат блокирует расщепление C5 компонента комплемента (C5a — провоспалительный, C5b — протромботический компонент) и формирование на мембране собственных клеток МАК C5b-9.

Благодарю за внимание!

