

# **Атипичный гемолитико- уремический синдром.**

**Подготовила: Садовская С.И.  
605 гр. лечебного факультета**

**Иркутск, 2018 г**

**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).**

**Наиболее**

**распространенные мифы:**

**-болеют только дети**

**-обязательное генетическое  
исследование**

**-дифф. диагноз с ТТП и ГУС на  
основании клиники**

**-это острое заболевание**

**-заболевание поражает только**

**ПОЧКИ**

## Эпидемиология аГУС.

- аГУС – орфанное заболевание с распространенностью около *10%* от распространенности *STEC*-ГУС, что составляет *2-7* случаев на *1.000.000*.
- Заболевание может развиваться в любом возрасте, однако чаще поражает детей и молодых взрослых. Среди заболевших *60%* составляют дети, *40%* - взрослые
- аГУС одинаково часто развивается у мужчин и женщин. При манифестации в более старшем возрасте болезнь несколько чаще поражает женщин

## Классификация ТМА:

1) ТТП, обусловленная аномалиями *ADAMTS-13* (активность менее 5%)

- генетические

- приобретенные (аутоантитела, прием тиклопидина или клопидогреля)

2) ГУС, индуцированный инфекцией:

- типичный ГУС = *STEC*-ГУС: шига (*STEC*)- и веротоксин (*VTEC*)-продуцирующими бактериями - энтерогеморагической *E.coli*, штамм O 157:H7 и другие штаммы, а также *Shigella dysenteriae* I типа

- *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующим нейраминидазу

3) **аГУС, обусловленный генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, приводящими к патологии системы комплемента:**

- Мутациями генов регуляторных белков и компонентов комплемента *CFH* (фактор *H*), *MCP* (мембранный кофакторный протеин), *CFI* (фактор *I*), *THBD* (тромбомодулин), *CFB* (фактор *B*), и *C3* - Антителами к *CFH*

## **Клиника:**

**Развитие аГУС  
способствует вз/д  
генетических факторов и  
триггеров.**

**Характерен полиморфизм  
проявлений заболевания.  
Начало чаще всего  
внезапное.**



# Клиника:

Характерна  
классическая триада  
ТМА. Но может быть  
целостной



# Комплемент зависимая ТМА

## Заболеваемость и смертность при а-ГУСе



Активация Window

Чтобы активировать Wi

раздел "Параметры"

раздел "Параметры"

1. George et al. *Blood*. 2010;116:4060-69. 2. Hosler et al. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:834-39. 3. Noris et al. *CJASN*. 2010;10:1844-59. 4. Neuhaus et al. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-21. 5. Vesely et al. *Blood*. 2003;102:60-8. 6. Sallee et al. *Nephron Dial Trans*. 2010; 25:2028-32. 7. Kose et al. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:669-72. 8. Davin et al. *Am J Kid Dis*. 2010;55:708-77. 9. Caprioli et al. *Blood*. 2006;108:1267-7. 10. Dragon-Durey et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-87. 11. Loirat et al. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1957-72. 12. Stahl et al. *Blood*. 2008;111:5307-15.



**Диагностика:**

**Является диагнозом  
исключения!**

**Ранняя**

**диагностика = улучшение  
прогноза для пациента**

## **I. Диагностика ТМА.**

**-ОДМ.**

**-Мазок крови на шизоцитоз (более 0,1%), исследование уровня ЛДГ, гаптоглобина.**

**-Проба Кумбса (исключаем иммунный характер гемолиза).**

**-Признаки поражения почек и/или экстраренальные повреждения.**

**II. Исключение других причин ТМА (как первичной, так и вторичной).**

**Верификация аГУС.**

**Скрининг на *STEC*-ГУС необходим всем больным с признаками поражения ЖКТ, особенно с диареей. Лаб. исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации больного в стационар до начала АБТ. Для исключения *STEC*-ГУС показаны:**

-Посев кала для выявления культуры *STEC* (на среду *MacConkey* для *E.coli* O157:H7)

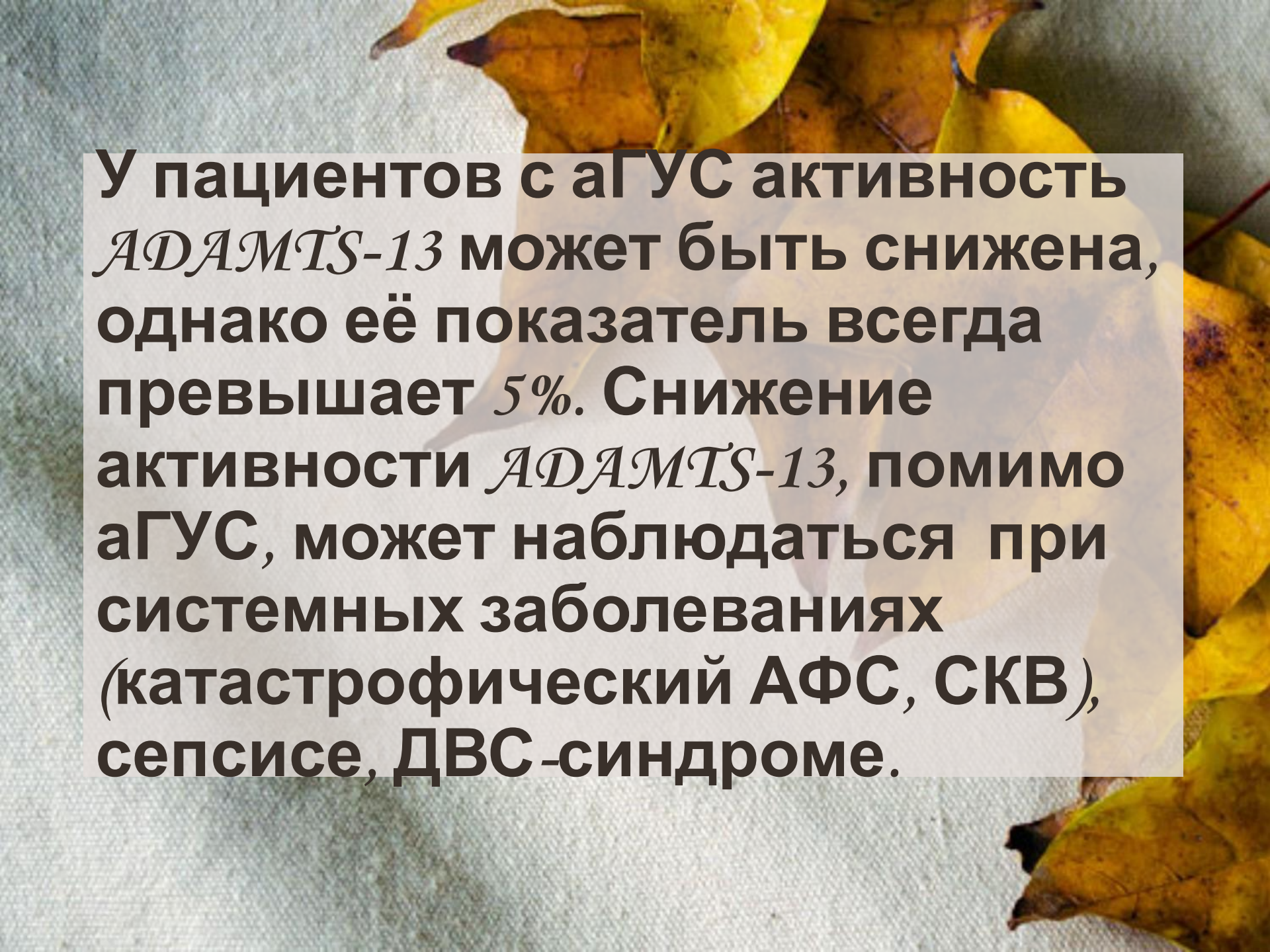
-Определение шига-токсина в кале или ректальном мазке методом ПЦР .

-Определение шига-токсина в сыворотке крови.

-Определение в сыворотке крови антител к ЛПС наиболее распространенного в данном регионе серотипа *E. Coli* - O157:H7 ).

***ADAMTS-13* следует выполнять до начала плазмотерапии.**

**Активность *ADAMTS-13* в норме составляет 80-110%. Снижение её до 5% и менее говорит в пользу диагноза ТТП. У больных с таким уровнем активности *ADAMTS-13* показано определение в крови анти-*ADAMTS-13*-антител для верификации генетической или аутоиммунной формы ТТП, что определяет тактику лечения этого заболевания**



**У пациентов с аГУС активность *ADAMTS-13* может быть снижена, однако её показатель всегда превышает 5%. Снижение активности *ADAMTS-13*, помимо аГУС, может наблюдаться при системных заболеваниях (катастрофический АФС, СКВ), сепсисе, ДВС-синдроме.**



**активности *ADAMTS13* у  
пациента с ТМА и крайней  
тяжестью состояния,  
обусловливающей угрозу жизни  
или высокий риск тяжелых  
почечных и/или внепочечных  
осложнений, следует  
использовать правило, в  
соответствии с которым  
значения креатинина сыворотки  
>150-200 мкмоль/л в сочетании с  
числом тромбоцитов >30**

## **Некоторые рекомендации к диагностике:**

**-Всем пациентам с вновь выявленной ТМА необходимо исследовать кровь на содержание C3 и C4 компонентов комплемента.**

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

## **Некоторые рекомендации к диагностике:**

**-Биопсия почки не является обязательной для диагностики аГУС. Однако она может подтвердить диагноз ТМА в сомнительных и неясных ситуациях.**

**-Генетическое исследование необходимо для прогноза ТП.**

# Лечение:

1) Обязательная госпитализация в многопрофильный стационар с современным оборудованием!

2) ИСЗП и ПО (более предпочтителен) не лечат, но помогают продлить жизнь и прогноз пациентов.

3) ИСЗП необходимо проводить в объеме *30-40* мл/кг в 1-й день, *10-20* мл/кг в последующие дни.

# Лечение:

1) Обязательная госпитализация в многопрофильный стационар с современным оборудованием!

2) ИСЗП и ПО (более предпочтителен) не лечат, но помогают продлить жизнь и прогноз пациентов.

3) ИСЗП необходимо проводить в объеме *30-40* мл/кг в 1-й день, *10-20* мл/кг в последующие дни.

**4) 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**

## Лечение:

5) 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.

6) Коррекция АГ, анемии, использование ЗПТ

7) Возможно назначение НФГ или НМГ.

8) Выявление и подавление триггеров.

9) Взрослым пациентам с аГУС в случаях неэффективности плазмотерапии, плазмозависимости, развития нежелательных явлений в процессе ПТ, рецидивирующего течения заболевания или семейном его характере следует





**моноклональное антитело  
класса *Ig G* к C5 компоненту  
комплемента. Экулизумаб  
блокирует расщепление C5 на  
C5a и C5b, что препятствует  
образованию МАК C5b-9 и  
подавляет провоспалительное,  
протромботическое и  
литическое действия  
комплемента, предотвращая  
повреждение эндотелия и  
прекращая процессы**

**Применение Экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА и/или предупреждает прогрессирование поражения почек. Блокируя терминальный комплекс комплемента, Экулизумаб сохраняет интактным проксимальное звено каскада комплемента, что крайне важно для опсонизации микроорганизмов и клиренса иммунных комплексов.**

**миеломы,**

**которым плазмидой внедрен ген, кодирующий молекулу антитела против человеческого C5-белка системы комплемента.**

**В клинических исследованиях эффективность экулизумаба была такой, что в 80% случаев он снимал пациентов с диализа. Почти у 90% пациентов, получающих препарат, явлений микроангиопатии больше не наблюдалось, а количество тромбоцитов восстанавливалось**

## Это интересно знать.

Эффективность и безопасность препарата Солирис<sup>®</sup> у больных ПНГ и признаками гемолиза оценивали в ходе двойного слепого, плацебо-контролируемого 26-недельного исследования (*Triumph*, 87 пациентов), 52-недельного открытого нерандомизированного исследования (*Sheperd*, 97 пациентов), а также открытого расширенного исследования, в которое были включены пациенты из первых двух исследований и 11 пациентов

**Солирис<sup>®</sup>, отмечено существенное стабильное снижение (на 86%,  $p < 0.001$ ) внутрисосудистого гемолиза, оцениваемого по активности ЛДГ. Как следствие, уменьшалась выраженность анемии, что подтверждалось стабилизацией содержания гемоглобина и снижением потребности в гемотрансфузиях. Пациенты отмечали уменьшение слабости и повышение качества жизни. Наблюдалось уменьшение частоты тромбоэмболических**

**Взрослым пациентам с аГУС  
Экулизумаб назначается в  
стандартных дозировках, не  
зависящих от массы тела. В фазе  
индукции (начальный цикл)  
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).**

**В течение всей поддерживающей фазы терапии, которая начинается через 2 нед. после 5й инфузии препарата, Экулизумаб вводится внутривенно в дозе *1200* мг один раз в две недели.**

**Критериями эффективности терапии Экулизумабом являются прекращение микроангиопатического гемолиза (снижение уровня ЛДГ до нормальных значений) и нормализация числа тромбоцитов, а также улучшение функции почек**



Таблица 6. Режим введения Экулизумаба при аГУС у пациентов < 18 лет

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 кг	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



**SOLIRIS**<sup>®</sup>  
(eculizumab)

**\$400,000 a year**



Солирис, флакон 10 мг/мл, 30 мл

Артикул: 221359

Производитель: Алексион, Швейцария


Действующее вещество: Экулизумаб

Срок годности: 01.08.2018

Товара нет в наличии

Последняя цена продажи

**177499** руб.

Отправить SMS   
при поступлении

Телефон



# Это интересно знать:

Название препарата	Серия	Годен до	Цена за 1 ед.	Цена за упак., руб.
<b>Солирис®</b> концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 1 шт.  флакон (флакончик) 30 мл, пачка картонная 1  № ЛП-001159, 2011-11-11 Alexion Pharma International Sarl (Швейцария)	P0005401	2018-08-06	176579	<b>176579.00</b> В аптеку
		2018-02-14	376600	<b>376600.00</b> В аптеку
<b>Солирис®</b> концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 1 шт.  флакон (флакончик) 30 мл, пачка картонная 1  № ЛП-001159, 2011-11-11 Alexion Pharma International Sarl (Швейцария)				
	P0005401	2018-08-06	176579	<b>176579.00</b> В аптеку

## Прогноз:

Несмотря на проведение процедур ПО/иСЗП более 50% пациентов умирают, нуждаются в диализе или страдают от хронического поражения почек, в течение 1 года после установления диагноза.

**Спасибо за  
внимание!  
Будьте здоровы!**

