

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

- 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"

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)

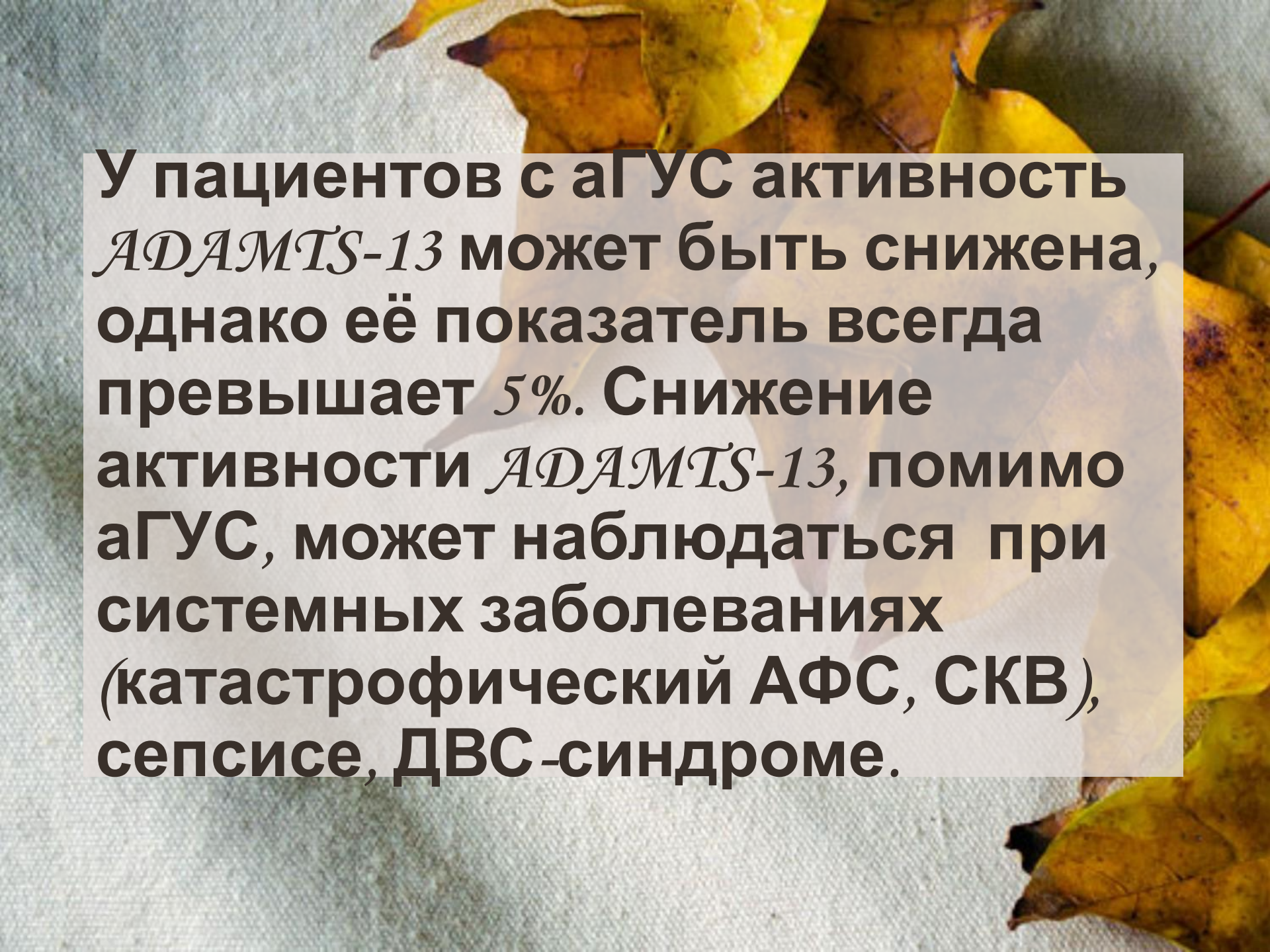
-Определение шига-токсина в кале или ректальном мазке методом ПЦР .

-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 назначении 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[®] 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[®], 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 тромбэмболических

**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®
(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.
Солирис® 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	176579.00 В аптеку
		2018-02-14	376600	376600.00 В аптеку
Солирис® 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	176579.00 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!**

