

**Х Всероссийская конференция РДО
и I конференция Столичной Ассоциации врачей нефрологов
Симпозиум «Избранные вопросы заболеваний почек у детей»**

Ведение пациентов с атипичным гемолитико- уремическим синдромом - работа над ошибками

**Эмирова Х.М
МГМСУ им. А.И.Евдокимова**

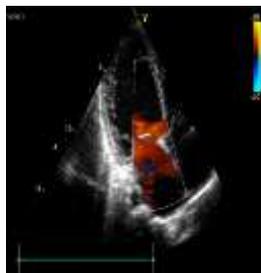
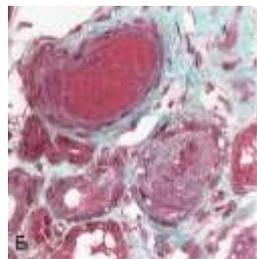
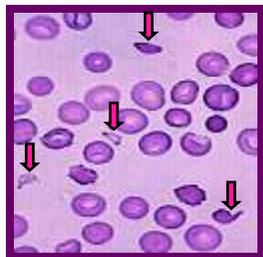
Москва 28.10.2016г.

Что необходимо для лечения пациентов с аГУС?

- Своевременное установление нозологического диагноза для определения тактики лечения
- Доступ к лабораторным тестам, лекарствам и медицинскому обслуживанию

Фульминантное течение аГУС требует немедленного начала терапии, направленной на купирование ТМА с целью восстановления функции поврежденных органов

аГУС - хроническая прогрессирующая ТМА

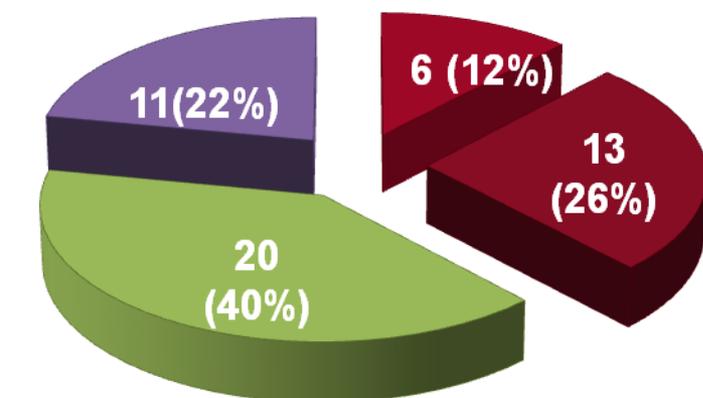


Что стало известно об аГУС?

- Течение и исход болезни зависит от вовлеченных генов
- Манифестация аГУС с ранних неспецифических симптомов (слабость, рецидивирующие боли, носовые кровотечения, утомляемость и др.) или внезапное начало
- Разнообразие клинических проявлений аГУС
- Провоцирующим фактором аГУС может быть любая инфекция, вакцинация, физическая нагрузка, лекарства и т.п., или он может остаться незамеченным
- **В 20% случаев диагностируются неполные формы аГУС (нет данных за микроангиопатический гемолиз у 6% пациентов или потребление тромбоцитов у 13-40%, сохранена функция почек в 17% случаев)**

Общая характеристика пациентов с аГУС на солиресе (n=50)

Распределение по возрасту (ср. возраст 5,2±4,1 лет)



■ < 1 года

■ 1-3 года

■ 3-7 лет

■ > 7 лет

Пол: м/ж 25 (50%) / 25(50%)

Генетический скрининг проведен в 11 (22%) случаях:

- Мутации CFH – 1 (2%) , CFI – 1 (2%)
- полиморфизмы генов комплемента (CFH, MCP) – 10 (20%)
- CFHR3-CFHR1 – 3 (6%)

ГУС, ассоциированный с антителами к CFH – 3 (6%)

Провоцирующие факторы аГУС:

- Вакцинация – 5 (10%)
- ОРЗ – 15 (30%)
- ОКИ – 24 (48%) / с диареей – 15 (62,5%) / гемоколит – 3 (12,5%)
- ЦМВ – 3 (6%)
- Лакунарная ангина – 1 (2%)

Нефробиопсия: 13(26%)

Примеры диагнозов до постановки аГУС

- Шизоцитарная гемолитическая анемия с тромбоцитопенией
- Синдром Фишера-Эванса
- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- ГЛПС
- Гломерулонефрит (нефритический синдром, нефротический синдром)
- Интерстициальный нефрит
- Недифференцированный системный васкулит
- Типичный ГУС
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Панцитопения неуточненная
- Инфекционный гепатит
- Почечно-печеночная недостаточность
- Острый лейкоз

Примеры гипердиагностики аГУС

- Типичный ГУС
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
- Сепсис

Для исключения или подтверждения диагноза аГУС необходимо мониторинг клинических проявлений, лабораторных данных

Диагноз аГУС устанавливают, если отвергнуты диагнозы STEC-ГУС, ТТП и имеется рецидивирующая активность ТМА

Ошибки ведения пациентов с аГУС

- На этапе диагностики
- На этапе лечения

27.11.12г.: вакцинация
(корь, краснуха, эпид паротит)

30.11.12г.: сыпь на коже
лихорадка, недомогани

06.12.12г.: экхимозы,
Тр 22 тыс/мкл



01.12.12г.
КИБ с Дз: ОРЗ

06.12.12г.
перевод в ПО

1 год
(XI 2012)

Нв 95 г/л,
Тр 22 тыс/мкл
L 2,5 тыс/мкл
Нейтр. 7%

Миелограмма - N

Иммунный статус:
Снижение Т-лимф

АТ к ДНК – отр
Ревм. пробы - отр

Инфекции

ЦМВ
ВЭБ
ВПГ } отр.

XII 2012

ЛДГ 668 Ед/л,
Fe 24,7 мМ/л,
Cr 36 мкмоль/л

ПУ 0,183г/л
Эр. 5-6 в п/зр

УЗИ: гепатоспленомегалия

Диагноз: Панцитопения неуточненная (поствирусная ?,
постмедикаментозная ?). Протеинурия неуточненная

Лечение: преднизолон 2мг/кг 1 нед
этамзилат, виферон, феррум лек



27.12.12: Нв 115 г/л, Тр 176 тыс/мкл, L 6,4
тыс/мкл, нейтр. 33%, ПУ 0,37г/л, эр. 4 в п/зр

Динамика заболевания

1 год
(XI 2012)

27.11.12г.: вакцинация
(корь, краснуха, эпид паротит)



Анемия 1 ст
Тр-пения
Лейкопения
ЛДГ 668 Ед/л
ПУ, эр

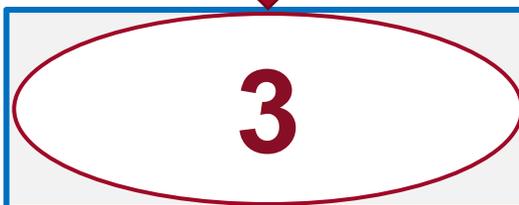
Ds:
панцитопения,
протеинурия
Преднизолон
2мг/кг 1 нед

1,5 года
(2013)

03.02.13г.:
ротоVir
лихорадка



02.03.13г.: ОРЗ
экхимозы
петехии



06.13г.: ОРЗ
экхимозы
петехии



Тр в 2013г:
146-225-110
тыс/мкл

2 года
(2014)

24.01.14г.: ОРЗ
петехии



18.07.14г.: ОРЗ
лихорадка
петехии



Контроль 8-10.14г.:

Тр 80 - 224 т/мкл
ПУ 0 - 0,73 г/л
эр 0 - 5 в п/зр
Ds: ИТП. ИН

Контроль 12.14г.:

ПУ 1,33 г/л
эр 7-12 в п/зр
УЗИ: диф. изм.
паренхимы

Динамика заболевания (I.2015г.)

Параметры	21.01.15	26.01.15
Нв, г/л	-	97
Тр, 10 ⁹ /л	-	42
Ur, ммоль/л	-	12,6
Cr, мкмоль/л	-	114
ПУ, г/л	4,72	11,7
Эр., в п/зр	сплошь	32

- **УЗИ почек от 23.01.15г.:**
увеличение размеров и диффузные изменения почек.
- **Нефролог от 23.01.15г.:**
Интерстициальный нефрит.
- **Уролог от 26.01.15г.:**
Нефротический синдром
- **Гематолог от 27.01.15г.:** БПГН?
ПНГ? Рекомендована госпитализация

27.01.15г. госпитализирован в педиатрическое отделение по месту жительства

При обследовании в педиатрическом отделении

- При поступлении жалобы на бледность, утомляемость
- В сознании, активный.
- **Объективно:** кожный покров бледный, на туловище единичные петехии, на ногах экхимозы. Отеков нет.
- Диурез сохранен
- АД 88/59 мм рт ст

Параметры	28.01.15	01.02.15	03.02.15
Нв, г/л	90	78	86
Тр, 10 ⁹ /л	29	60	31
Ur, ммоль/л	18,2	25,3	
Cr, мкмоль/л	137	220	
ЛДГ, Ед/л	2637		
ПУ, г/л	5,33	1,23	
Эр., в п/зр	25-35	10-12	

УЗИ почек: диффузные изменения паренхимы
ЭКГ: Синусовая тахикардия 133 в мин
Окулист: артерии умеренно сужены

Преднизолон 25 мг/с, затем 30 мг/с в/в
 ИТ: глюкозо-солевые р-ры,
 реополиглюкин, лазикс

Вялый, гемсиндром регрессирует,
 потеря в весе 0,6 кг

Проба Кумбса - отр
 АТ к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ – отр
 АСЛО, СРБ - отр

**Ds: Хр. ИТП. Гломерулонефрит,
 нефротический синдром. ОПН**

Перевод в областную больницу

Динамика заболевания (II.2015г.)

06.02.15г.: АД 214/130 мм рт ст, рвота, потеря сознания, кома II
Перевод в реанимацию

При поступлении 06.02.15г.: состояние крайне тяжелое, кома II. Взгляд фиксирует вправо, зрачки узкие, фотореакции нет. Гипотермия. Мраморность, генерализованный цианоз. Множественные экхимозы. Диурез 300 мл.



Лечение (II.2015г.)



09.02.15г.: АД 200/130 мм рт ст, зрачки широкие, фотореакции нет, кома III
10.02.15г.: геморрагический синдром – кровотечение из носа, ротоглотки, желудка

Ds: Хр. ТП, вторичного генеза. Атипичный ГУС? Болезнь Мошковица?
ОНМК по ишемическому типу. СПОН (ОПН, ДВС, ДН III)

аГУС: подозрение на диагноз при симптомокомплексе гастроэнтероколита

- возраст <6мес
- ранее необъяснимая анемия
- стертые начало
- относительно постепенное начало со снижением почечной функции в течение нескольких дней
- подозрение на ранее перенесенный ГУС
- семейные случаи в ГУС в различное время
- геморрагический синдром (петехиальная сыпь, экхимозы)
- иктеричность кожного покрова
- поражение ЦНС (судороги)
- глубокая тромбоцитопения
- мультисистемный характер поражения

Рецидивирующая активность ТМА имеет решающее значение в диагностике аГУС!!!

Дифференциальная диагностика между сепсисом и аГУС

	ДВС-синдром	аГУС
Тромбоциты	снижены	снижены
Фибриноген	снижен	норма
Продукты деградации фибрина	повышены	норма
Д-димер	повышен	норма
Антитромбин III	снижен	норма
Шизоциты	присутствуют	присутствуют
Гаптоглобин	норма	снижен
Длительность кровотечения	удлинена	норма
Артериальное давление	гипотензия	гипертензия

Дополнительные критерии: применение вазопрессоров, уровень лактата > 2 ммоль/л

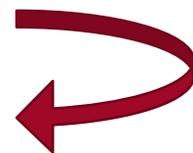
**Дифференциация возможна не всегда, так как аГУС
тоже может осложниться ДВС**

Ошибки ведения пациентов с аГУС

- На этапе диагностики
- На этапе лечения:
 - до старта терапии Экулизумабом
 - во время терапии Экулизумабом

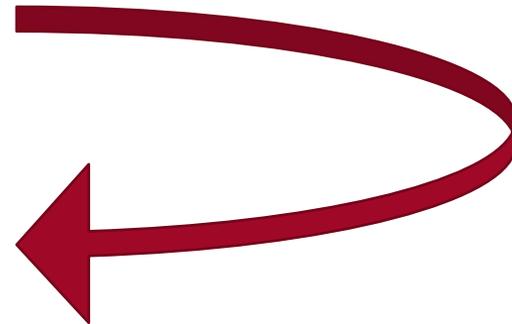
Ошибки при ведении пациентов с аГУС до старта таргетной терапии (1)

- Коррекция тромбоцитопении потреблением тромбоконцентратом, дициноном
 - трансфузия тромбоконцентрата возможна при наличии/риске кровотечений, хирургических вмешательствах, необходимости обеспечения сосудистого доступа при глубокой тромбоцитопении.
- Использование иАПФ в период ОПП
- Гипергидратация « ... 28.04.16 - питание 240 мл, **в/в- 4438 мл**, АД - 160/73 мм рт ст, диурез 960 мл. 30.04.16 – вода 200 мл, **в/в – 4290 мл**, диурез - 865 мл).
- Избыточный диализ до достижения нормальных цифр азотемии
- Поддержание АД на нижней границе нормы с помощью гипотензивных препаратов при выходе из ОПП



Ошибки при ведении пациентов с аГУС до старта таргетной терапии (2)

- Использование нефротоксичных антибиотиков
- Отсутствие коррекции дозы антибиотиков без поправки на СКФ
- Длительная антикоагулянтная терапия
- Отсутствие оценки эффективности плазмотерапии
 - число тромбоцитов $<150 \times 10^9 / л$ **или**
 - повышенный уровень ЛДГ **или**
 - отсутствие значимого снижения (min на 25%) уровня креатинина в сыворотке крови
 - появление экстраренальных проявлений аГУС



Оценка эффективности ПТ должна проводиться после 5 ПО

Ошибки при ведении пациентов с аГУС во время терапии Экулизумабом (3)

- Использование дозы Экулизумаба не по протоколу
 - Увеличение интервала между введениями Экулизумаба
 - Ожидание от терапии Экулизумабом – прекращение ЗПТ
 - **основной эффект терапии - достижение и поддержание гематологической ремиссии ТМА!!!**
 - Отсутствие введения дополнительной дозы Экулизумаба в случае проведения плазмотерапии уже на фоне таргетного лечения
- 

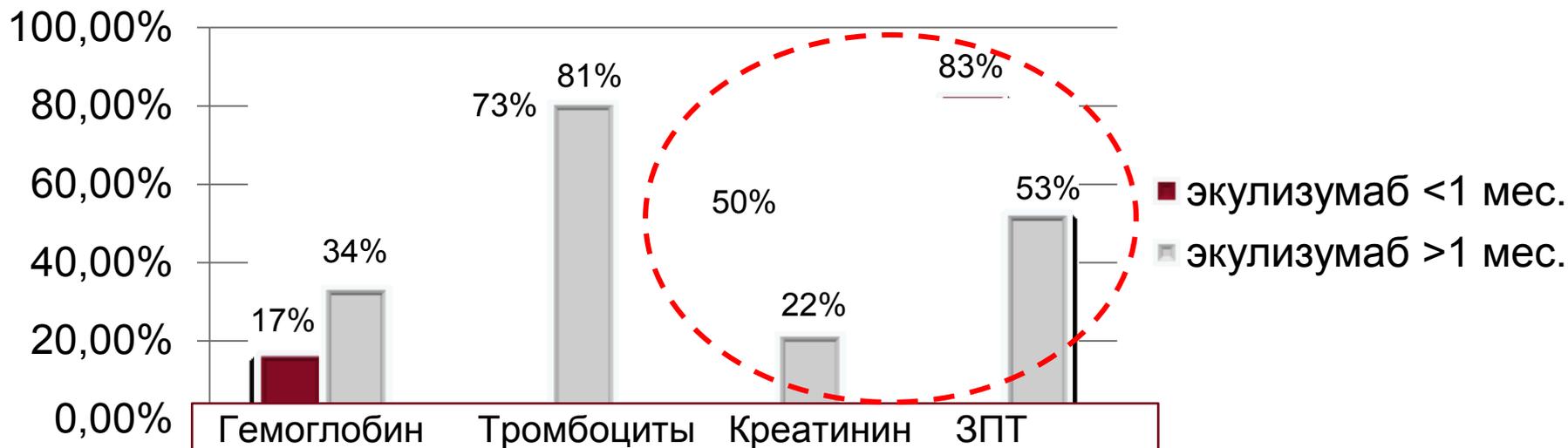
Введение дополнительной дозы Экулизумаба требуется в случае проведения плазмотерапии

Вид плазменной процедуры	Предыдущая доза Экулизумаба	Дополнительная доза Экулизумаба после каждой плазменной процедуры	Время введения дополнительной дозы Экулизумаба
Плазмаферез (ПФ) или обменное переливание плазмы (ПО)	300 мг	300 мг на каждый ПФ/ПО	В течение 60 мин после каждого ПФ/ПО
	≥ 600 мг	600 мг на каждый ПФ/ПО	
Вливание СЗП	≥ 300 мг	300 мг на каждую единицу СЗП	За 60 мин до вливания каждой единицы СЗП

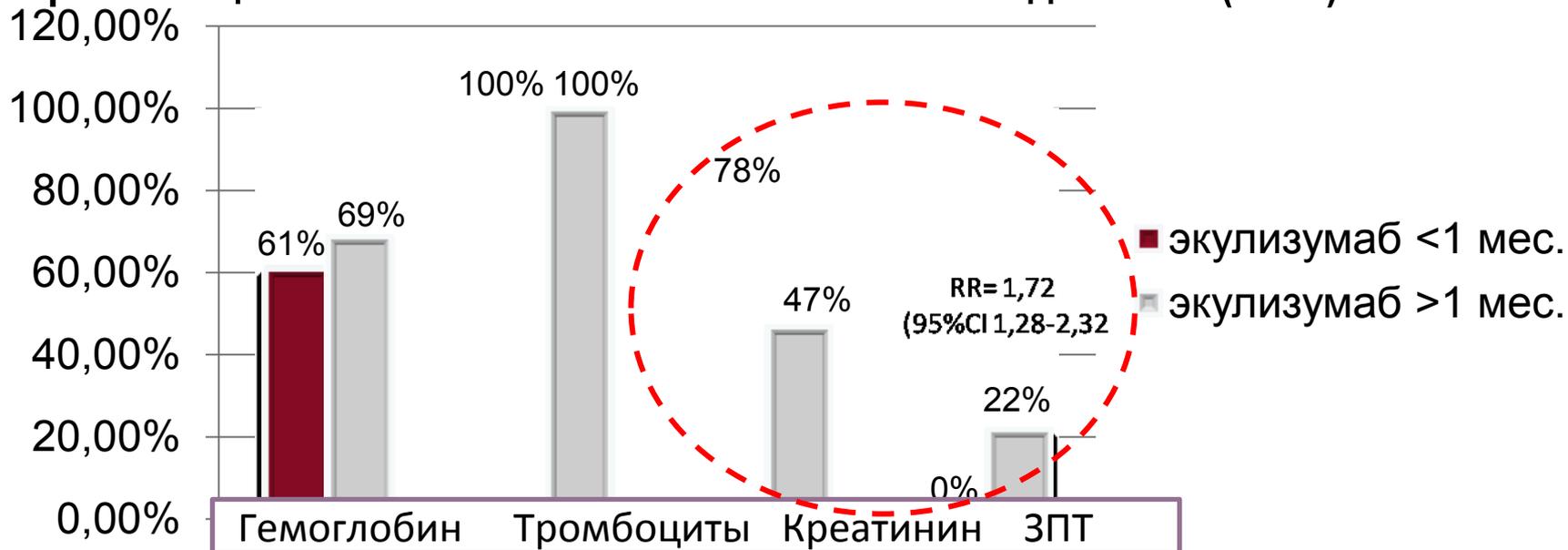
Причина неполной блокады комплемента при терапии Экулизумабом:

- Недостаточность дозы экулизумаба
- Потеря препарата с мочой при массивной протеинурии
- Изменение интервала между введениями препарата
- Нарушение условий хранения и холодовой цепочки при транспортировке препарата

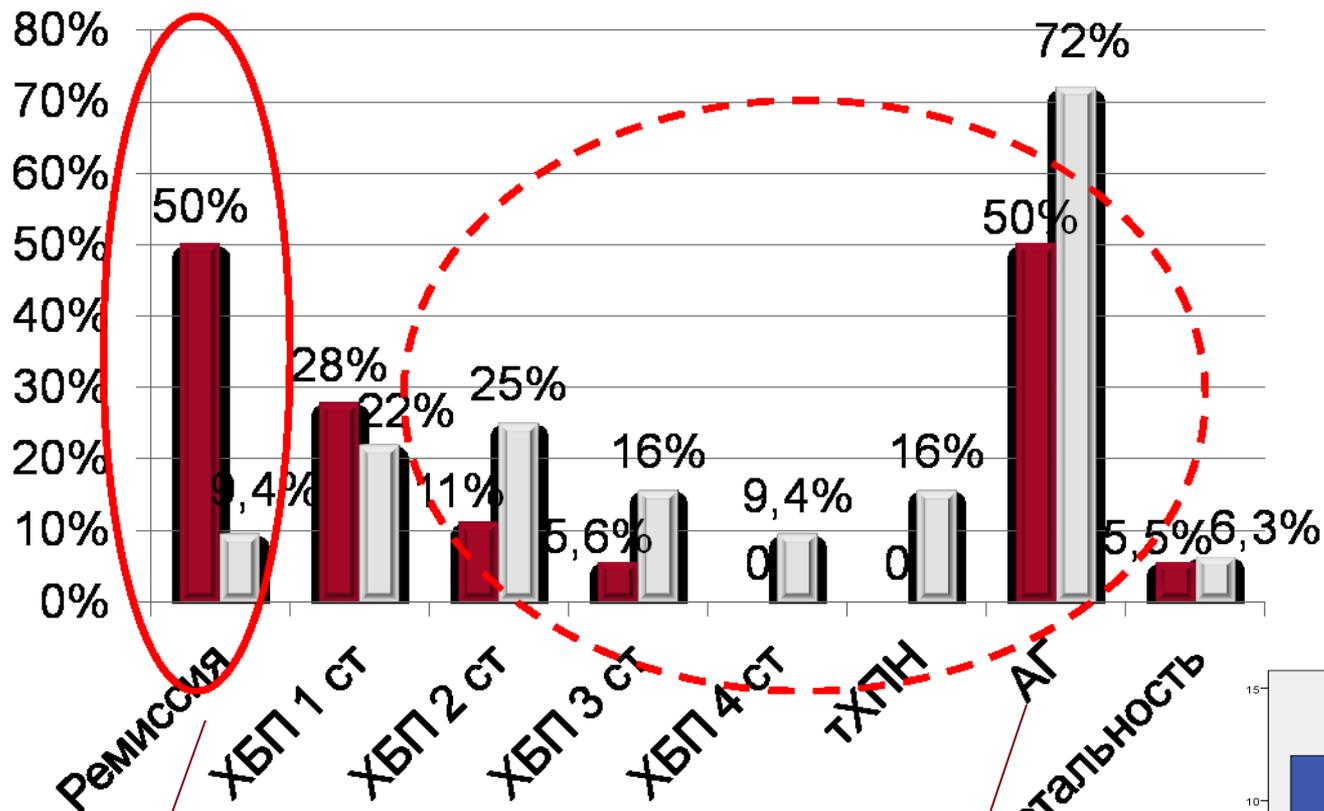
Нормализация показателей после окончания индукционной фазы лечения Экулизумабом (n=50)



Нормализация показателей в конечной точке исследования (n=50)



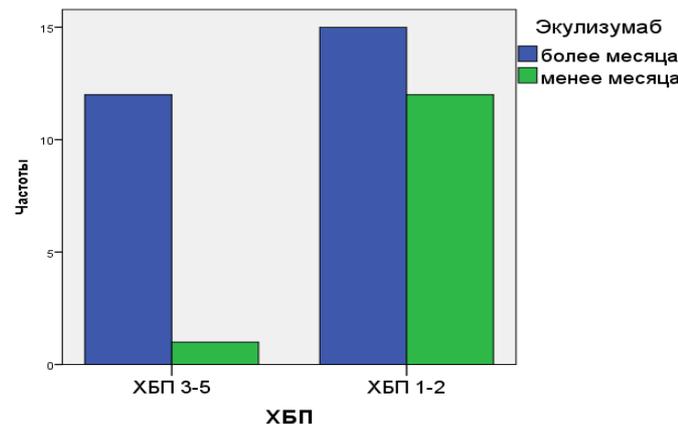
Исходы в зависимости от времени начала терапии Экулизумабом



■ экулизумаб <1 мес.
 ■ экулизумаб >1 мес

RR= 2,14
 (95%CI 1,04-4,43)

RR= 1,67
 (95%CI 1,15-2,41)



Клинический случай

- ♂ 4,5 мес.
- анамнез жизни без особенностей
- 24.09.16г – подъем Т 38°C
- 27.09.16г – бледность кожного покрова, вялость, рвота, снижение диуреза
- ЭКГ: метаболические изменения в миокарде
- УЗИ: увеличение размеров почек

Показатели	27.09.16
Нв, г/л	65
тромбоциты, 10 ⁹ /л	85
АСТ, U/L	100
мочевина, ммоль/л	15,9
креатинин, мкмоль/л	128,6
общий белок, г/л	45
протеинурия, г/л	3,0
гематурия	8-10

Лечение: трансфузия эритроцитарной массы, инфузионная терапия



диурез за 12 часов 120 мл, пастозность



Гемолитико-уремический синдром

Динамика заболевания

28.09.16: бледность кожи,
пастозность, рвота,
АД 126/66 mmHg

29.09.16: сонливость, петехиальная сыпь, кровоточивость
из мест инъекций, АД 164/91 mmHg

Нб 94 г/л, Тр 100×10^9 /л,
Ср 257 мМ/л, ВЕ -8,8мМ/л

Нб 96 г/л, пр.Кумбса «-», шизоциты++, Тр
 100×10^9 /л, Ср 268 мМ/л, ЛДГ 1468 U/L,
С3 81 мг/дл, АСТ 133 U/L, D-димер 2186 нг/мл,
ПУ 10 г/л, микрогематурия

ADAMTS-13 103%,
anti CFH: отр.
STEC отр.

♂ 4,5 мес
(24.09.16)

Эр. масса №2
СЗП №4
ПВВГДФ №3

лихорадка,
АД 126/66 mmHg
анурия с 03.10.16

Нб 68 г/л, шизоциты ++
Тр 72×10^9 /л, Ср 182 мМ/л,
ЛДГ 1117 U/L, С3 73 мг/дл,
D-димер 4154 нг/мл

04.10.16

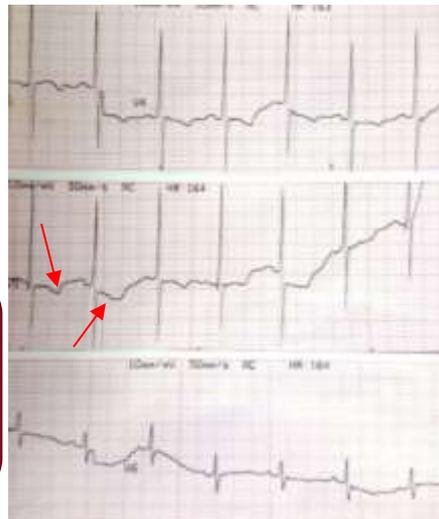
аГУС

Плазмаобмен
№1

04.10.16

04.10.16г.

Нб 90 г/л, Нтс 26,2%, Тр 129×10^9 /л,
Ср 246 мМ/л, С3 65 мг/дл,
D-димер 2638 нг/мл; АД 164/91 mmHg
Дыхательная недостаточность,
кардиомиопатия

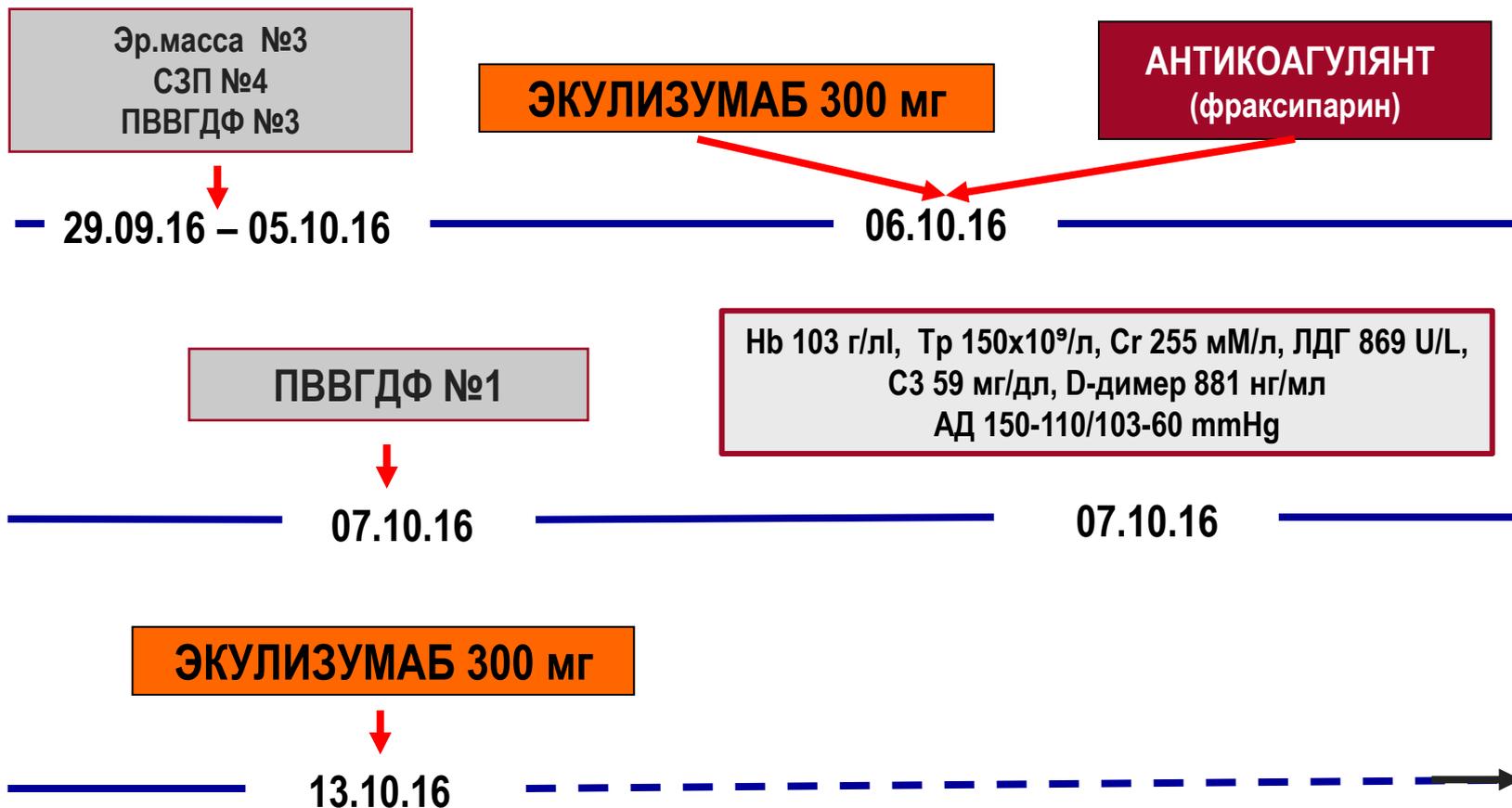


max ЛА 38 mmHg
ЧДД 100'
ЧСС 180'
ФВ 66%

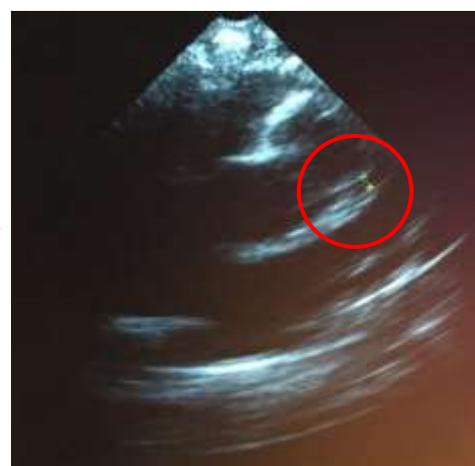


06.10.16

Лечение



Динамика заболевания (X 2016)



Показатели	06.10		07.10	10.10	12.10		14.10	20.10	24.10
Нв, г/л	90	э к у л и з у м а б	103	119	118	э к у л и з у м а б	98	-	110
Тр, 10 ⁹ /л	129		168	152	182		206	-	347
ЛДГ, U/L	1052		869	613	379		-	334	331
Сг, мм/л	192		255	182	175		88,7	30,9	33
D-димер, ng/ml	2638		881	-	-		-	2141	708
С3, мг/дл	65		59	77	79		-	93	115
АД mmHg	164/91		150/103	100/50	85/45		96/59	90/50	87/45
12.10.16 удален катетер			ЧСС 138', ЧДД 35'				ФВ 77% Диурез 540 мл ПУ, г/л: 11,4-9,5-0,66-1,7		

Заключение

- Своевременное установление нозологического диагноза определяет тактику лечения
- Фульминантное течение аГУС требует немедленного начала терапии, направленной на купирование ТМА с целью восстановления функции поврежденных органов
- Степень восстановления функции почек обратно коррелирует с временным интервалом между началом эпизода аГУС и инициацией терапии Экулизумабом
- Отсроченное применение таргетной терапии аГУС может повлиять на восстановление функции почек и увеличивает риск развития тХПН, ДКМП
- «Лучшее из всех» восстановление функции почек, наблюдаемое у детей может быть связано с ранним началом лечения и/или большей способностью почек в детстве к восстановлению после ТМА
- Увеличение интервала между введениями или снижение дозы Экулизумаба является недопустимым из-за отсутствия лабораторного контроля инструкции

аГУС – тяжелое заболевание с управляемым прогнозом при своевременном использовании таргетной терапии!!!