



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Городская  
Клиническая  
Больница  
им. А.К.Ерамишанцева

# Комплемент-блокирующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

Коротчаева Ю.В.

XVI Общероссийская научно-практическая  
конференция РДО  
19.11.2021 – 20.11.2021

# Атипичный гемолитико-уремический синдром

**Комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия,**  
в основе которой лежит дисрегуляция системы комплемента,  
связанная с генетическим дефектом или аутоантителами к  
регуляторным белкам системы комплемента

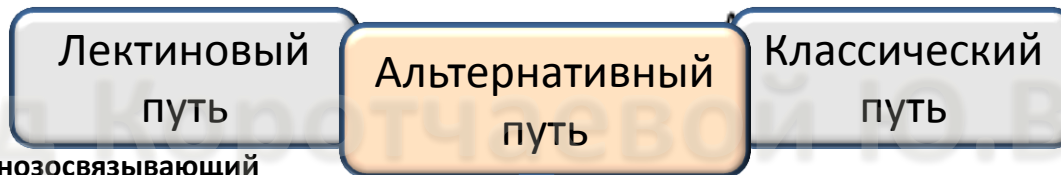
## Распространенность аГУС :

2-7 случаев на 1млн населения.  
Более 50% больных аГУС - взрослые

## Классификация аГУС:

Семейный - по крайней мере 2 случая в одной семье (10%)  
Спорадический – наследственный анамнез отсутствует (90%)

# Схема активации комплемента



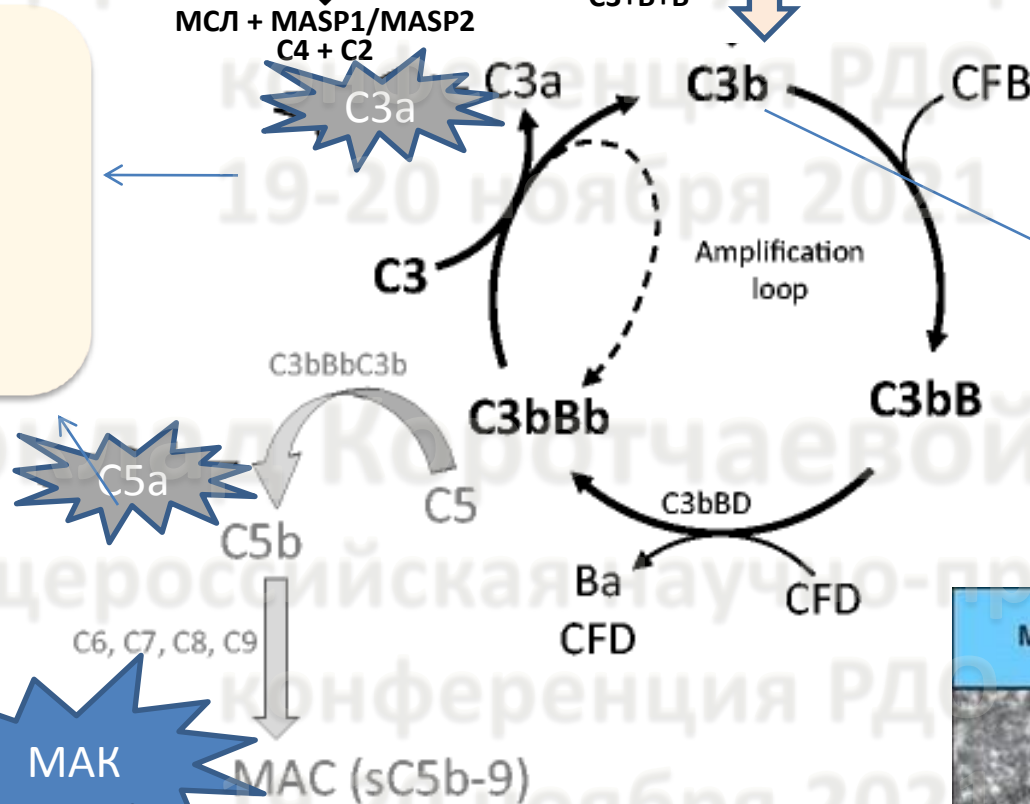
Маннозсвязывающий лектин связывается с маннозой на поверхности бактерии  
↓  
МСЛ + MASP1/MASP2  
C4 + C2

Поверхность бактерии  
↓  
C3+B+B

Образование комплекса антиген-антитело  
↓  
C1q + C1r + C1s  
C4 + C2

## C3a, C5a

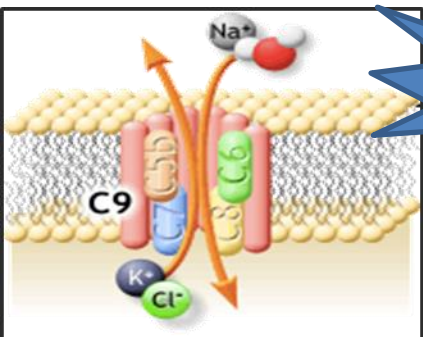
- Мощный анафилотоксин
- Хемотаксис
- Провосполительный эф-т
- Активация лейкоцитов / моноцитов
- Активация эндотелия
- Протромботический эф-т



## C3b

- Прямая /непрямая опсонизация

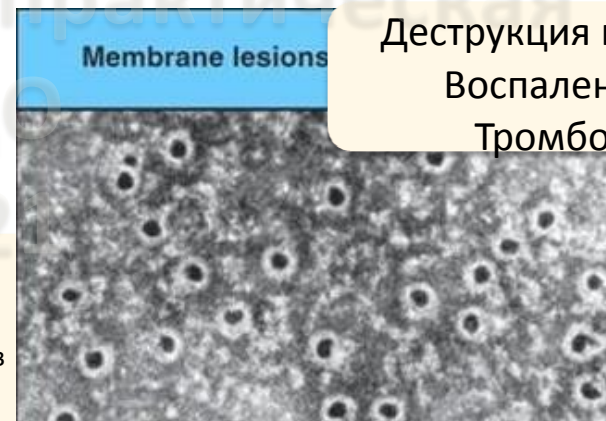
Деструкция клеток  
Воспаление  
Тромбоз



МАК

## C5b-9 (МАК)

- Лизис клеток; Провосполительный эф-т
- Активация тромбоцитов; Активация лейкоцитов/ моноцитов
- Активация эндотелия; Протромботический эф-т



# Последствия активации комплемента

## Патофизиология аГУС

## Клиническая картина

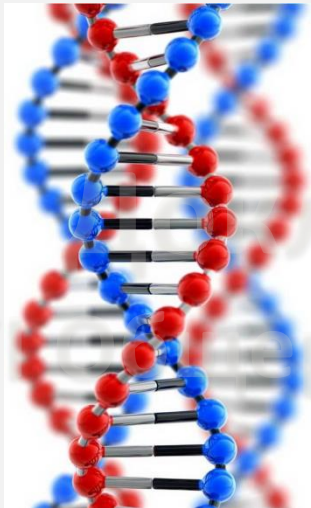


Wouter J. C. Feitz, Nicole C. A. J. van de Kar, Dorothea Orth-Höller et al. The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. *Med Genet.* 2018; 30(4): 400–409. doi: 10.1007/s11825-018-0216-0

# Атипичный гемолитико-уремический синдром

## Первичный аГУС:

**Мутации генов системы комплемента**



↑ активация  
комплемента

too much  
activation/insufficient  
regulation



inflammation

**Комплемент-  
опосредованная  
ТМА**

- ✓МАГА
- ✓Тромбоцитопения
- ✓Органное поражение

## Вторичный аГУС:

**Системные заболевания**  
СКВ, АФС, ССД, васкулиты

**Гломерулонефриты**

С3-гломерулопатия

IgA-нефропатия, ГН, ассоц. с МГАС

**Злокачественная АГ**

**Инфекции**

Сепсис, ВИЧ, H1N1, HCV, ЦМВ, др

**Опухоли**

**ПЭ/HELLP-синдром**

**Лекарства**

инг.кальциневрина,

Интерфероны, Тиклопидин и

клопидогрель, Валацикловир

Оральные контрацептивы

**Трансплантация**

**Др.случаи ТМА**

# Особенности развития, течения аГУС и вторичного ГУС

The diagram consists of two overlapping circles. The left circle is labeled «Классический» аГУС and the right circle is labeled «Вторичный» ГУС. Below the circles is a table with five rows and two columns corresponding to the circles. The row for «Течение» is highlighted with a red border.

	«Классический» аГУС	«Вторичный» ГУС
Мутации генов системы комплемента	Да	Нет, только мутации с неясным клиническим значением (не отличаются по частоте встречаемости от здоровых)
КАС	+	++++
Течение	Тяжелое, нередко ПОН	Тяжелое, нередко ПОН
Эффект от комплемент-блокирующей терапии	Да	Да
Возможность рецидива	Да	Нет

# История болезни

Мужчина 39 лет, г. Москва, **2012** г.

В анамнезе: С 25 лет артериальная гипертензия до 210/120 мм рт.ст.

С весны 2012 г – эпизодически боли в эпигастрии

21.06.12 – уменьшение диуреза до 300 мл/с, ↑АД до 240/120 мм.рт.ст.

Госпитализирован в ОРИТ.

- ✓ Гемоглобин 113 – 52г/л
- ✓ Тромбоциты 106 тыс.в мкл
- ✓ Креатинин 689– 1370 мкмоль/л
- ✓ Амилаза 150 мкмоль/л
- ✓ Протеинурия 0,8 г/л

Диагноз:  
ОПН

С 24.06.12 ухудшение состояния:

- Рецидивирующие интенсивные боли в обл. эпигастрия, правом подреберье
- Прогрессирующая слабость

## Динамика лабораторных показателей с 24.06 по 09.07.2012

- ✓ Гемоглобин 57 г/л
- ✓ Тромбоциты 90 тыс.в.мкл.
- ✓ Амилаза 693 – 427 мкмоль/л
- ✓ Креатинин 1161 – 1509 мкмоль/л

Острый холецистит?  
Острый панкреатит?  
Эрозивный гастродуоденит?

### При обследовании:

ЭГДС – поверхностный гастрит

УЗИ – диффузные изменения поджелудочной железы

### Лечение:

- антибактериальная терапия
- спазмолитическая терапия
- альмагель, ультоп, ацилок
- антигипертензивная терапия (кордафлекс )
- ПВВГД

аГУС

08.07.12: носовое кровотечение, проводилась трансфузионная терапия (СЗП, эр.масса)

- ✓ Креатинин 1760 мкмоль/л

10.07.12: остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия.  
Смерть пациента.

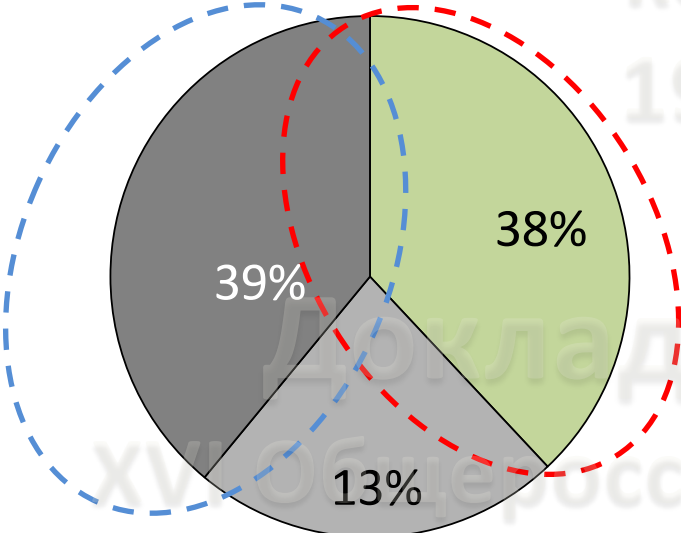
Диагноз: ХГН с исходом в нефросклероз, ТПН. Острый панкреатит.



# Исход при акушерском аГУС за периоды 2011-2014 и 2015-2020 гг (n=75)

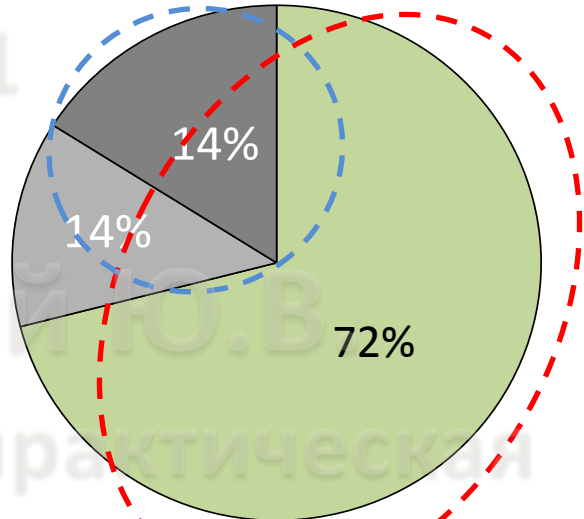
2011-2014

n=13



2015-2020

n=62

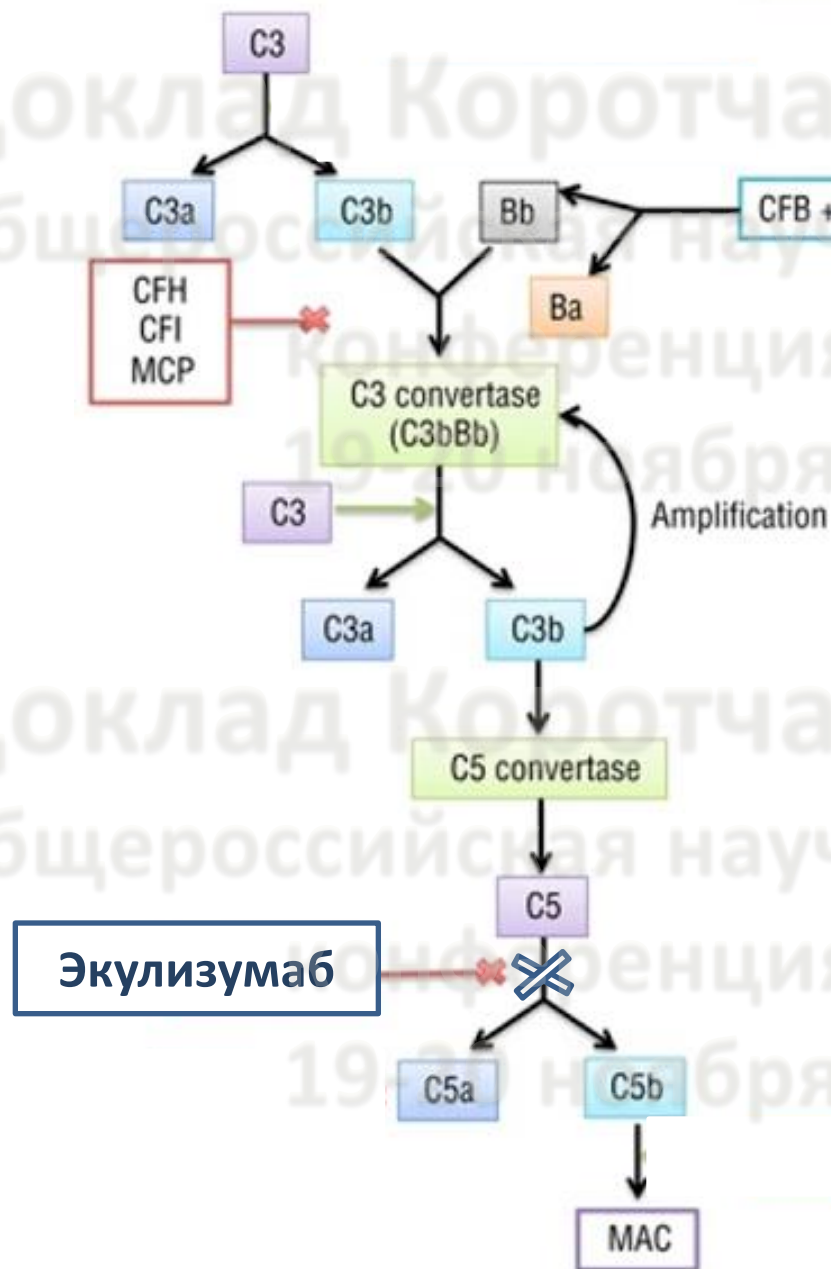


- функция почек восстанови.
- ГД
- летальность

Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Ruggenenti P, et al. *Kidney Int.* 2001. PMID: 11532079 Review.

**Рецидив аГУС после отмены СЗП – 29-82%**

# Экулизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG к C5 компоненту комплемента



- Блокирует терминальные компоненты комплемента
- Связывает C5
- Блокирует расщепление C5a и C5b
- Препятствует образованию мембрано-атакующего комплекса C5b-9
- Подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия и прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования

# Изменение маркеров активации комплемента в результате терапии экулизумабом

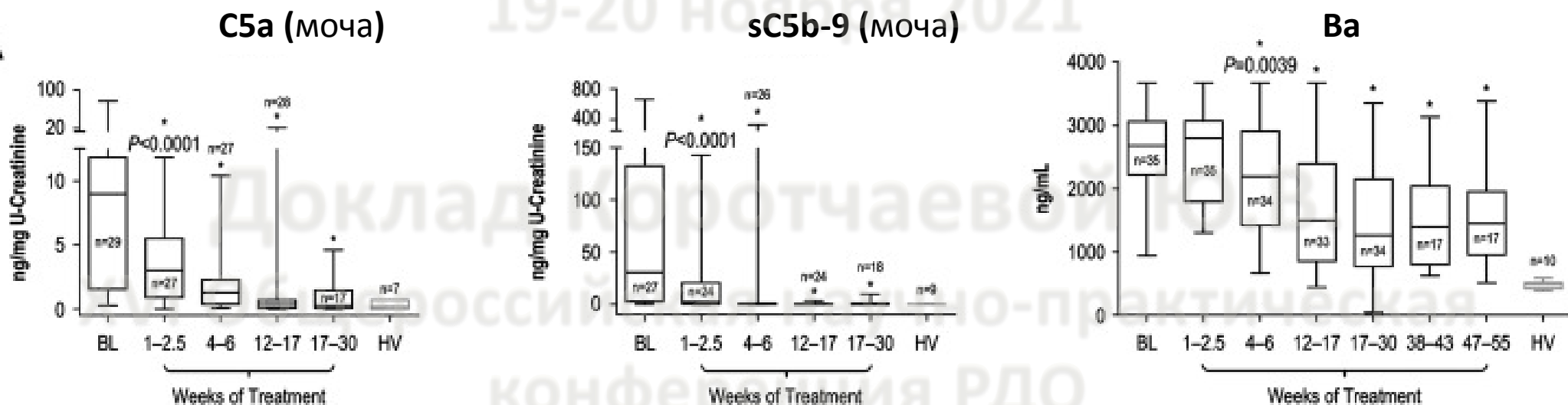
В дебюте у 85%  
пациентов с аГУС

**C5a (моча)**  
↑ в 45 раз

**sC5b-9 (моча)**  
↑ в 305 раз

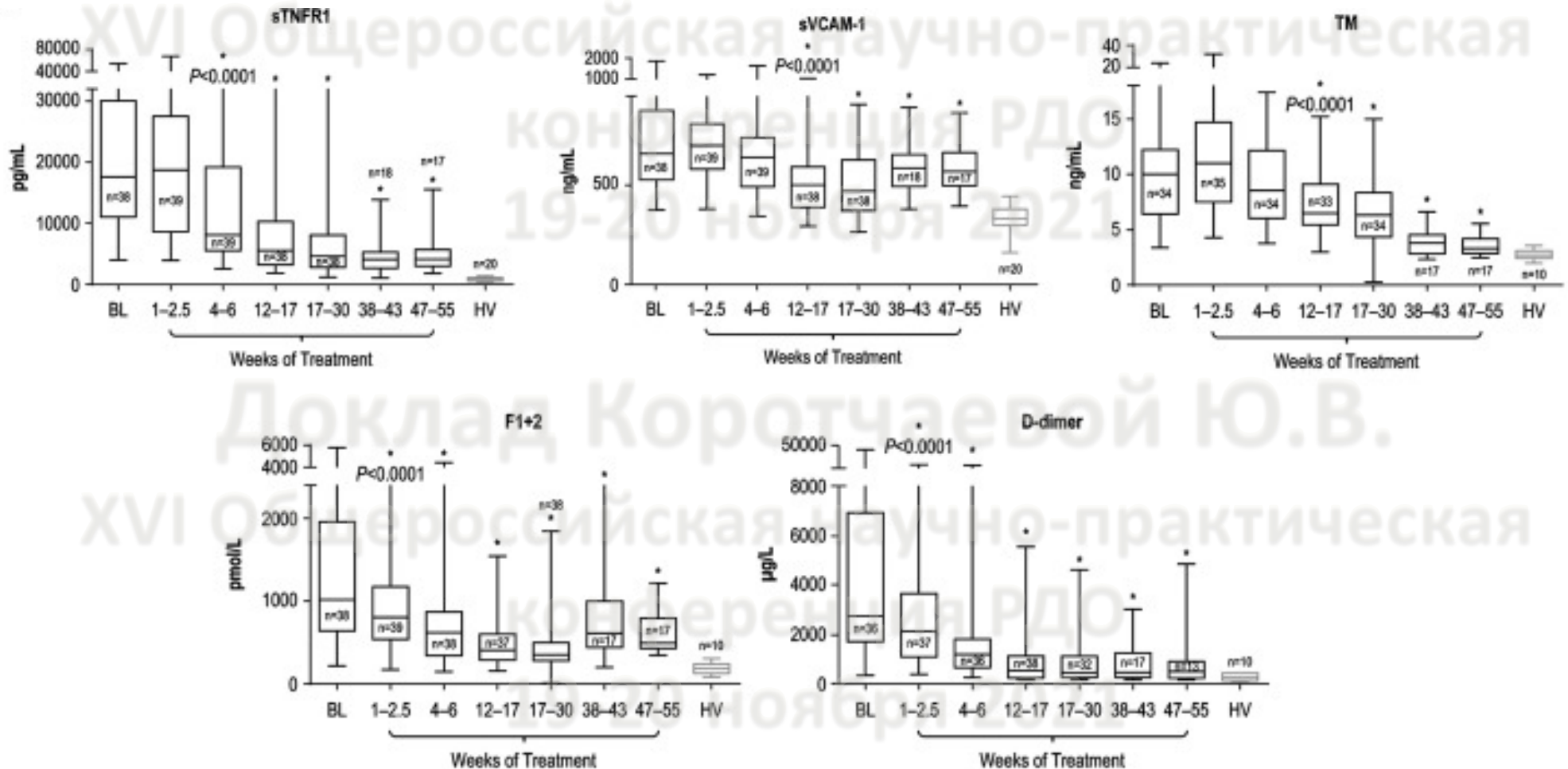
**Ba**  
↑ в 6 раз

**A**



Roxanne Cofield et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood*. 2015 May 21; 125(21): 3253–3262. Prepublished online 2015 Apr 1. doi: 10.1182/blood-2014-09-600411

# Уровни биомаркеров во время терминальной блокады комплемента экулизумабом



Roxanne Cofield et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood*. 2015 May 21; 125(21): 3253–3262. Prepublished online 2015 Apr 1. doi: 10.1182/blood-2014-09-600411

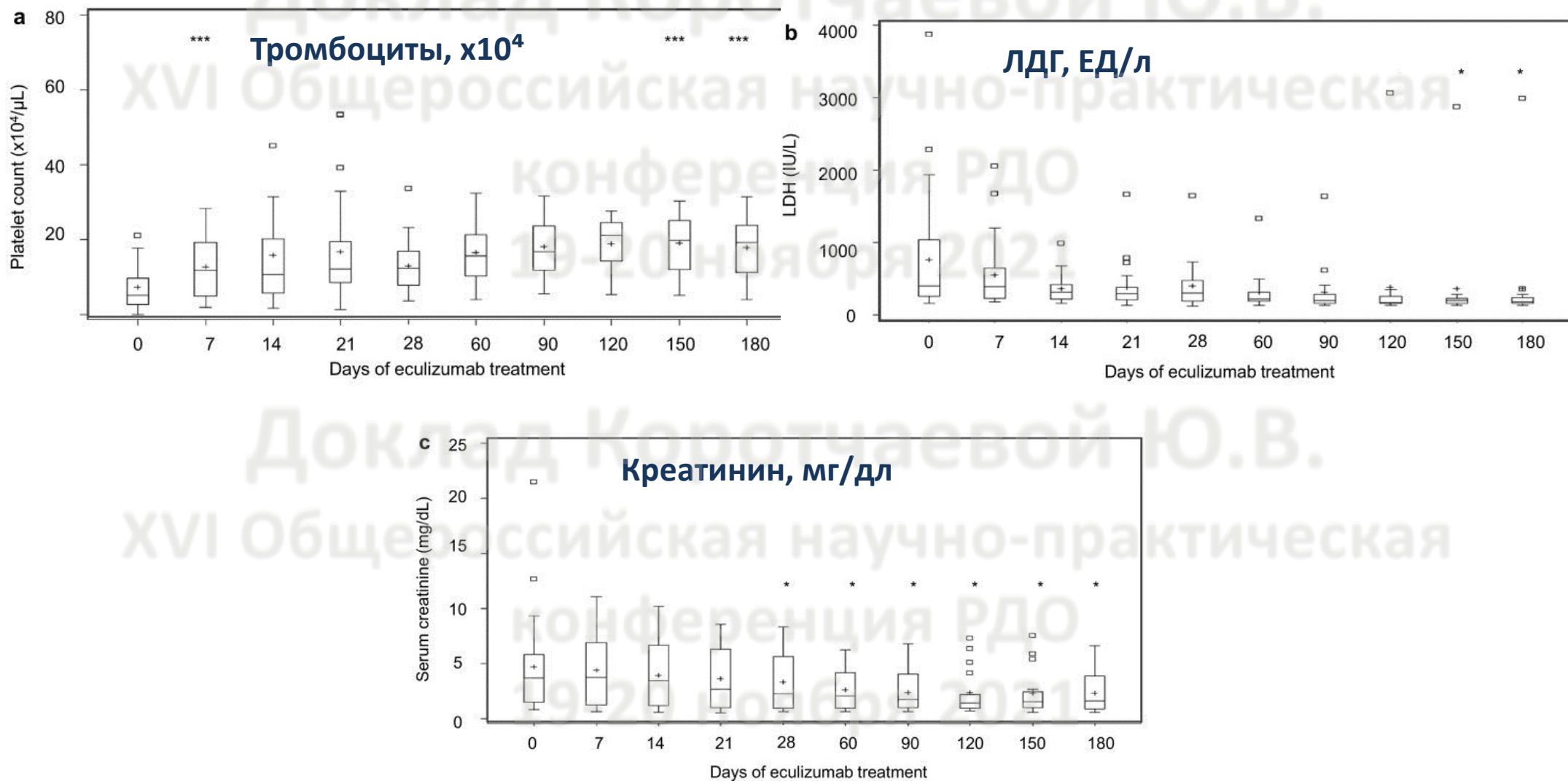
# Клинические испытания и исследования экулизумаба

	Исследование	Всего пациентов	ГД до лечения	Патогенные мутации	Прекращение диализа	Улучшение/ восстановление функции почек
1	Legendre et al (2013)	37	7 (19%)	27(73%)	80%	90%
2	Cofiell et al (2015)	41 (>18 лет)	24(58%)	20(49%)	95%	95%
3	Cavero et al (2017)	29	14(48%)	8(19%)	87%	80%
4	Walle et al (2017)	97	43(44%)	57(59%)	48%	н.д.
5	Greenbaum et al (2016)	22	11(50%)	11(50%)	81%	72%
6	Fakhouri et al (2016)	41	24(58%)	21(44%)	83%	83%
7	Merill et al (2017)	17	9(53%)	11(65%)	82%	94%
8	Kato et al (2019)	33	17(52%)	11(33%)	н.д.	48%
9	Kumar et al	14	6(43%)		83%	93%
10	Huerta et al (2018)	22	9(41%)	9(41%)	100%	100%

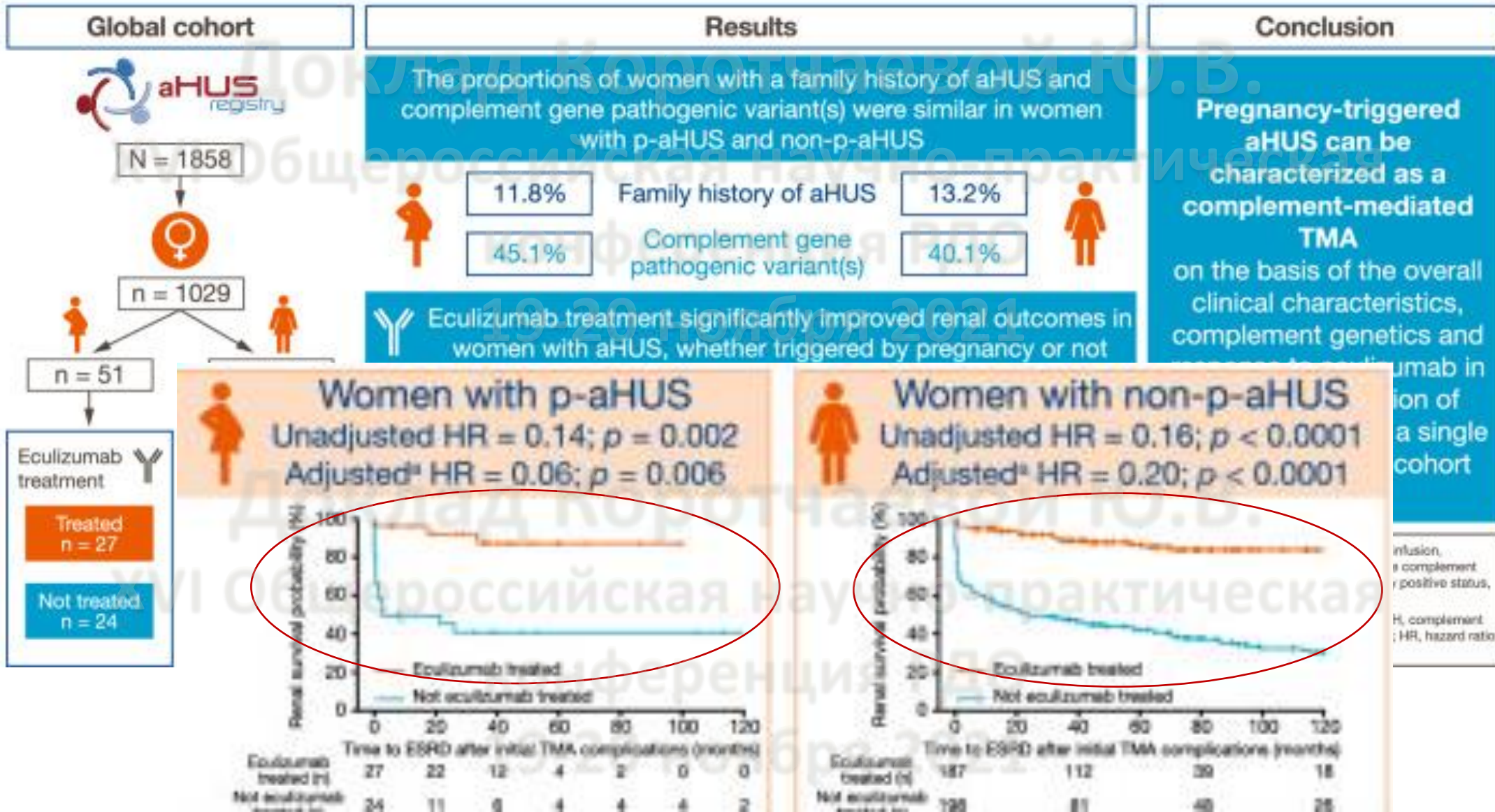
# Особенности развития, течения аГУС и вторичного ГУС

	«Классический» аГУС	«Вторичный» ГУС
Мутации генов системы комплемента	Да	Нет, только мутации с неясным клиническим значением (не отличаются по частоте встречаемости от здоровых)
КАС	+	++++
Течение	Тяжелое, нередко ПОН	Тяжелое, нередко ПОН
Эффект от комплемент-блокирующей терапии	Да	Да
Возможность рецидива	Да	Нет

# Уровень числа тромбоцитов, ЛДГ и креатинина в сыворотке крови во время лечения экулизумабом пациентов с аГУС /вторичном аГУС



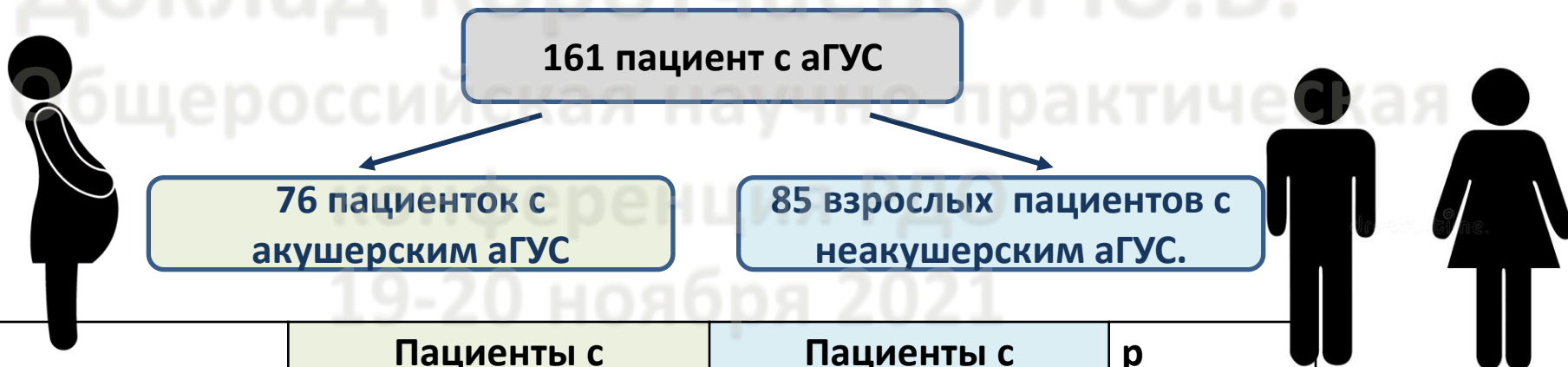
# Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis



Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, Al-Dakkak I, Miller B, Rondeau E. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis *J Nephrol.* 2021 Apr 7. doi: 10.1007/s40620-021-01025-x.

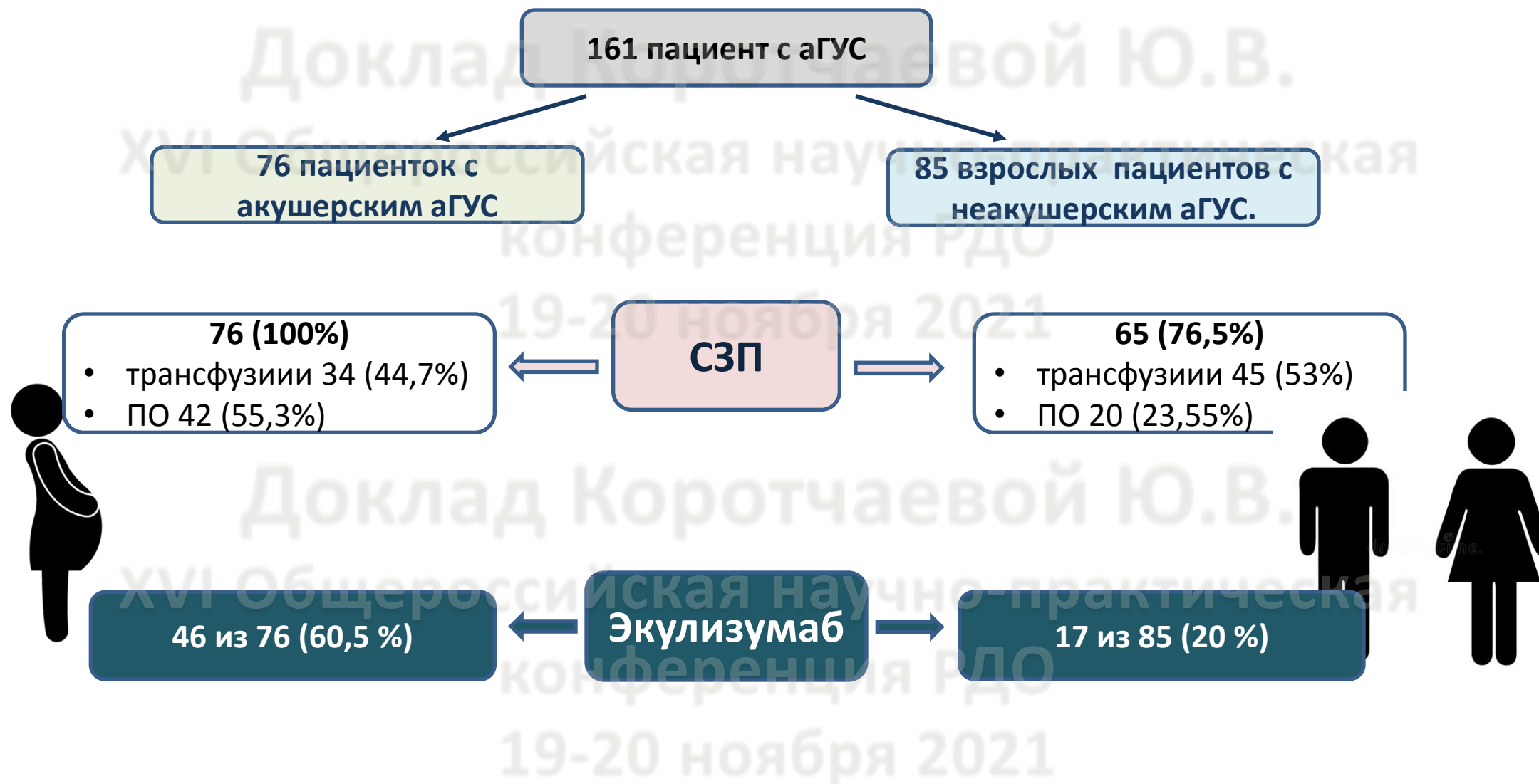


# Сравнительная характеристика акушерского и «общепопуляционного» атипичного гемолитико-уремического синдрома у взрослых



	Пациенты с акушерским аГУС (n=76)	Пациенты с неакушерским аГУС (n=85)	p
<b>Возраст</b>	29,34±6,63	32,59±13,14	0,688
<b>Пол</b>			
Женский	76 (100)	42 (49)	
Мужской		43 (51)	
ТМА в анамнезе	-	-	
Среднее число пораженных органов	3,6±1,1	2,5±1,4	<b>&lt;0,001</b>

# Лечение пациентов с акушерским и неакушерским аГУС



# Исход общий и почечный у пациентов с акушерским и неакушерским (н/а) аГУС



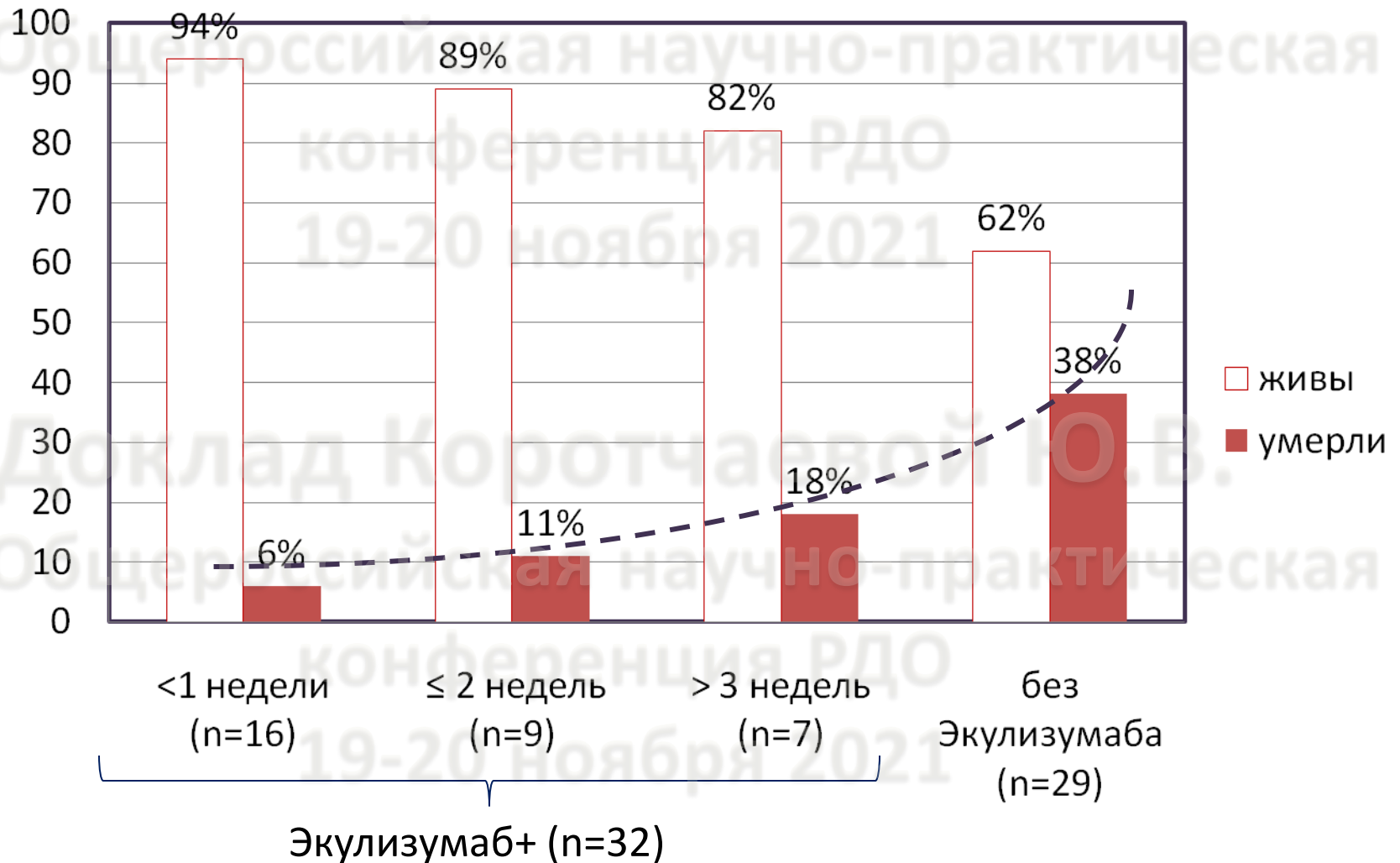
**Средний срок начала терапии Экулизумабом от дебюта аГУС составил**

- при акушерском аГУС  $16,5 \pm 22,4$  дней (от 1 дня до 4 мес)
- при н/а аГУС  $81,4 \pm 98,8$  дней (от 3 недель до 6 мес)

# Почечный исход в зависимости от времени начала лечения и без лечения Экулизумабом (n=61)



# Материнский исход в в разные сроки от начала лечения Экулизумабом и без лечения препаратом (n=61)



# Исход пациенток с акушерским аГУС в зависимости от сроков начала терапии Экулизумабом (n=50)

Начало терапии	Исход для жизни		ОШ <b>7,40 (0,60;90,15)</b> p=0,11
	Умерла	Жива	
</= 2 недель	1	37	
> 3 недель	2	10	

Начало терапии	Почечный исход		ОШ <b>11.667 (1,73; 78,43)</b> p = 0,01.
	Благоприятный	Неблагоприятный	
</=2 недели	35	2	
≥3 недель	6	4	

# История заболевания

Пациентка 27 лет.

Наследственный анамнез не отягощен. 1-ая беременность в 2013 г - без особенностей.

**Настоящая беременность** вторая. Дихориальная моноамниотическая двойня

I-II триместры – без изменений.

С 30 нед. ↑ АД до 140/90 мм.рт.ст., ПУ 1 г/л. Диагностирована преэклампсия.

14.11.16 – на сроке 35 нед. – экстренное оперативное родоразрешение.

Атоническое кровотечение.

Релапаротомия, гистерэктомия

**После родоразрешения** (в течение суток): прогрессирующее ухудшение состояния

# Клинико-лабораторная динамика

## Лечение

- ГД
- СЗП

	1 сут	4 сут	
Гемоглобин, г/л	71	69	✓ снижение остроты зрения (при осмотре - на глазном дне отек зрительных нервов)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	22	49	✓ Поражение ЦНС (тонико - клонические генерализованные судороги, потеря сознания, в динамике - слабость в нижних конечностях, нижний центральный парепарез)
Креатинин, мкмоль/л	318	359	✓ ОПП (олигурия – анурия, гипергидратация)
АСТ, ЕД/л	201	69	✓ Дыхательная недостаточность, перевод на ИВЛ.
АЛТ, ЕД/л	232	95	✓ Поражение печени
ЛДГ, ЕД/л	1170		

## Дополнительно:

- ✓ КТ: МР-картина острой ишемии в теменно-затылочных областях с двух сторон, в правой височной доле.
- ✓ АНФ, СЗ, С4, АТ к кардиолипину –N
- ✓ ADAMTS 13 61%

**Диагноз: ТМА**



# Клинико-лабораторная динамика

## Лечение

- ГД
- СЗП

Экулизумаб

	1 сут	4 сут	7 сут	14 сут	Через 1 мес
Гемоглобин, г/л	71	69	92	<b>117</b>	<b>134</b>
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	22	49	140	<b>235</b>	<b>200</b>
Креатинин, мкмоль/л	318	359	177	<b>78</b>	<b>90</b>
АСТ, ЕД/л	201	69	39	<b>34</b>	<b>32</b>
АЛТ, ЕД/л	232	95	31	<b>25</b>	<b>19</b>
ЛДГ, ЕД/л	1170			<b>275</b>	<b>187</b>

## Дополнительно:

- ✓ КТ: МР-картина острой ишемии в теменно-затылочных областях с двух сторон, в правой височной доле.
- ✓ АНФ, СЗ, С4, АТ к кардиолипину –N
- ✓ ADAMTS 13 61%

- Восстановилось сознание
- Прекращена ИВЛ
- Диурез 700 -1200 мл
- Регресс неврологической симптоматики
- Прекращение ГД

**Диагноз: аГУС**

## Особенности терапии экулизумабом

- Ожидаемый эффект от терапии – улучшение состояния пациента!
- В отсутствии положительной динамики от терапии/ухудшении состояния - диагноз аГУС???  $\implies$ 

Истинный диагноз?  
HELLP? КАФС? аГУС? Сепсис?....
- При вторичном ГУС для купирования комплемент-опосредованной ТМА может быть достаточно даже короткого курса Экулизумаба

# Продолжительность терапии экулизумабом

Kioa L. Wijnsma et al. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34(11): 2261–2277.

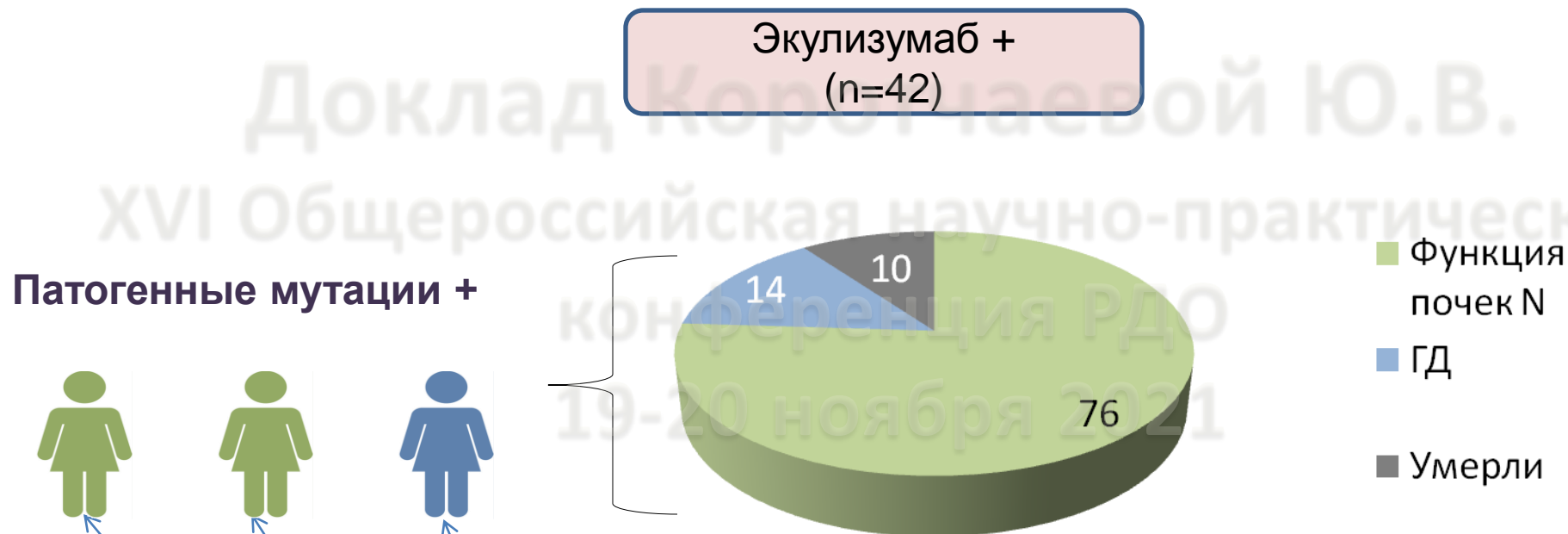
Предложен протокол, в основе которого лежит, что:

- экулизумаб может быть отменен у пациентов с первым эпизодом аГУС через 3 мес после достижения устойчивой гематологической ремиссии и нормализации функции почек.
- У пациентов с аГУС, не восстановивших функцию почек, оставшихся диализзависимыми, без признаков продолжающегося гемолиза, продолжение терапии экулизумабом до трансплантации почки не требуется
- У пациентов с аГУС, нуждающихся в длительной терапии экулизумабом возможна попытка снижения дозы/увеличения интервала между инфузиями
- Решение об отмене/изменении режима/дозы препарата должно рассматриваться индивидуально.
- Очевидно, что лучшая стратегия в настоящее время неизвестна.

# Клинические исследования по отмене экулизумаба у пациентов с аГУС

	Исследование	Всего пациентов	Прекратили лечение экулизумабом	Рецидив (патогенные мутации)	Исход
1	Ardissino et al (2015)	16	16	5(5)/16	После возобновления терапии Экулизумабом – у всех восстановление функции почек
2	Fakhouri et al (2017)	108	38	12(12)/38	100% - ремиссия после возобновления Экулизумаба
3	Meril et al (2017)	17	15	3(3)/15	2- возобновление терапии Экулизумабом с нормализацией функции почек
4	Macia et al (н.в.)	130	61	12 (7)/61	У 3 пациентов прогрессировала ТПН, одному пациенту потребовался диализ, несмотря на возобновление приема экулизумаба
5	Wijnsma et al (2017)	20	17	5(5)/17	100% - ремиссия после возобновления Экулизумаба
6	Sheerin et al	43	14	3(2)/14	100% - ремиссия после возобновления Экулизумаба Int J Nephrol Renovasc Dis 2019; 12: 183–204

# Особенности терапии экулизумабом у пациенток с акушерским аГУС (n=42)



## Экулизумаб отменен у 24 из 42 (57%)

- у 23 сохраняется клинико-лабораторная ремиссия
- у 1 (самостоятельно отказалась от лечения Экулизумабом) – рецидив ТМА, умерла от спонтанного разрыва пищевода

# Сравнительный анализ эффективности препаратов Экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома

Доклад Коротчаевой Ю.В.  
XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
19-20 ноября 2021



50 пациенток с а-аГУС, леченных Экулизумабом

Солирис (n=41)

Элизария (n=9)

18 пациенток с 2019 г переведены на лечение Элизарией

n=27

**Цель исследования:** ретроспективный анализ сравнительной эффективности комPLEMENT-блокирующей терапии акушерского аГУС препаратами Солирис и Элизария

## Клинико-лабораторная характеристика пациенток с аГУС, получавших лечение препаратами Экулизумаба

	норма	<b>Солирис (n=41)</b>	<b>Элизария (n=9)</b>	<b>p</b>
Гемоглобин, г/л	120-150	60,5 [52.5;68.5]	80,5 [67.0;87.0]	0,008
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup>	150-350	42.5 [23.5;56.5]	48.5 [28.0;74.0]	<b>0,570</b>
Креатинин, мкмоль/л	53 -92	528.0 [342.0;640.5]	458.0 [350.0;682.5]	<b>0,782</b>
ЛДГ, ЕД/л	0-280	2251.0 [1340.5;4499.5]	3405.0 [3007.0;4660.0]	<b>0,091</b>
АСТ, ЕД/л	0-40	185.0 [54.0;356.0]	178.0 [127.0;289.0]	<b>0,640</b>
АЛТ, ЕД/л	0-40	136.0 [28.0;232.0]	75.0 [40.0;155.0]	<b>0,691</b>
Билирубин, ммоль/л	5,0-21,0	19,4 [12.0;57.0]	20,0 [7,8;23.0]	<b>0,310</b>
<b>Среднее число пораженных органов</b>		<b>3,48±1,31</b>	<b>4,00±1,00</b>	<b>0,229</b>

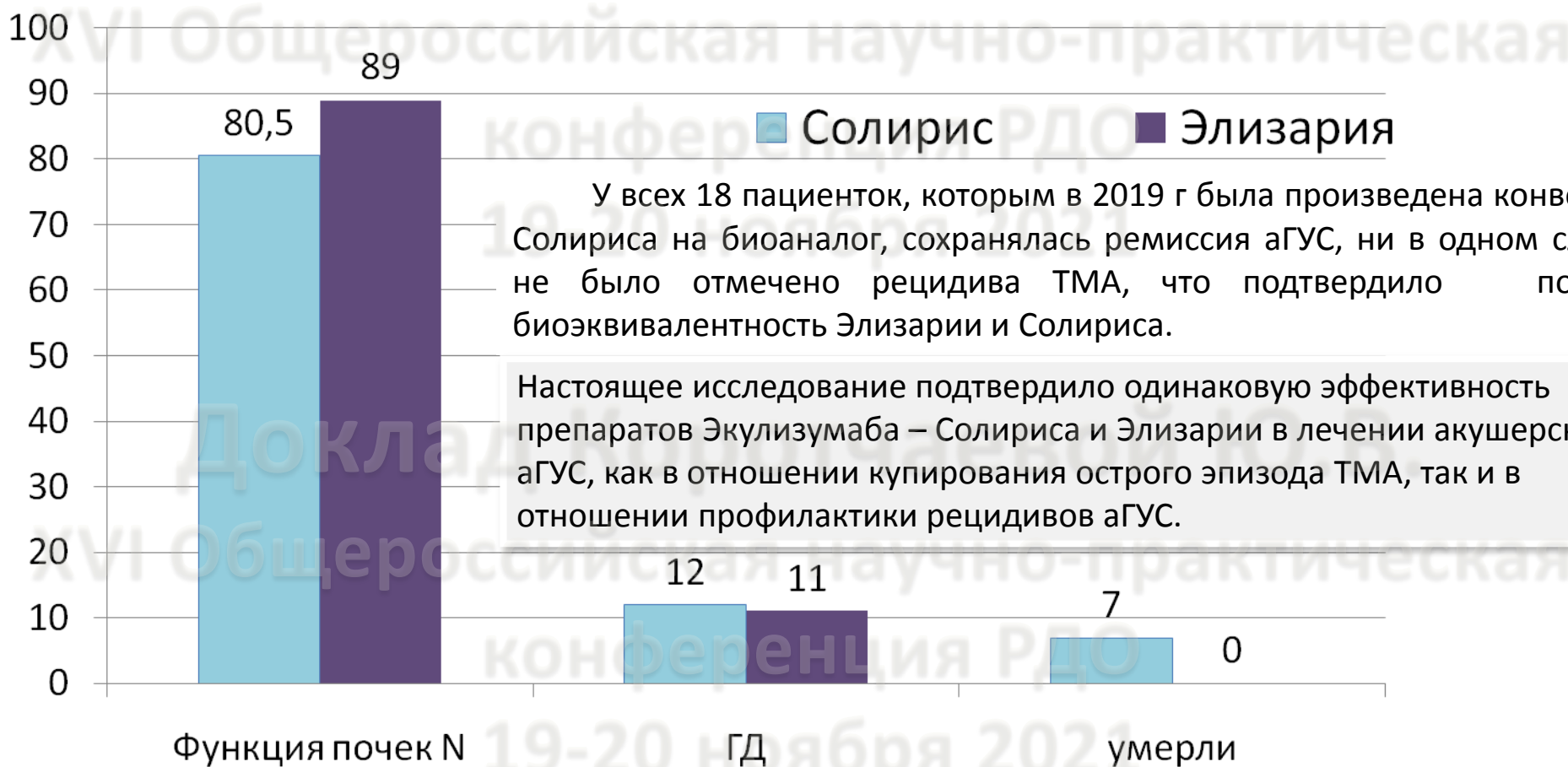
## Клинико-лабораторная характеристика пациенток с аГУС, получавших лечение препаратами Экулизумаба

	норма	Солирис (n=41)	Элизария (n=9)	p
Гемоглобин, г/л	120-150	60,5 [52.5;68.5]	80,5 [67.0;87.0]	0,008
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup>	150-350	42.5 [23.5;56.5]	48.5 [28.0;74.0]	<b>0,570</b>
Креатинин, мкмоль/л	53 -92	528.0 [342.0;640.5]	458.0 [350.0;682.5]	<b>0,782</b>
ЛДГ, ЕД/л	0-280	2251.0 [1340.5;4499.5]	3405.0 [3007.0;4660.0]	<b>0,091</b>
АСТ, ЕД/л	0-40	185.0 [54.0;356.0]	178.0 [127.0;289.0]	<b>0,640</b>
АЛТ, ЕД/л	0-40	136.0 [28.0;232.0]	75.0 [40.0;155.0]	<b>0,691</b>
Билирубин, ммоль/л	5,0-21,0	19,4 [12.0;57.0]	20,0 [7,8;23.0]	<b>0,310</b>
<b>Среднее число пораженных органов</b>		<b>3,48±1,31</b>	<b>4,00±1,00</b>	<b>0,229</b>



# Почечный исход и летальность у пациенток с а-аГУС, леченных Солирисом (n=41) и Элизарией (n=9)

Доклад Коротчаевой Ю.В.



## Заключение

- При диагностированном аГУС своевременное начало комPLEMENT-блокирующей терапии позволяет не только сохранить жизнь, но и достичь гематологической ремиссии заболевания, положительной динамики со стороны других пораженных органов, существенно улучшить функцию почек и даже добиться полного выздоровления.
- При вторичном ГУС для купирования комPLEMENT-опосредованной ТМА может быть достаточно даже короткого курса Экулизумаба
- Сравнение препаратов Экулизумаба – Солириса и Элизарии в лечении акушерского аГУС продемонстрировало их одинаковую эффективность как в отношении купирования острого эпизода ТМА, так и в отношении профилактики рецидивов аГУС. Исследование, выполненное на акушерском контингенте, дает основание экстраполировать успешные результаты лечения Элизарией на популяцию взрослых пациентов с аГУС в целом.

**Спасибо за внимание !**