НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ»
г. Улан-Уде, 19.10.19г.

Комплемент-блокирующая терапия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: опыт применения биоаналога

Х.М.Эмирова
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
ГБУЗ ДГКБ св.Владимира ДЗМ

Элизария® - первый биоаналог экулизумаба

- Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (IgG2/4k)
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных ПНГ
- Предотвращает хроническая неконтролируемую активацию комплемента у пациентов с аГУС
- Улучшает качество жизни пациентов

1. Государственный реестр лекарственных средств, март 2019г., http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=49f14b97-b75a-4fee-ab2b-c13318855f2f&t.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария. Регистрационный номер ЛП-005395-110319.
3. Отчет о клиническом исследовании III фазы № ECU-PNH-III: Многоцентровое, открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Экулизумаб в сравнении с препаратом Солирис®, проводимое в параллельных группах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, 2018.

Элизария® - первый биоаналог экулизумаба

- При аГУС у детей первое применение ***Элизарии®*** датировано 30.04.19г.
- По данным ЦГХК и ГД ДГКБ св. Владимира к 21.09.19г. терапия биоаналогом экулизумаба проводится 13 пациентам детского возраста с аГУС

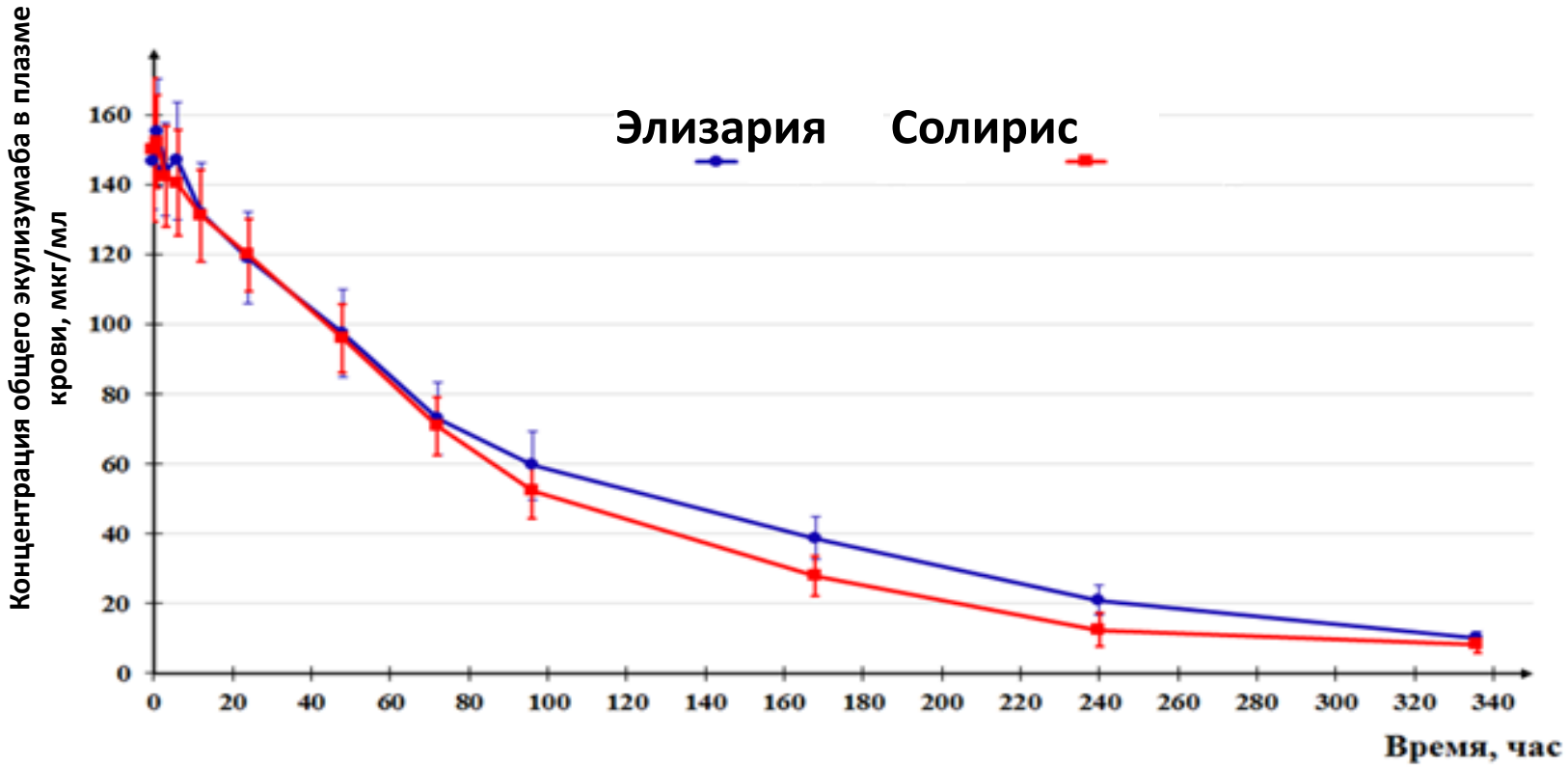
1. Государственный реестр лекарственных средств, март 2019г., http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=49f14b97-b75a-4fee-ab2b-c13318855f2f&t.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария. Регистрационный номер ЛП-005395-110319.
3. Отчет о клиническом исследовании III фазы № ECU-PNH-III: Многоцентровое, открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Экулизумаб в сравнении с препаратом Солирис®, проводимое в параллельных группах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, 2018.

Подтверждение биоаналогичности препарата Элизария®

Биоаналогичность препаратов Элизария® и Солирис® была подтверждена на основании данных:

- Фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность)
- Сравнительная клиническая эффективность: сопоставимость по основному параметру эффективности, сопоставимость по всем дополнительным параметрам оценки эффективности.
- Сопоставимость по профилю безопасности
- Сопоставимость по профилю иммуногенности
- Положительные результаты переключения пациентов

Сравнительная оценка фармакокинетических свойств препарата Элизария® (клиническое исследование I фазы)



AUC_{0-t} -106,45%
Cmax -97,63%
Cmax/AUC0-t -91,71%

Подтверждена биоэквивалентность препарата Элизарии® и оригинального препарата

1. Отчет о клиническом исследовании I фазы № ECU-PNH-I: Открытое рандомизированное сравнительное исследование безопасности и фармакокинетики препарата Экулизумаб и препарата Солирис® у здоровых добровольцев при однократном введении, 2017.

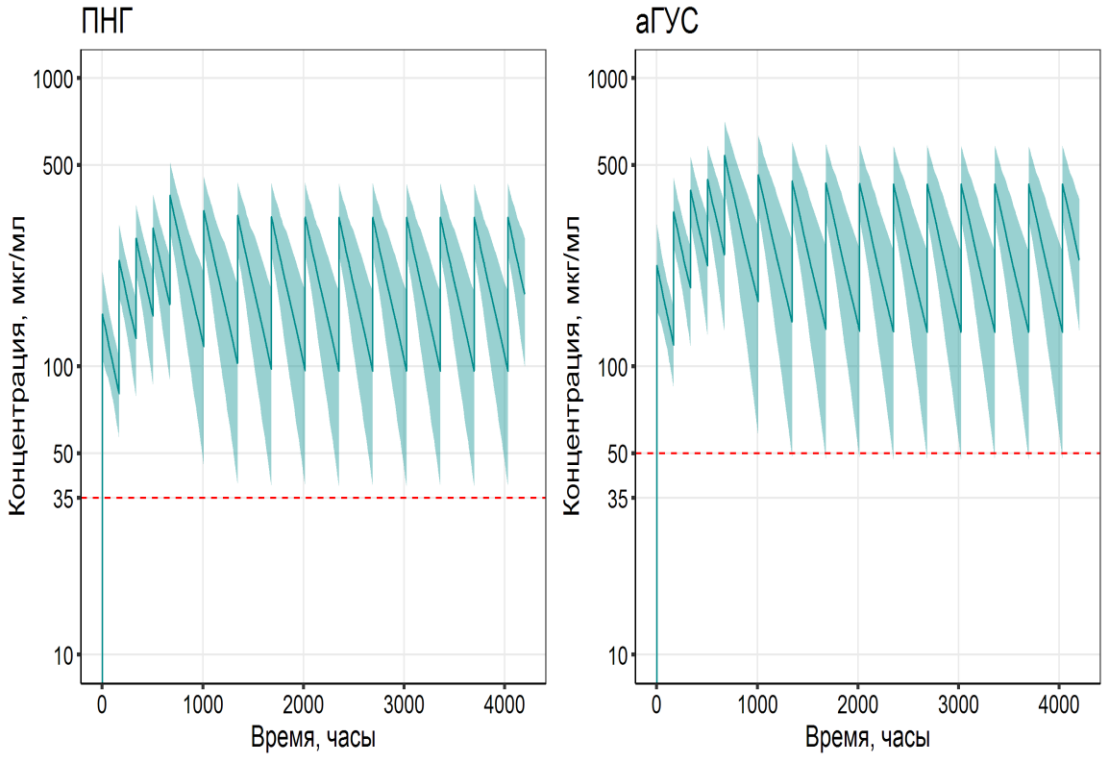
Экстраполяция данных результатов исследования препарата Элизария® на другие популяции

Проведена экстраполяция полученных данных на основании прогнозного моделирования ФК на основе целевого Cmin для контроля заболевания на

- детскую популяцию с ПНГ
- популяцию пациентов с аГУС

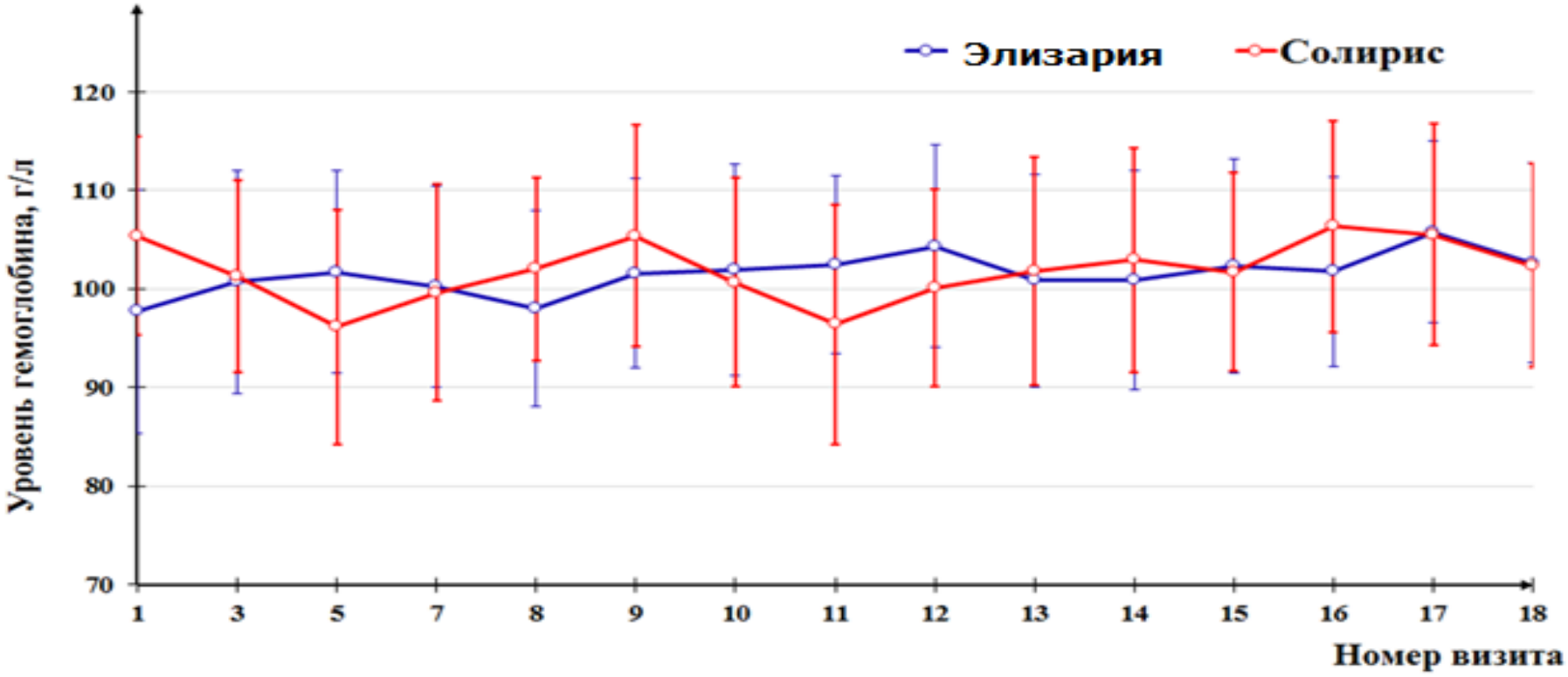
Показана достаточная концентрация препарата в крови для ингибирования активации терминального звена системы комплемента при минимальное необходимой:

- ПНГ: Cmin 35 mcg/ml
- аГУС: Cmin 50 mcg/ml



Динамика уровня гемоглобина в ходе исследования

- На фоне лечения препаратом Элизария® средние значения уровня гемоглобина не имеют значимых отличий от группы сравнения и сопровождаются повышением уровня гемоглобина в период поддерживающей терапии

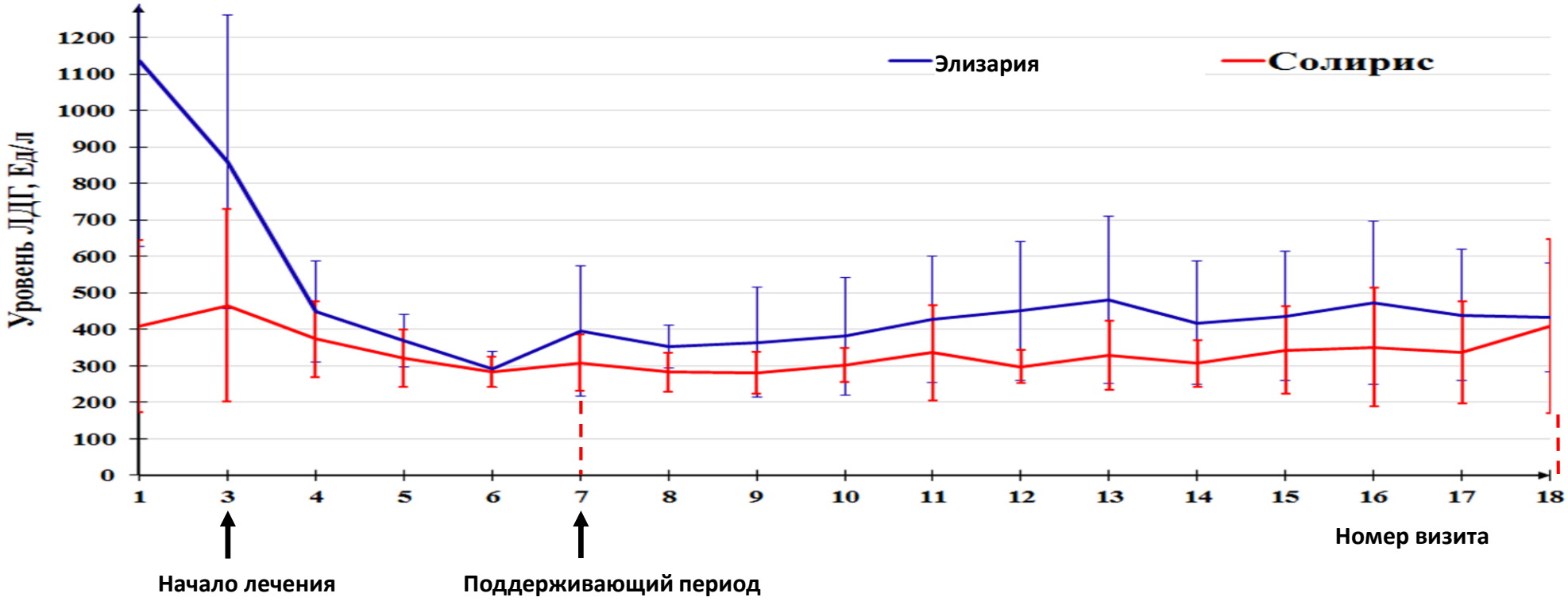


P=0,658

Уровень гемоглобина, PP

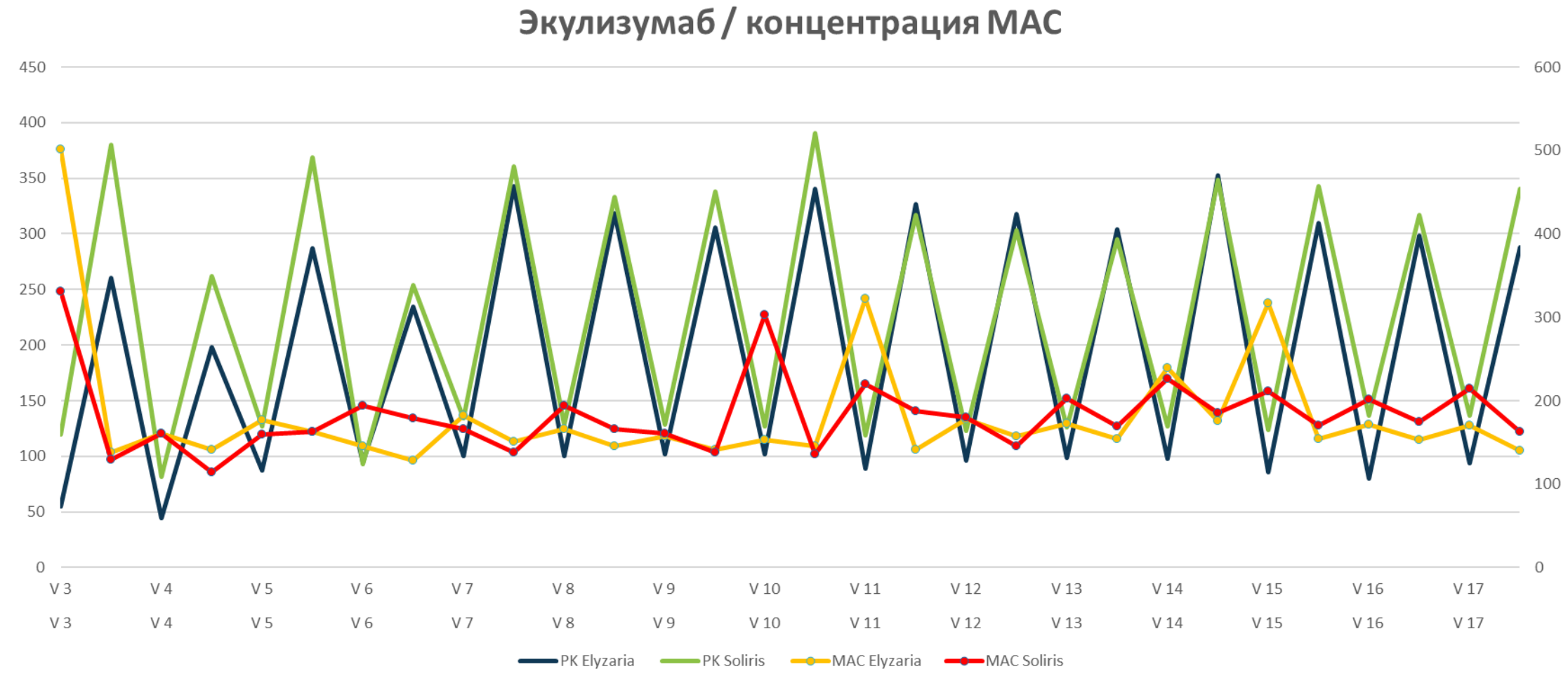
Динамика уровня ЛДГ пациентов за время исследования

- На фоне лечения препаратом Элизария® отмечается снижение активности ЛДГ в сравнении с исходными данными на скрининге
- Активность ЛДГ на фоне лечения препаратом Элизария® не отличается от группы сравнения и сохраняется на стабильном уровне



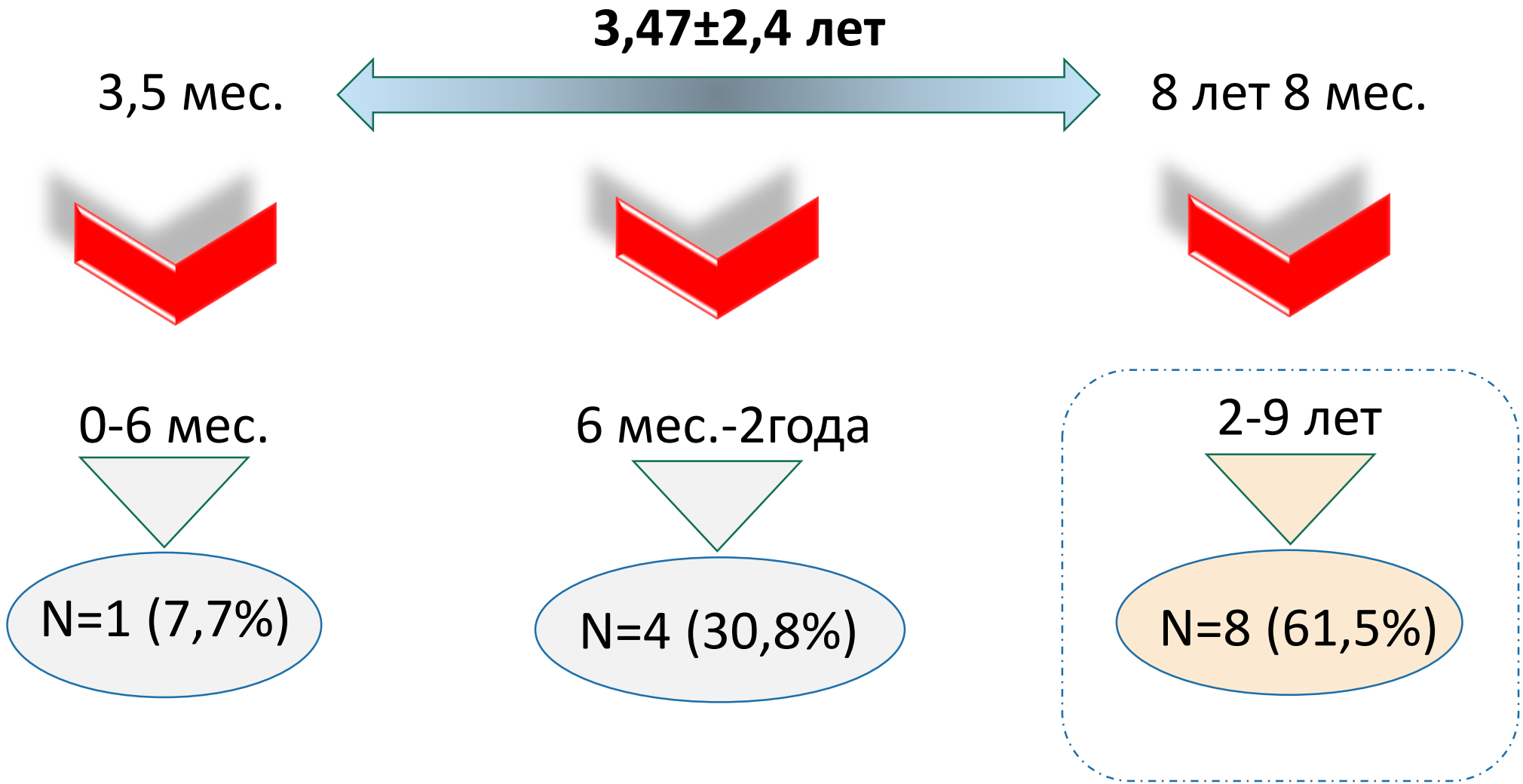
p=0,351

Динамика уровня мембраноатакующего комплекса (МАС) на фоне введений обеих препаратов

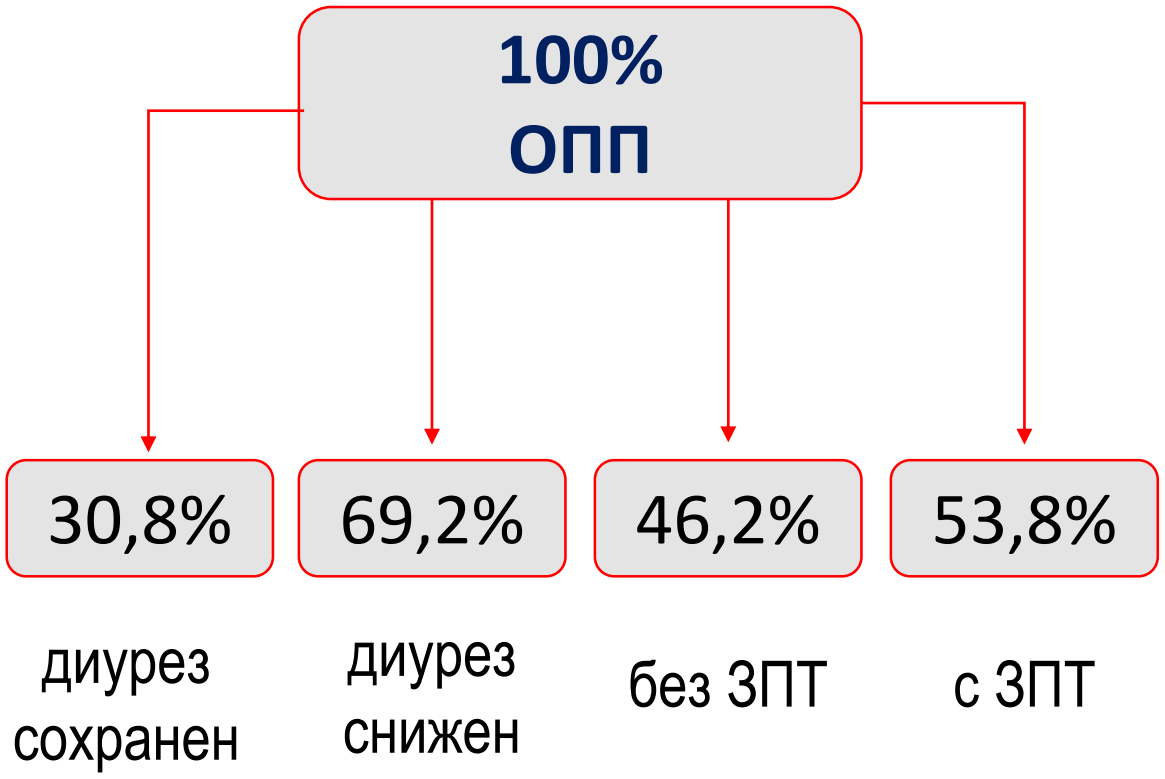


ECU-PNH-III

Возраст пациентов с аГУС (n=13)



Органная дисфункция при аГУС (n=13)



69,2% поражение ЦНС

53,8% поражение ССС

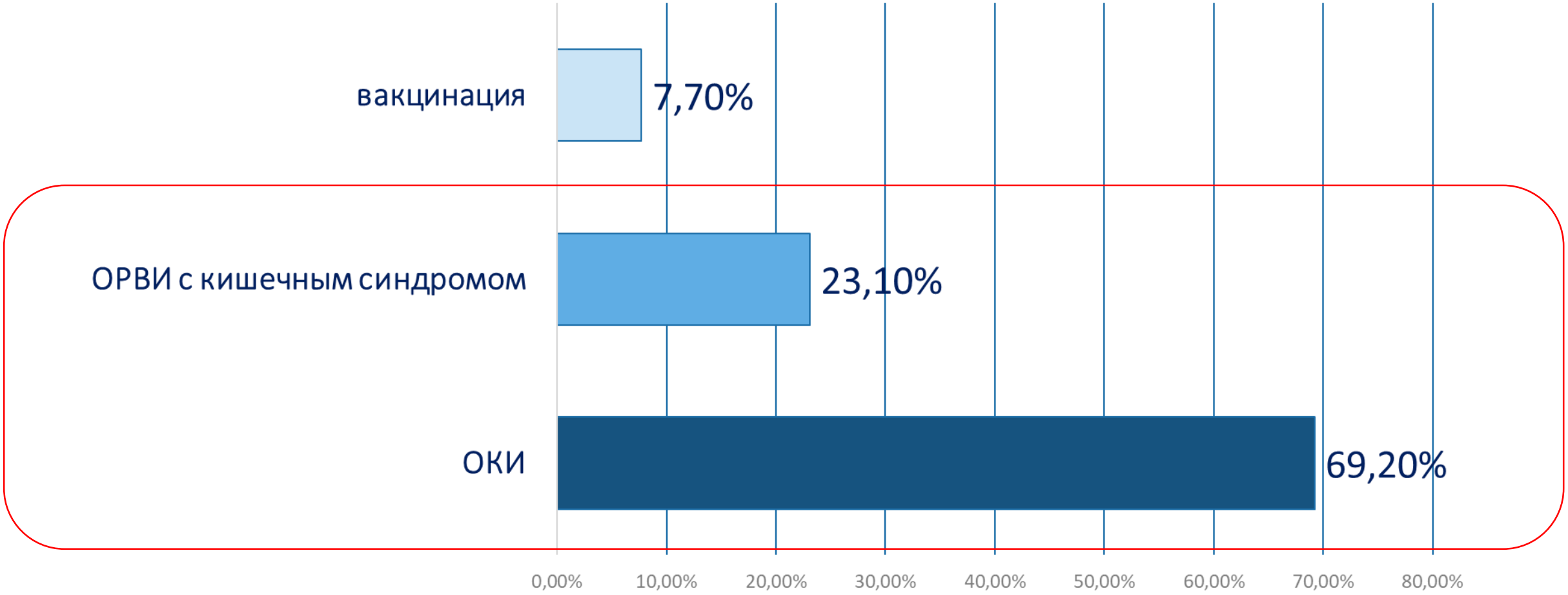
30,8% поражение ЖКТ

7,7% поражение кожи

Сроки установления диагноза аГУС

Диагностика аГУС	Число пациентов (n=13; %)	
▶ 24 – 48 часов	-	
▶ на 3 – 7 сутки	5 (38,5%)	46,2%
▶ на 2 неделе	1 (7,7%)	
▶ на 3 – 4 неделе	4 (30,8%)	
▶ через 1 – 1,5 мес.	3 (23,1%)	

Триггеры аГУС (n=13)



Течение аГУС в зависимости от времени старта таргетной терапии (n=13)

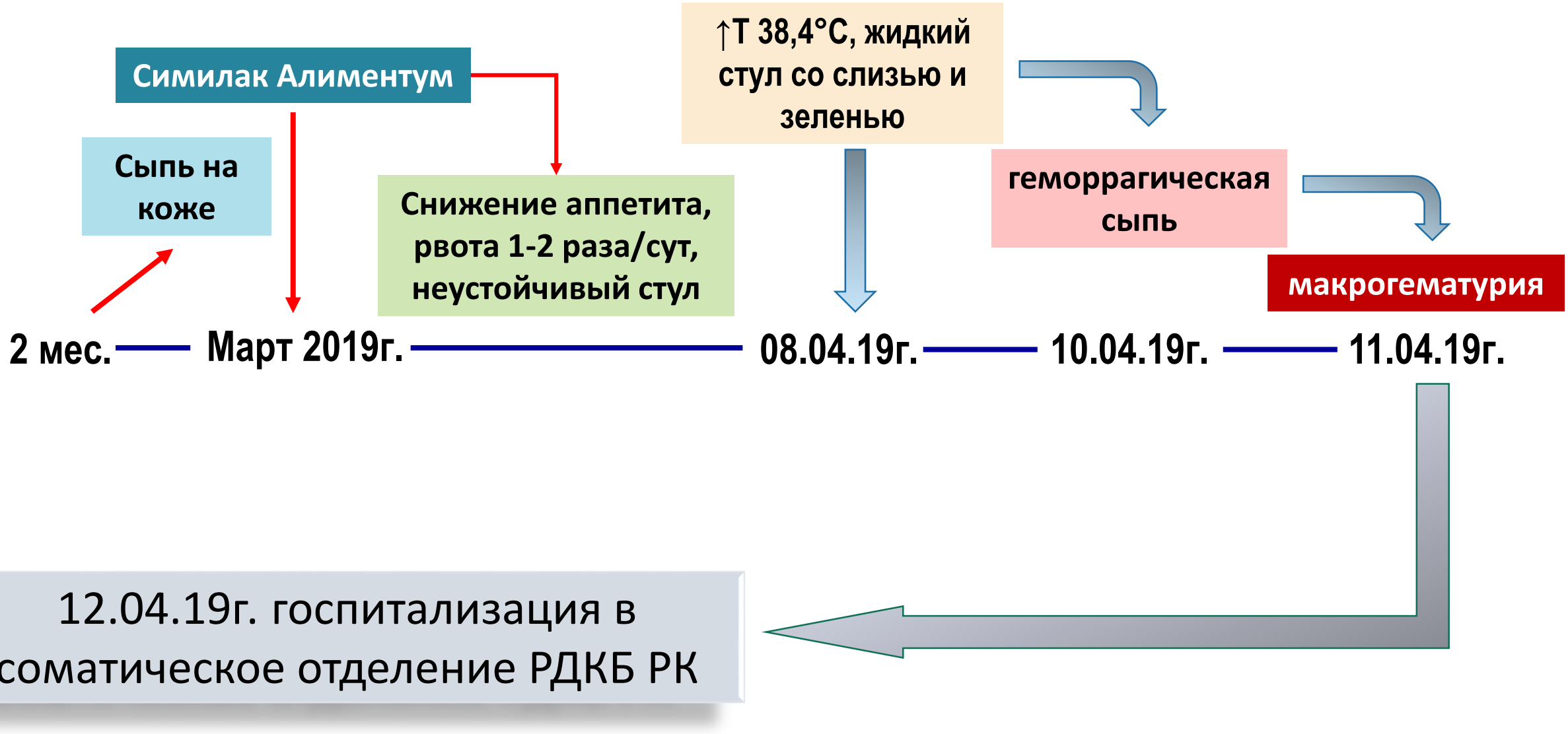
Показатели	Ранний старт Э. (n=6)	Поздний старт Э. (n=7)
Плазмотерапия	5 (83,3%)	7 (100%)
▶ плазмозависимость	-	4/7 (57,1%)
▶ плазморезистентность	5/5 (100%)	3/7 (42,9%)
Потребность в ЗПТ		
▶ ЗПТ в дебюте аГУС	4/6 (66,7%)	3/7 (42,9%)
▶ ЗПТ прекращена	4/4 (100%)	1/3 (33,3%)
▶ ЗПТ продолжается	-	1/7 (14,3%)
Артериальная гипертензия	2/6 (33,3%)	5/7 (71,4%)
▶ Поражение ССС	2/6 (33,3%)	5/7 (71,4%)
▶ Поражение ЦНС	6/6 (100%)	4/7 (57,1%)
▶ Поражение ЖКТ	3/6 (50,0%)	1/7 (14,3%)
▶ Поражение кожи	-	1/7 (14,3%)
Летальный исход	-	1/7 (14,3%)

Анамнез жизни пациента М. (29.12.18г.р.)

- Ребенок от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания
- 1 роды на 38 неделе
- Масса при рождении 3330 г, длина 52 см.
- Оценка по шкале Апгар 9/10 баллов
- Вакцинация: БЦЖ в роддоме.
- Естественное вскармливание: с рождения до 3 мес.
- Изменение пищевого поведения
- В 1 мес. по данным инструментального обследования (УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭхоКГ, НСГ) патологии не выявлено!!!

Наследственный анамнез: двоюродная сестра пациента умерла в возрасте 1 года на фоне ТМА/сепсиса (???). Комплемент-ингибирующая терапия (экулизумаб) оказалась безуспешной

Клинический случай: пациент М. (29.12.18г.р.)



Пациент М. (29.12.18г.р.)

- При осмотре: в сознании, вялый, признаки эксикоза, срыгивания, рвота
- Кожа бледная с геморрагической сыпью (петехии) на конечностях, туловище
- Олигурия, макрогематурия

ГЕМАТОЛОГ → **Синдром Вискотта-Олдрича (?)**

НЕФРОЛОГ → **ГУС (аГУС?)**

Показатели	**12.04.19**
Hb, г/л	75
лейкоциты, 10^9/л	24,5
✓ п/я нейтрофилы,%	17
✓ с/я нейтрофилы,%	42
✓ лимфоциты, %	42
✓ моноциты, %	1
Тр, 10^9/л	57
Ur, ммоль/л	26
Cr, мкмоль/л	215,3
АЛТ, Ед/л	83
АСТ, Ед/л	165
белок в моче, г/л	18,8

Пациент М. (29.12.18г.р.)

- Коррекция анемии (эр. масса №1 100 мл)
- Плазмотерапия (СЗП №2 100 мл)
- Антибактериальная (цефурус), диуретическая (фуросемид), гемостатическая (этамзилат) терапия

Показатели	12.04.19	13.04.19
Hb, г/л	75	→ **58**
лейкоциты, 10^9/л	24,5	→ **14**
✓ п/я нейтрофилы,%	17	
✓ с/я нейтрофилы,%	42	
✓ лимфоциты, %	42	
✓ моноциты, %	1	
тромбоциты, 10^9/л	57	→ **54**
мочевина, ммоль/л	26	
креатинин, мкмоль/л	215,3	
АЛТ, Ед/л	83	
АСТ, Ед/л	165	
белок в моче, г/л	18,8	

13.04.19г. перевод в ЦГХК и ГД ДГКБ св.Владимира, г. Москва

При поступлении в ЦГХК и ГД ДГКБ св.Владимира

- Состояние тяжелое. В сознании, на осмотр реагирует громким эмоциональным криком
- Кожный покров бледный, признаки атопического дерматита, петехиальная сыпь по всей поверхности тела
- Лицо пастозное, выраженные отеки на голенях, стопах
- АД 122/78 мм рт. ст.
- Макрогематурия

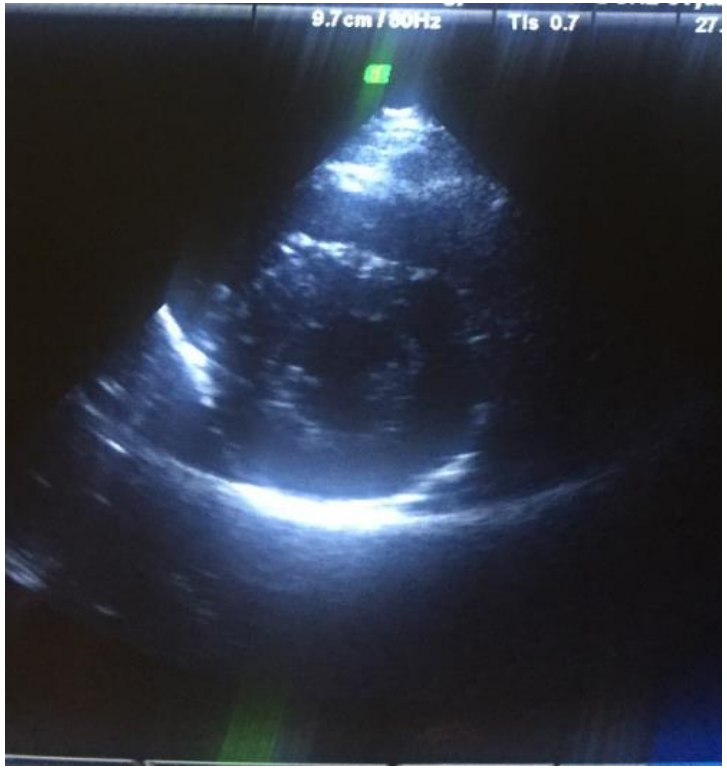
В левой подвздошной области пальпируется образование 7х4 см.

Показатели	13.04.19	норма
Hb, г/л	126	90-140
Шизоциты,%	11	0,05
тромбоциты, 10^9/л	111	217-553
ЛДГ, Ед/л	2896	81-234
мочевина, ммоль/л	30,5	22,14
креатинин, мкмоль/л	213,8	20-115
общий белок, г/л	48,2	64-82
СЗ, мг/дл	57	90-180
СРБ, мг/л	18,3	0-5
Д-димер, нг/мл	10600	0-250
Белок в моче, г/л	21,6	-

Данные инструментального обследования

Билиарный сладж

Левосформированная подвздошно-дистопированная галетообразная почка 65х46 мм. Vmax на МПА 0,3 м/с, РИ 1,0.



Отек миокарда

Q Дифференциальная диагностика: синдром Вискотта-Олдрича

редкое Х-сцепленное рецессивное заболевание, характеризующееся наличием экземы, тромбоцитопении (с уменьшением количества и размеров тромбоцитов), иммунодефицита, и кровавого поноса (обусловленного тромбоцитопенией)

Геморрагическая сыпь/ атопический дерматит

Иммунный статус: отклонений не выявлено

Тромбоциты 57x10^9/л

V средний тромбоцитов 13,2 (7,4-12,0)

Анемия, шизоцитоз, азотемия, протеинурия, поражение сердца

Данных за синдром Вискотта-Олдрича нет

Q Дифференциальная диагностика ТМА: STEC-ГУС

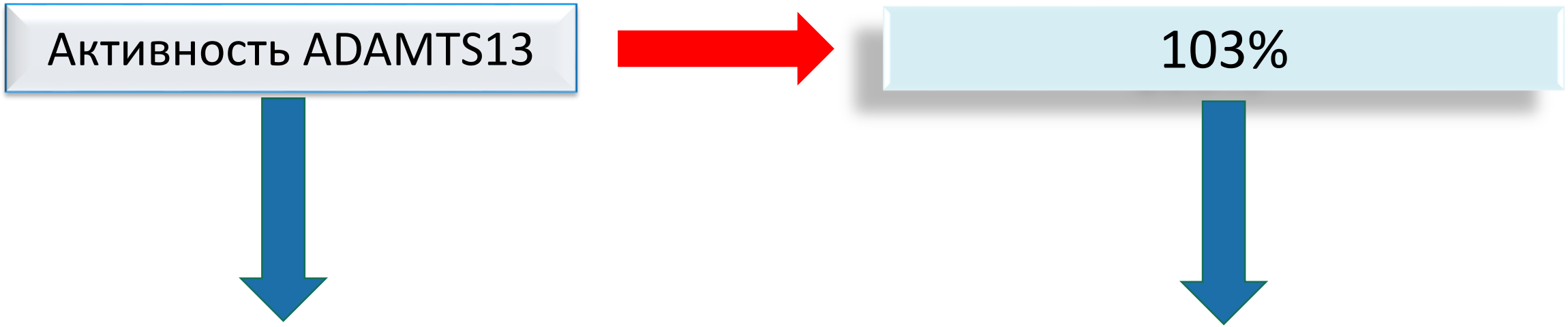
ПЦР: ДНК EHEC, EIEC, EAgEC, EPEC, ETEC

→ результат отрицательный

↓ ↓

Диагноз STEC-ГУС исключен

Q Дифференциальная диагностика ТМА: ТТП



Диагноз ТТП исключен

Q Дифференциальная диагностика ТМА: дефект CblC-ГУС

Показатель	Результат	Референсные значения
Фолиевая кислота, нг/мл	10,84	3,56-20,0
Витамин В12, пг/мл	339	180-914
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,52	5-12

Тандемная масс-спектрометрия	результат отр.

данных за CblC-ГУС нет!

Q Дифференциальная диагностика ТМА

- Миелограмма: костномозговой пунктат без изменений

- Вирусные инфекции:
  - ✓ IgG к ВПГ 1,2 типов - 9,72 МЕ/мл (0-1,1)
  - ✓ IgM к ЦМВ 0,442 МЕ/мл (0-1,1)
  - ✓ IgG к ЦМВ 4,48 МЕ/мл (0,-1,1),
  - ✓ IgM к ЭБВ 0,31 МЕ/мл (0-0,9),
  - ✓ IgG к ЭБВ 7,66 МЕ/мл (0-1,1)

ГУС/аГУС???

Клинический случай: пациент М. (29.12.18г.р.)

ЛЕЧЕНИЕ: антибиотики, коррекция анемии, ВВИГ, гипотензивные препараты, ПД

Олигурия, белок в моче 23 г/л

диализпотребная почечная недостаточность

АД 153/80 мм рт ст

~~НЕФРОБИОПСИЯ ???~~

- Лоханки располагаются кпереди, мочеточники укорочены
- Кровоснабжение почки осуществляют множественные сосуды, отходящие от бифуркации аорты и беспорядочно пронизывающие почечную паренхиму

Клинический случай: пациент М. (29.12.18г.р.)

Волнообразная активность ТМА

Нв: 126→73→119→97→78→65→102

Тр: 57→111→156→71→52→179→86

ЛДГ: 2896→2380→2665→1957→2157→1764

Сохраняющаяся потребность в ЗПТ в течение 1 мес.

Экстраренальные проявления ТМА

Диагноз аГУС не вызывает сомнений

Динамика состояния

Hb 77 г/л, шизоциты 8% , Тр 224х10^9/л, Ur 9,8 ммоль/л, Cr 208 мкмоль/л, ЛДГ 457 U/L, С3 66 мг/дл, D-димер 831 нг/мл, протеинурия в моче 18,0 г/л

ЗПТ прекращена
Улучшение аппетита
Изменение эмоционального статуса

07.05.19г.
Элизария®

14.05.19г.
Элизария®

Hb 118 г/л, Тр 300х10^9/л, Ur 9,3 ммоль/л, Cr 79 мкмоль/л, ЛДГ 299 U/L, С3 66 мг/дл, D-димер 359 нг/мл, протеинурия 3,0 г/л, микрогематурия (эритроциты 8-10 в п/зр), диурез 150 мл/сут

Hb 99 г/л, Тр 331х10^9/л, Ur 3,8 ммоль/л, Cr 29,8 мкмоль/л, ЛДГ 333 U/L, С3 60 мг/дл, D-димер 359 нг/мл, протеинурия 3,0 г/л, микрогематурия (эритроциты 6-8 в п/зр), диурез 400 мл/сут

04.06.19г.
Элизария®

07.06.19г.
Выписан из ЦГХК и ГД

- Тромбоцитопения 21 суток
- Азотемия 39 суток
- ЗПТ 33 суток

АД 114/70 мм рт ст

ЛЕЧЕНИЕ ЭКУЛИЗУМАБОМ ПРОДОЛЖАЕТСЯ !!!

Q МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ООО ГЕНОТЕК)

- **Расширенная панель аГУС:** «CD46, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, HF1, HUS, ARMD4, FHR3, HLF4, CFHL3, FHR1, HFL1, CFHL1, MCP, FI, ARMD13, BF, GBG, ARMD14, CFBD, NPHS7, ARMD9, THRM, THPH12, ADAMTS13, C3»

- **Молекулярное кариотипирование: делеции и дупликации, ассоциированные с клиническим диагнозом или симптомами**

Нерешенные вопросы:

- ✓ семейная или спорадическая форма аГУС ???
- ✓ форма аГУС, не связанная с мутацией генов, кодирующих белки комплемента???

Тип нарушения	Координаты	Протяженность	Затронутые гены	Количество копий
Heterozygous deletion	chr1:196743721196801783	58063	CFHR1, CFHR3	1

Результаты контрольного обследования через 2,5 мес. от старта лечения *Элизарией* ®

Показатели	23.07.19	Референсный предел
Hb, г/л	123	115-135
тромбоциты, 10^9/л	340	217-553
ЛДГ, Ед/л	218	81-234
мочевина, ммоль/л	5,84	2,8-7,2
креатинин, мкмоль/л	34,9	18-44
белок мочи, г/л	0,5	0-0,12
относительная плотность мочи	1.025	1.010-1.025
эритроциты в п/зр.	8-10	3-5

Лечение *Элизарией* ® продолжается

Эффекты *Элизарии®* на примере клинического случая

- Сохранена жизнь ребенку
- Купированы гематологические проявления ТМА
- После 2 инфузии ***Элизарии®***: начало восстановления диуреза, прекращение перитонеального диализа
- Восстановление функции почек
- Регресс экстраренальных симптомов
- Улучшилось качество жизни

Сохраняется артериальная гипертензия, гипертрофическая кардиомиопатия

Заключение

- Отсутствуют тесты, подтверждающие аГУС
- Диагноз аГУС не вызывает сомнений при дебюте ТМА:

  - ✓ *без диарейного продрома и пневмококковой инфекции*
  - ✓ *при повторных эпизодах падения гемоглобина и тромбоцитов при манифестации заболевания*
  - ✓ *при повторных эпизодов активности ТМА на фоне светлого промежутка*

- аГУС – диагноз исключения!!!
- Явный клинико-лабораторный эффект ***Экулизумаба*** подтверждает диагноз аГУС