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

Клинические маски аГУС. Ведение пациентов с аГУС в долгосрочном периоде

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

аГУС у детей: актуальность проблемы

- манифестация в раннем возрасте
- тяжелое/катастрофическое течение с быстрым развитием полиорганной недостаточности
- неблагоприятный прогноз при естественном течении
- внепочечные проявления у >30% детей с аГУС, реже всего встречаются при мутациях гена MCP
- открытие новых форм ГУС
- недостаточная информированность врачей / гипердиагностика аГУС
- при начале аГУС в детском возрасте тХПН развивалась реже, чем при начале аГУС во взрослом возрасте
- **Смертность у детей выше, но почечная выживаемость лучше, чем у взрослых**

1. Fakhouri F. et al.: // www.thelancet.com Published online February 24, 2017 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4; 2. Noris M.: GeneReviews® [Internet]. 3. Nester CM et al.: Mol Immunol. 2015;67:31–42; 4. Frémeaux-Bacchi V. et al.: Am J Kidney Dis. 2007;49:323–9. 5. Maga TK. Et al.: Nephrol Dial Transplant. 2011;26:739–41. 6. Moore I. et al.: Blood. 2010;115:379–87.

Заболеваемость аГУС среди детей

- Заболеваемость среди детей <16-17 лет - 0,10-0,11/1 млн. населения:

- ✓ 0-6 мес. – 28%
- ✓ 6 мес.-2 года – 28%
- ✓ **2-15 лет – 44%**

- Заболеваемость среди детей РФ: n=181 *(ДГКБ св.Владимира)*

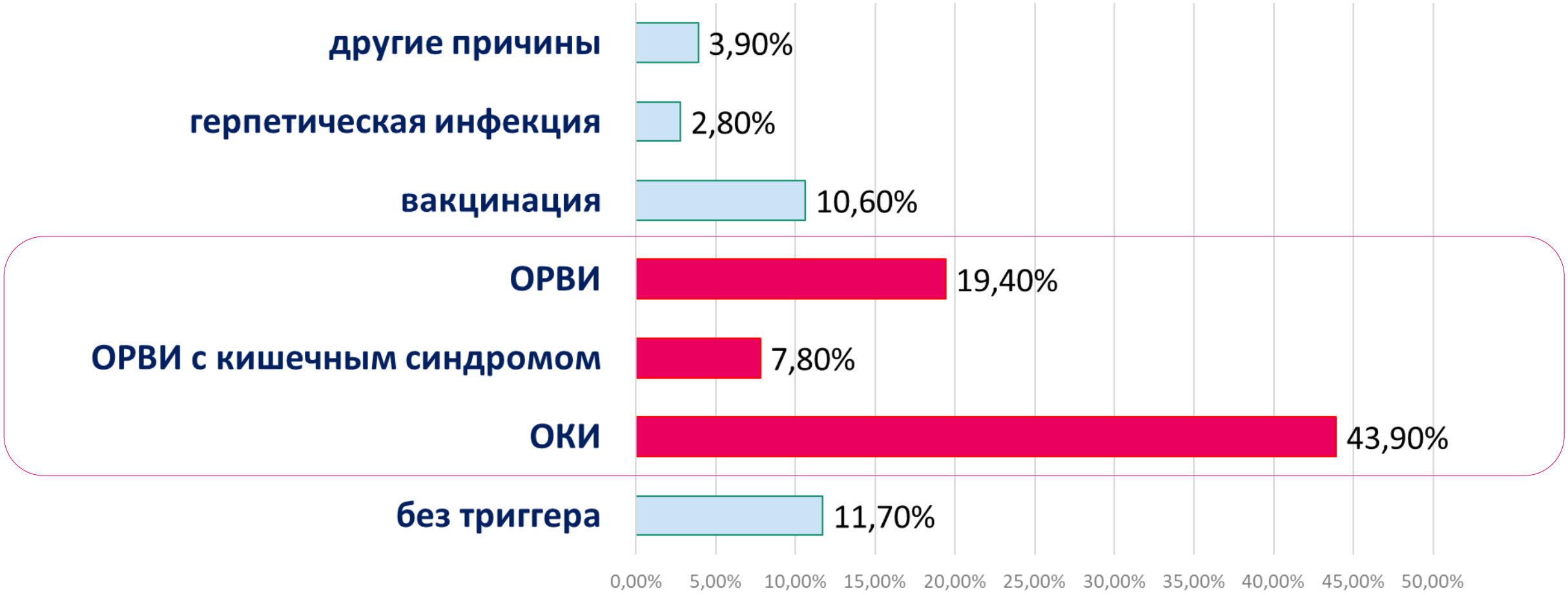
- ✓ 0-6 мес. – 6,1%
- ✓ 6 мес.-2 года – 28,7%
- ✓ **2-15 лет – 63,0%**
- ✓ 15-18 лет – 2,2%

1. Fakhouri F. et al.: // www.thelancet.com Published online February 24, 2017 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4; 2. Noris M.: GeneReviews® [Internet]. 3. Nester CM et al.: Mol Immunol. 2015;67:31–42; 4. Frémeaux-Bacchi V. et al.: Am J Kidney Dis. 2007;49:323–9. 5. Maga TK. Et al.: Nephrol Dial Transplant. 2011;26:739–41. 6. Moore I. et al.: Blood. 2010;115:379–87.

Q «Подозрительный» анамнез (при триаде ГУС у детей)

- возраст <6 мес. / >5 лет
- трудности при вскармливании в раннем возрасте
- у младенца <6 мес. нормальный результат ТМС (отсутствие ММА)
- относительно постепенное начало на фоне гастроэнтероколита **(возможен гемоколит)** со снижением почечной функции в течение нескольких дней
- симптомы сильной усталости
- задержка развития
- когнитивные нарушения
- эпизоды неврологических нарушений (очаговые симптомы, спутанность сознания и др.) и активность ADAMTS-13>10%

Триггеры аГУС (*данные ЦГХК и ГД ДКГБ св. Владимира, n=180)*



Q «Подозрительный» анамнез (при триаде ГУС)

- развитие нефротического синдрома при отсутствии ОПП
- ОПП без снижения диуреза
- ранее имевшие место эпизоды ТМА/ГУС!!!
- признаки/симптомы заболеваний сердца (инфаркт миокарда, кардиомиопатия, боли в груди, одышка)
- история лёгочной недостаточности и одышки
- осложнения со стороны ЖКТ (панкреатит, гепатит, колит и др.)
- ТМА+ОПП+экстраренальные проявления!!! (при условии, что экстраренальные проявления не связаны с объемной перегрузкой)
- появление экстраренальных симптомов при разрешающейся ТМА!!!

Известные формы аГУС

Атипичный гемолитико-уремический синдром

- Комплемент-ГУС (мутация CFH, CFB, CFI, MCP, C3, THBD)
- DEAP-ГУС (антиCFH-антитела)
- DGKE-ГУС (мутация диацилглицеролкиназы-ε)
- Дефект cblC-ГУС (метилмалоновая ацидемия)
- Мутации плазминогена (PLG)
- ГУС без мутации белков комплемента / мутации DGKE / антиCFH-антител

Актуальность термина **«аГУС»** в последнее время ставится под сомнение

Выделение варианта аГУС определяет выбор оптимального эффективного лечения, учитывая разнообразие патогенетических механизмов

Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C. // www.thelancet.com Published online February 24, 2017 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4

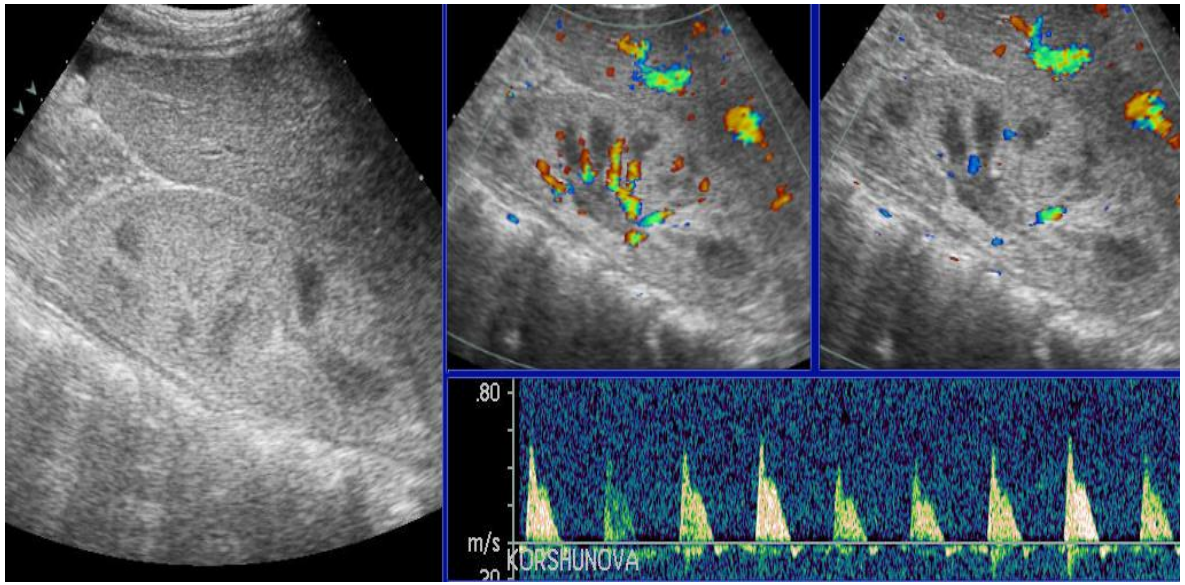
Выделение формы аГУС определяет тактику лечения пациентов с аГУС

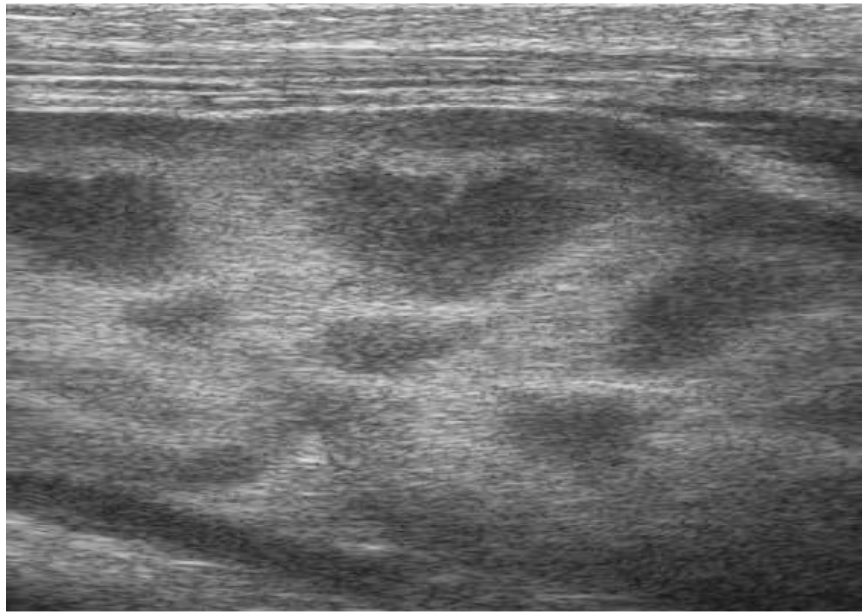
аГУС	Экулизумаб
DEAP-ГУС	ПО+иммуносупрессоры/Экулизумаб
дефект cblC-ГУС	Витамин B12, карнитин, специализированные продукты на основе аминокислот
DGKE-ГУС	Трансфузия СЗП / плазмаобмен (???) / Экулизумаб

Brocklebank V. et al.: Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. CJASN ePress. Published on October 17, 2017 as doi: 10.2215/CJN.00620117.

Поражение почек при манифестации аГУС

(данные ЦГХК и ГД ДГКБ св. Владимира, n=180)

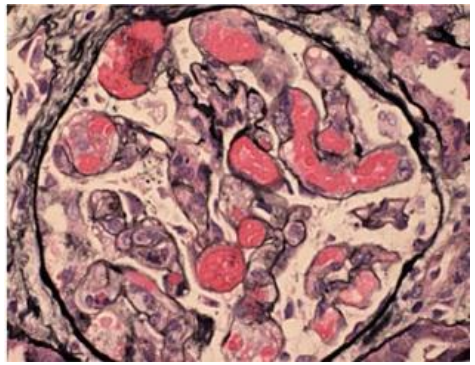




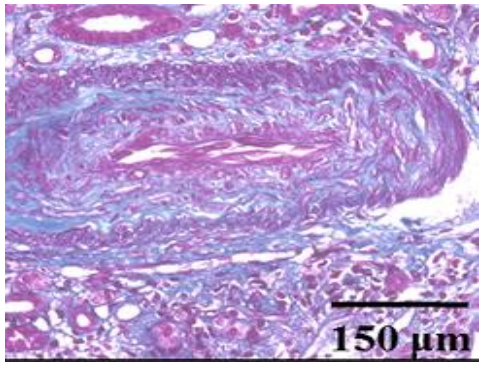
96,7% ОПП

33,3%	66,7%	32,8%	67,2%
диурез сохранен	диурез снижен	без ЗПТ	с ЗПТ

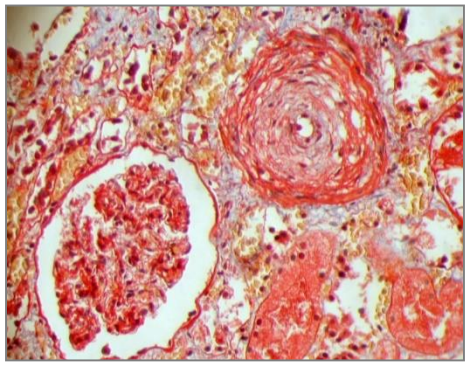
Морфологическая картина аГУС определяет клиническую картину и прогноз



поражение клубочков характерно для первичных форм ТМА, в том числе и для детей, имеет лучший прогноз



поражение сосудов преобладает при вторичных формах ТМА, чаще артериальная гипертензия и быстрое развитие нефросклероза

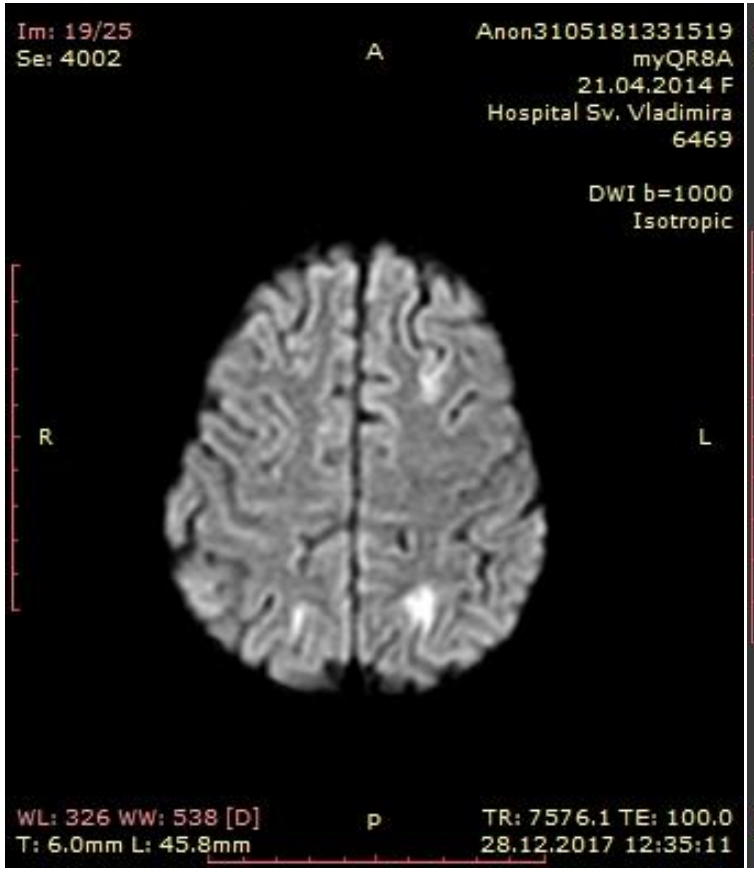


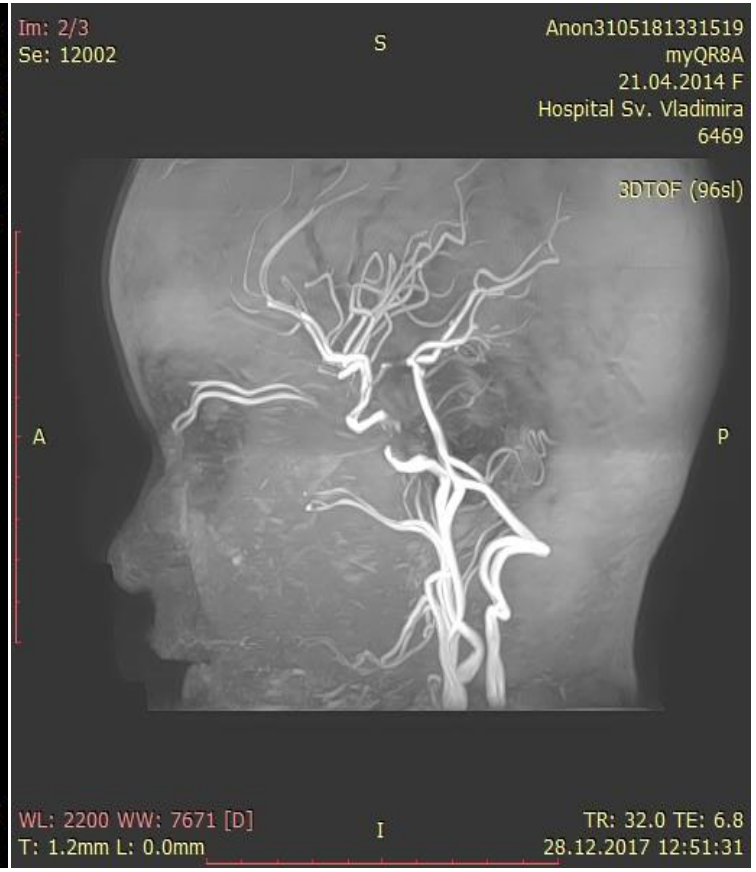
хроническая форма ТМА (лобулярная структура клубочков, склероз, «луковая шелуха») ассоциируется с ХБП

1.Goodship T. et al. Kidney International (2017) 91, 539–551. 2. Brocklebank V. et al. CJASN ePress. Published on October 17, 2017 as doi: 10.2215/CJN.00620117.

Экстраренальные проявления аГУС

Поражение ЦНС при аГУС (*данные ЦГХК и ГД ДКГБ св. Владимира, n=180)*

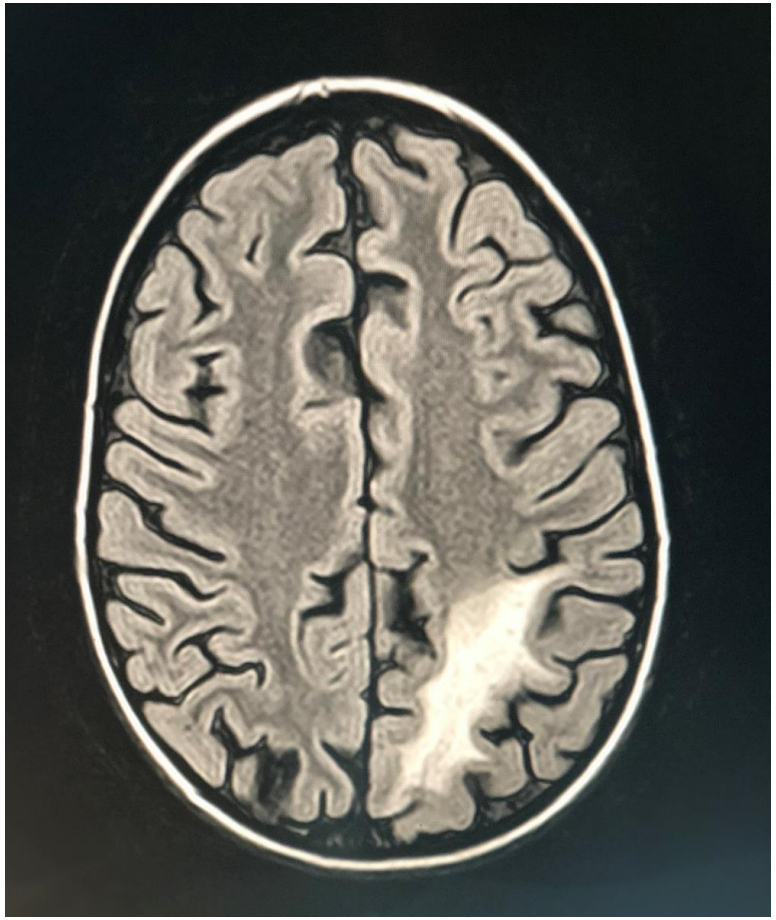




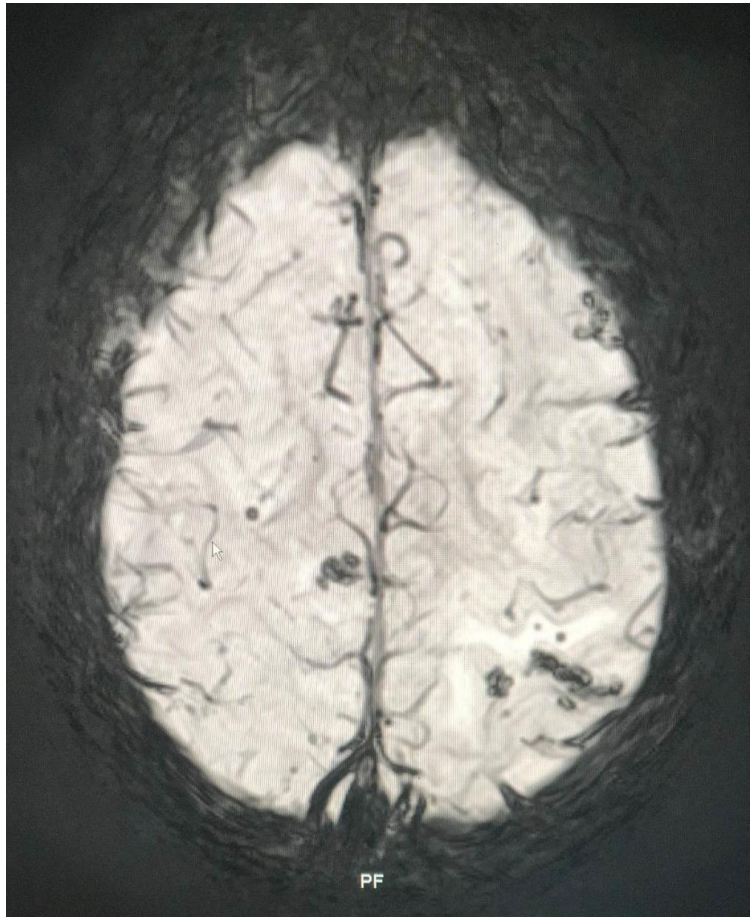
46,7%

головная боль, спутанность сознания, судороги, кома, инсульт, корковая слепота, дизартрия, транзиторная ишемическая атака кровоизлияния в головной мозг, поражение ствола мозга и др.

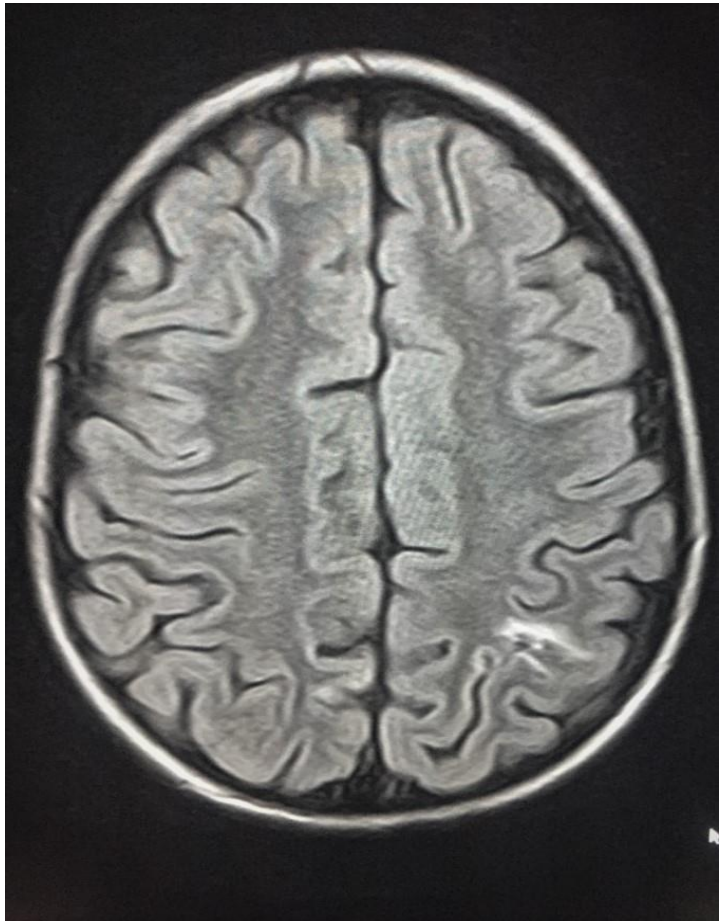
Поражение ЦНС при аГУС



В теменной доле слева субкортикально участки глиозных изменений

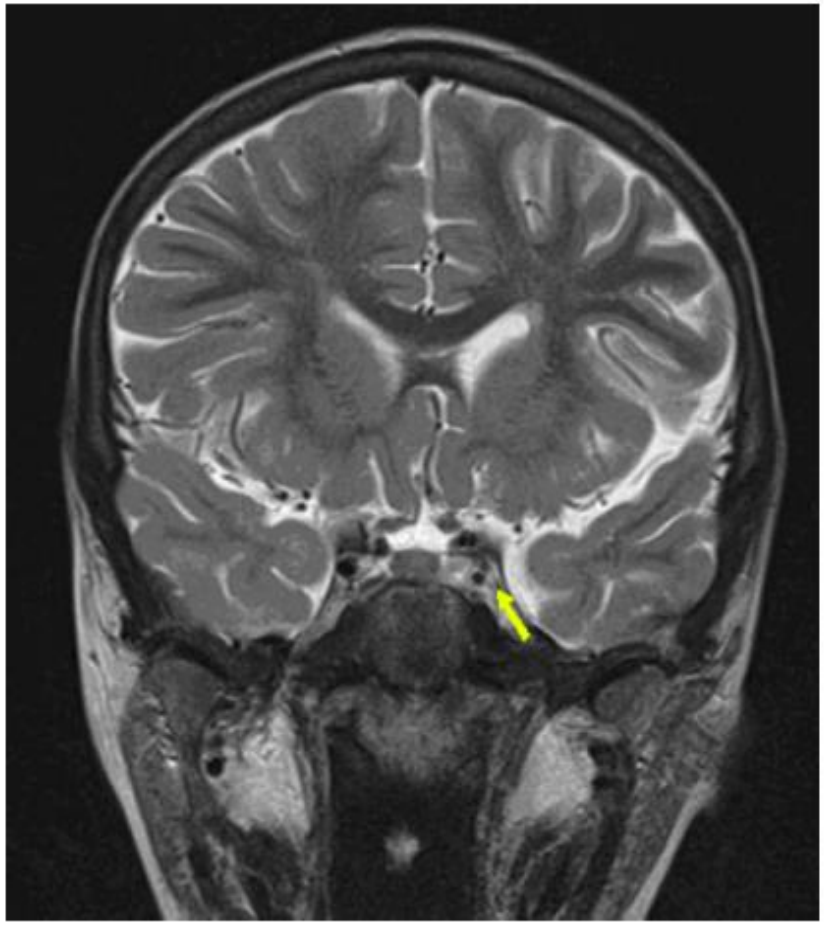


В зонах «глиоза» сеть расширенных извитых сосудов и единичные точечные кровоизлияния

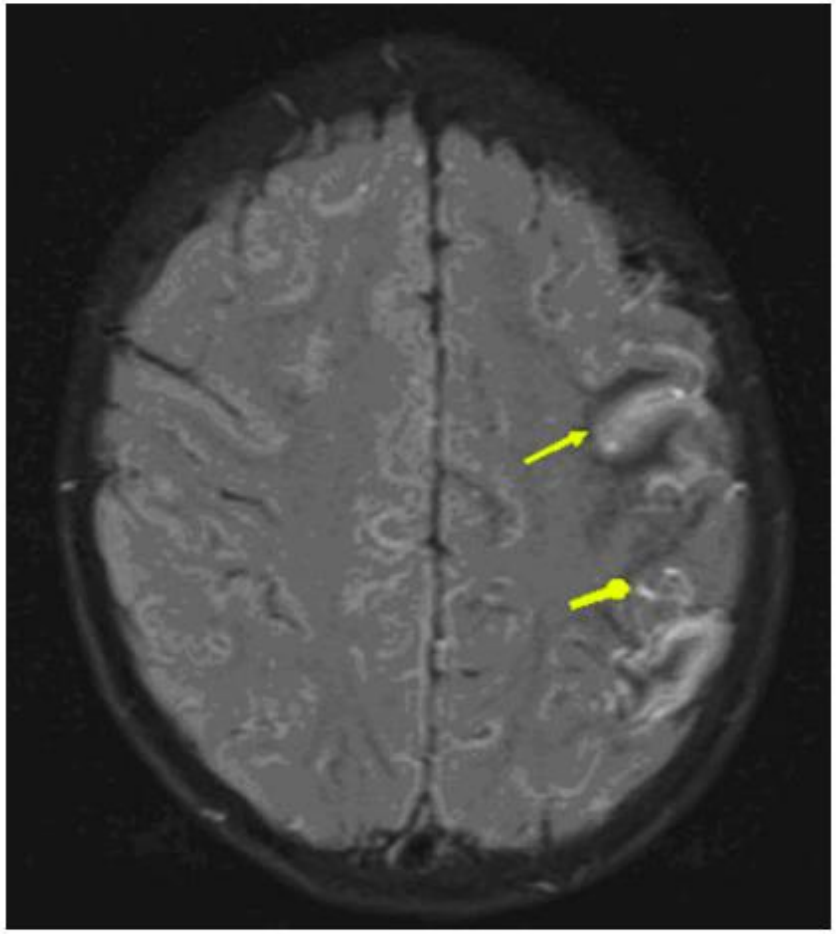


«+» динамика через 2 нед. (проявление вазогенного отека)

Случай стеноза мозговых артерий (синдром Моямоя)



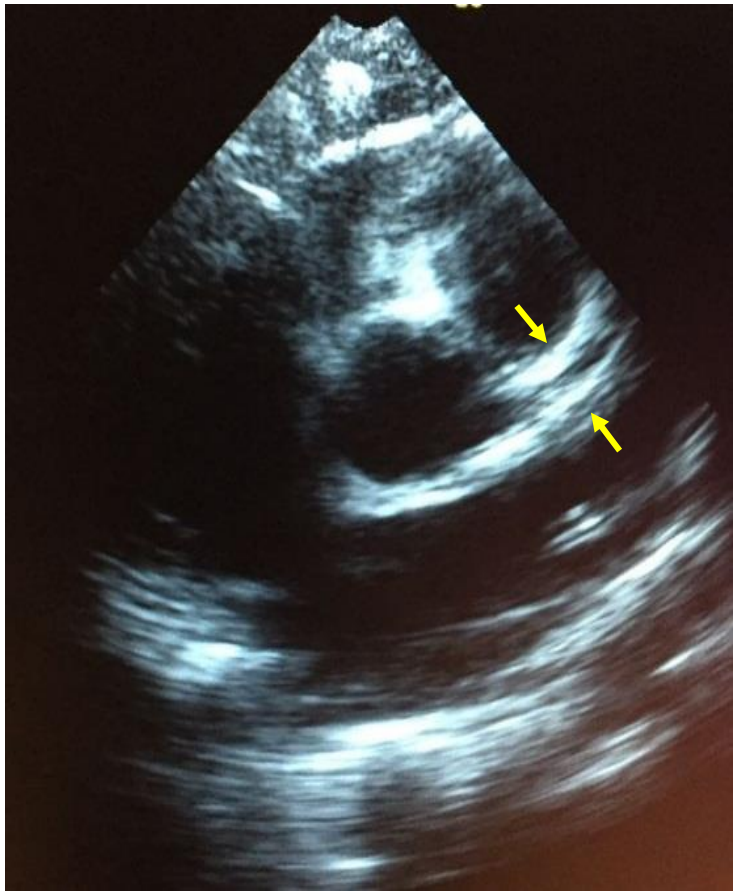
Разница в диаметре правой и левой внутренних сонных артерий: сужение левой ВСА показано стрелкой



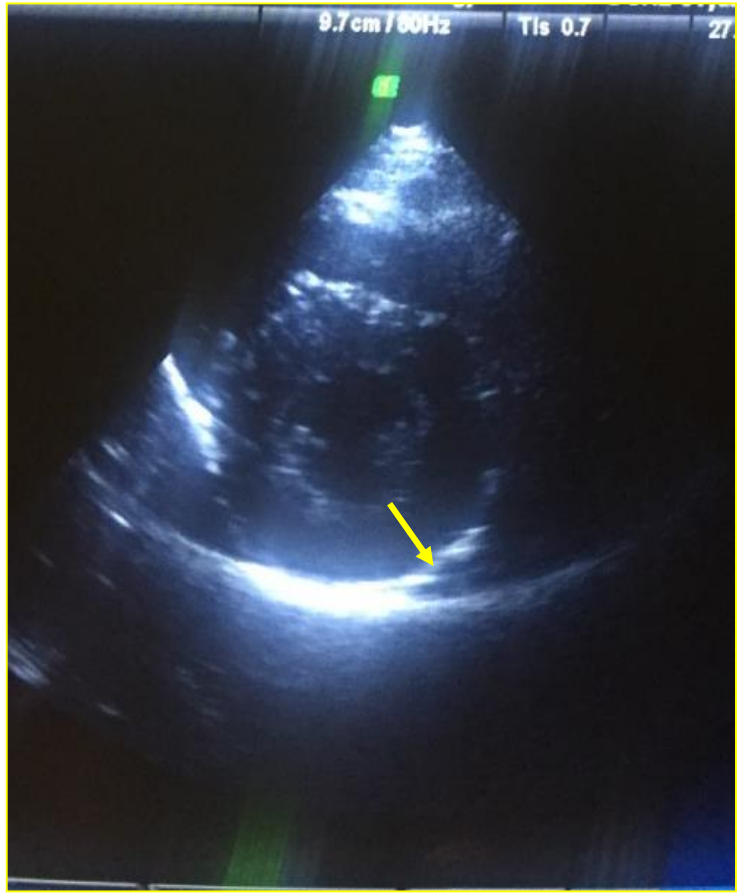
Участок ишемии коры головного мозга в бассейне левой срединной мозговой артерии (стрелка) и симптом «плюща» (круглая стрелка)

Ažukaitis K1, Loirat C, Malina M, Adomaitienė I, Jankauskienė A., Macrovascular involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome, Pediatr Nephrol. 2014 Jul;29(7):1273-7.

Поражение ССС при аГУС (*данные ЦГХК и ГД ДКГБ св. Владимира, n=180)*



утолщение стенок коронарных сосудов

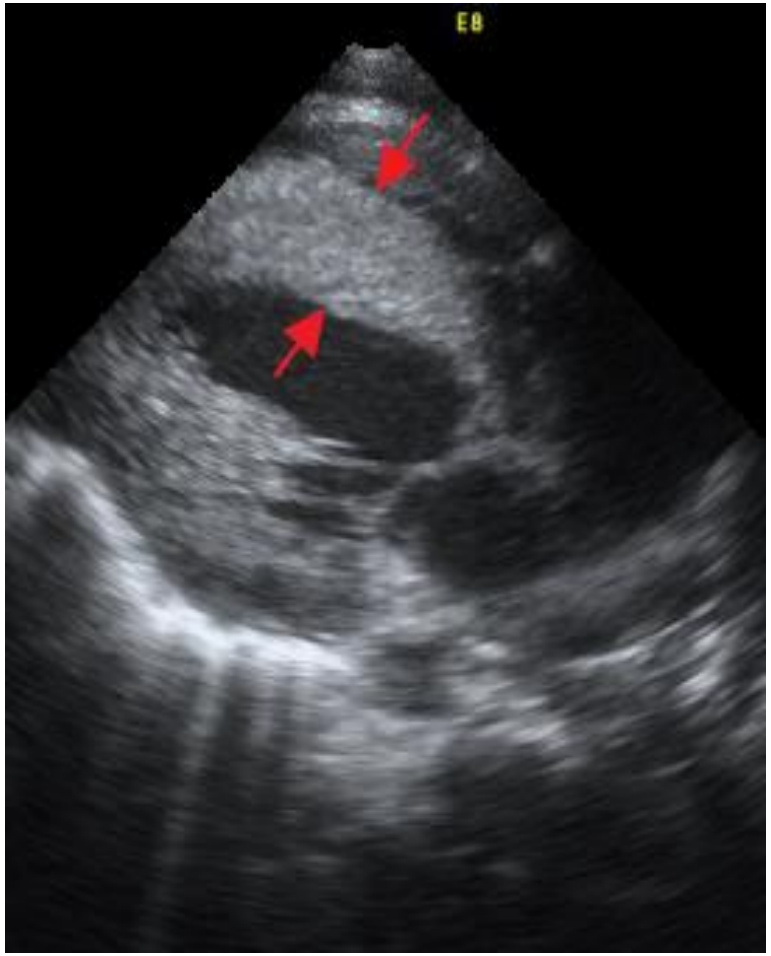


отек миокарда

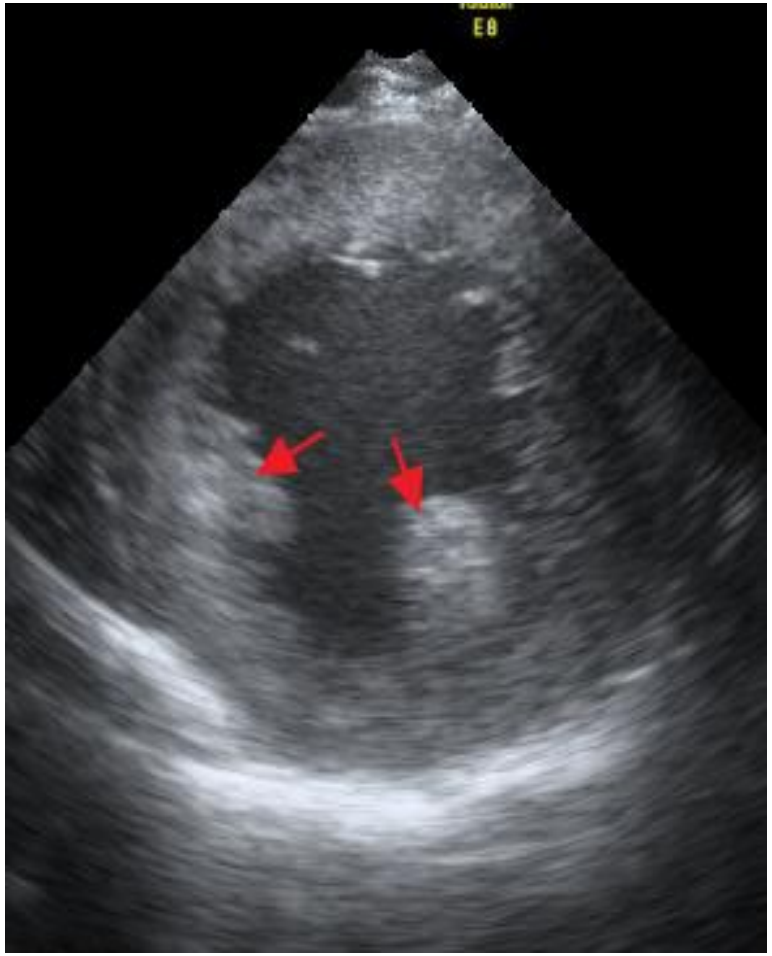
41,1%

аритмия, отек миокарда, окклюзия коронарных сосудов, внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда, кардиогенный шок, сердечная недостаточность, ДЛКМП, АГ, гипертрофия ЛЖ

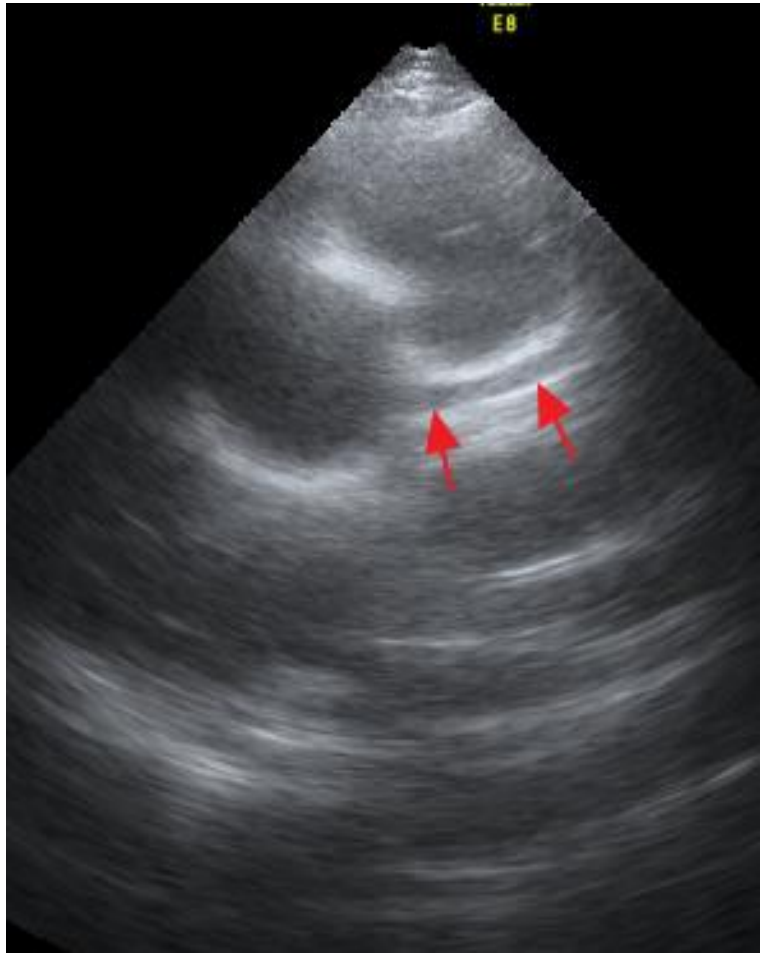
Поражение ССС при аГУС



отек МЖП

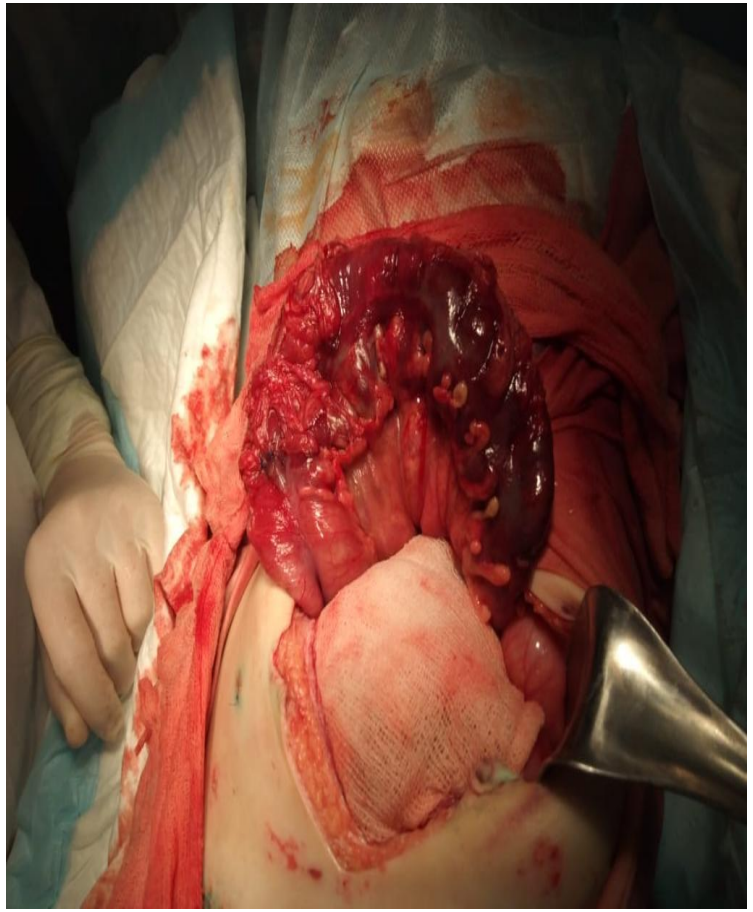


отек папиллярных мышц



уплотнение стенки коронарных сосудов

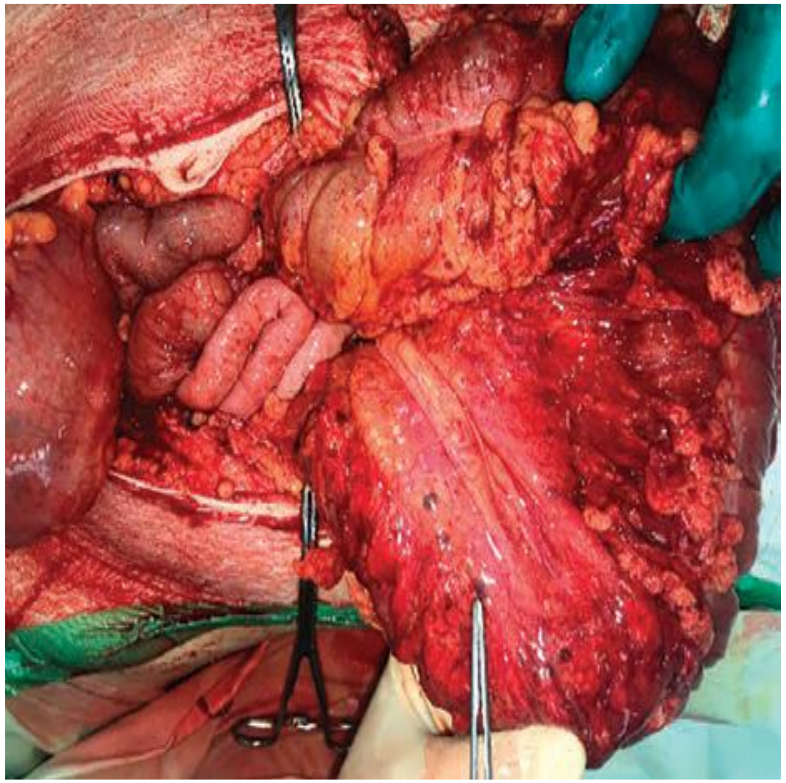
Поражение ЖКТ при аГУС (*данные ЦГХК и ГД ДКГБ св. Владимира, n=180)*



67,8%

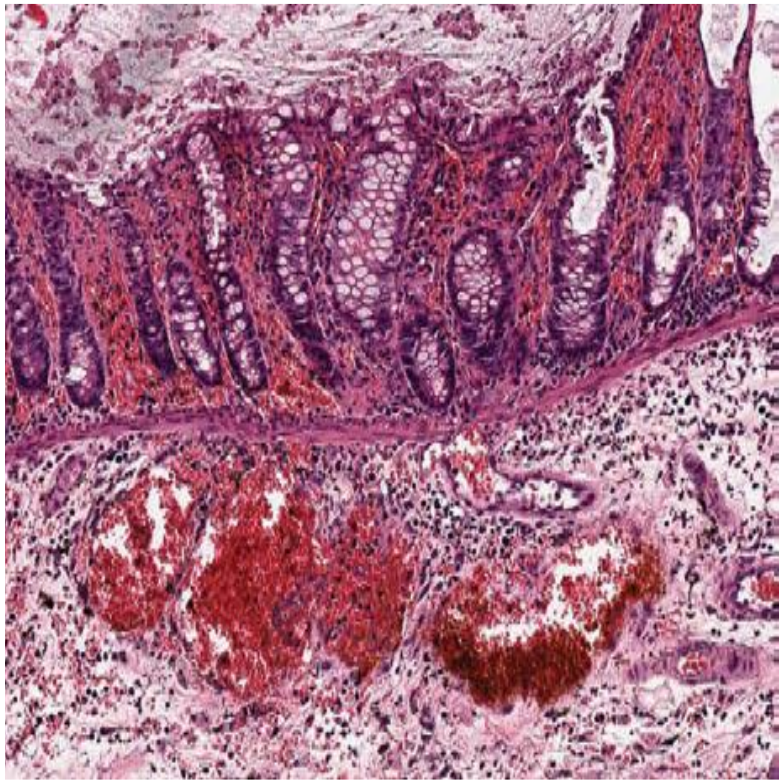
ишемический колит, тромбоз мезентериальных сосудов, ингвагинация, перфорация толстой кишки, гепатит, панкреатит, панкреонекроз, СД 1 типа и др.

Поражение ЖКТ при аГУС



Ободочная кишка расширена до 6 см, стенка и ее брыжейка отечны, с инъецированными сосудами, отмечается диффузная кровоточивость тканей

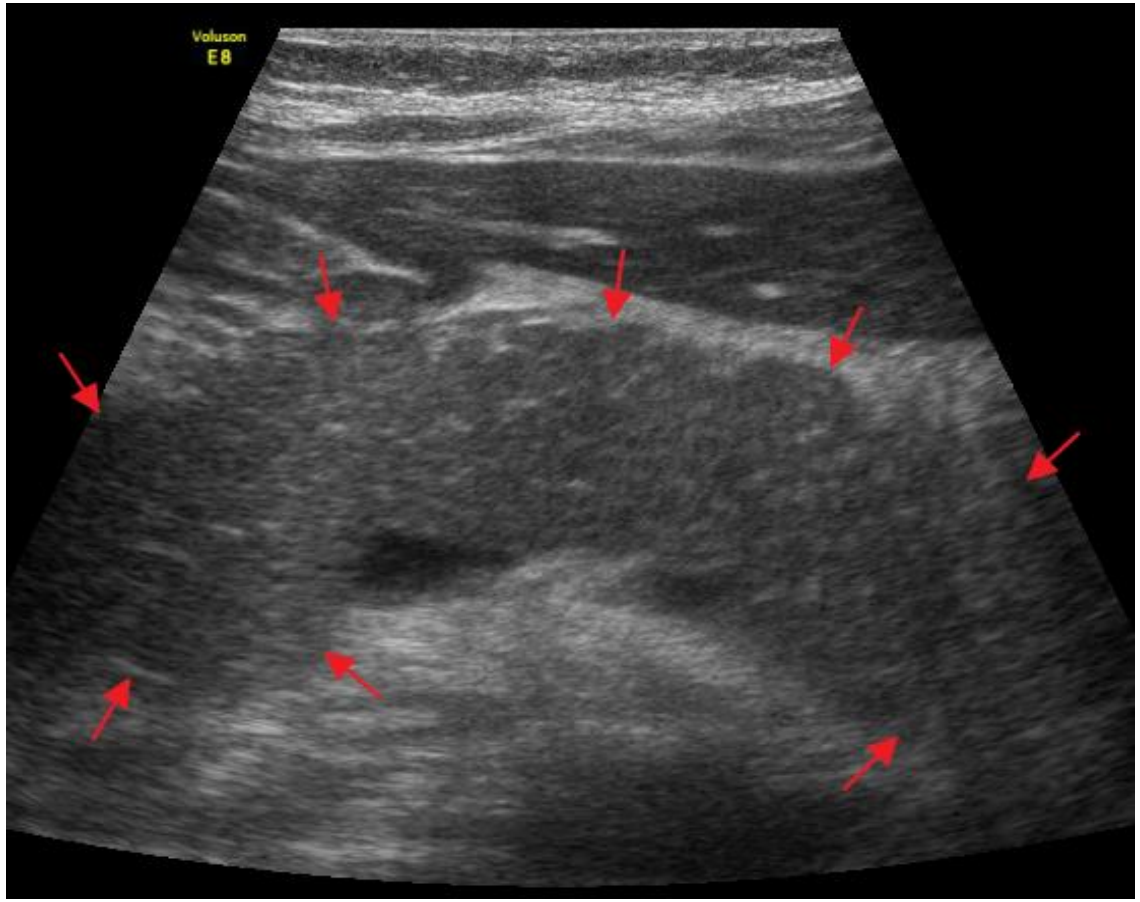
Макропрепарат резецированной кишки. Слизистая темно-красного цвета с массивными наложениями серовато-зеленых пленок, со сливающимися кровоизлияниями, отечная, складки грубые. Видна четкая граница пораженной и здоровой части кишки.



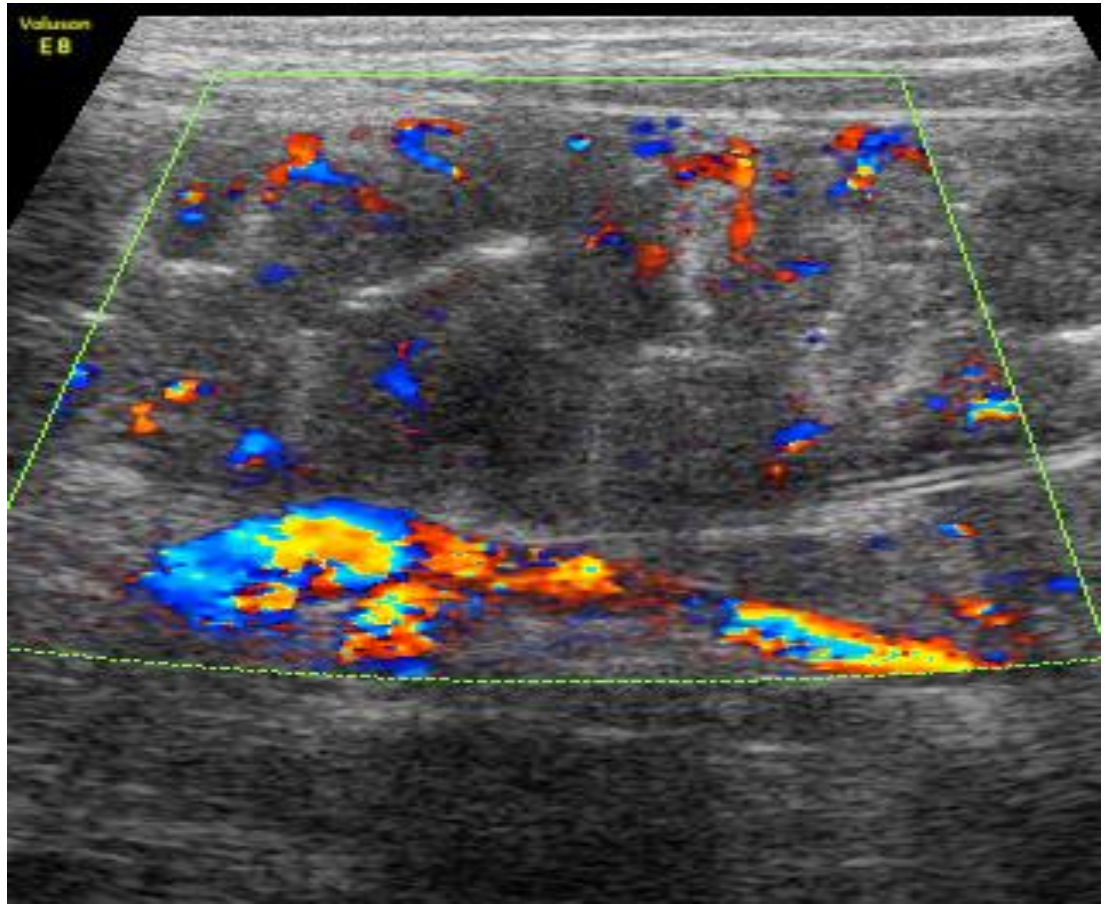
Проявления микроангиопатии в стенке кишки: диапедезные и очаговые кровоизлияния в слизистом и подслизистом слоях, красные и фибриновые тромбы в мелких сосудах подслизистого слоя.

Озерова О.С., Полторыхина Е.А., Варданян А.В. и др. Ишемический колит на фоне атипичного гемолитико-уремического синдрома (клиническое наблюдение). Колопроктология. 2019; т. 18, №2 (68), с. 82-89.

Поражение ЖКТ при аГУС

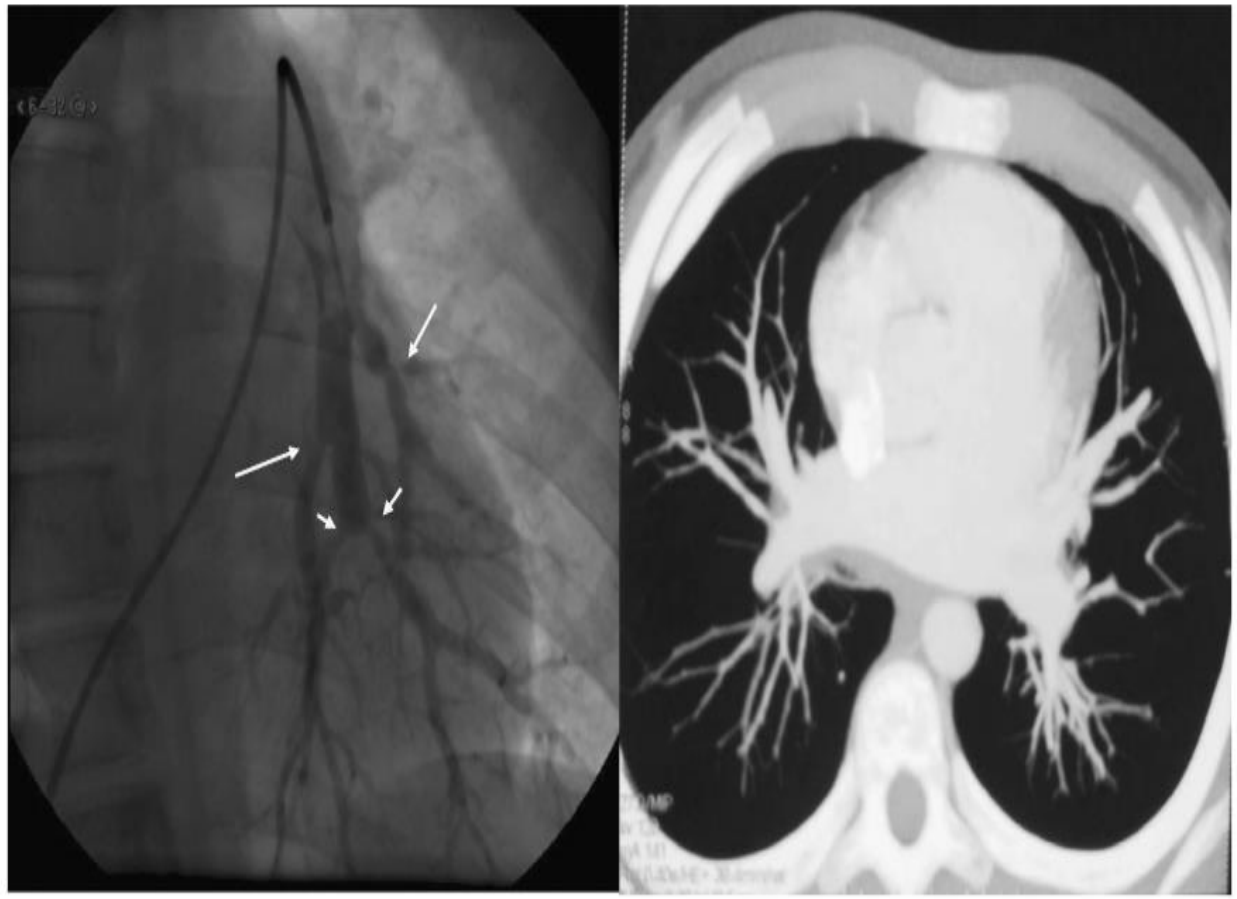


увеличение размеров (18 х 14 х 17 мм при норме около 11 х 7 х 10 мм), диффузное повышение эхогенности и снижение структурности ткани поджелудочной железы (отек). Вирсунгов проток не дифференцируется.



поперечно-ободочная кишка со спавшимся просветом, резко отечной, утолщенной стенкой

Поражение легких при аГУС (*данные ЦГХ и ГД ДКГБ св. Владимира, n=180)*

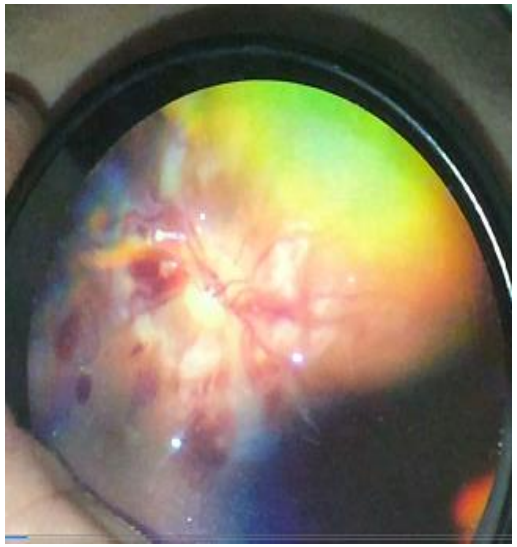
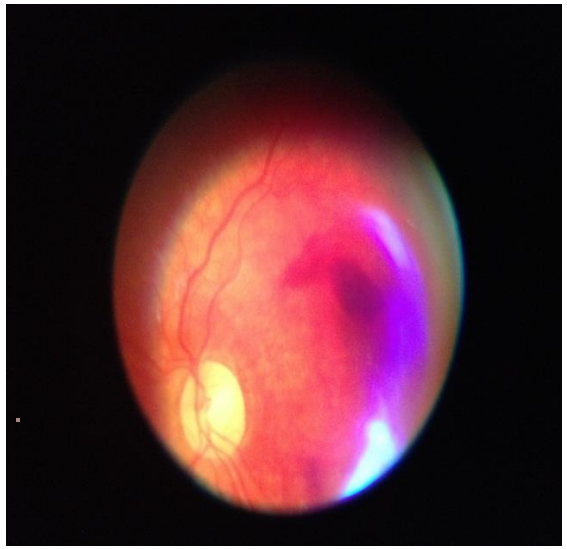
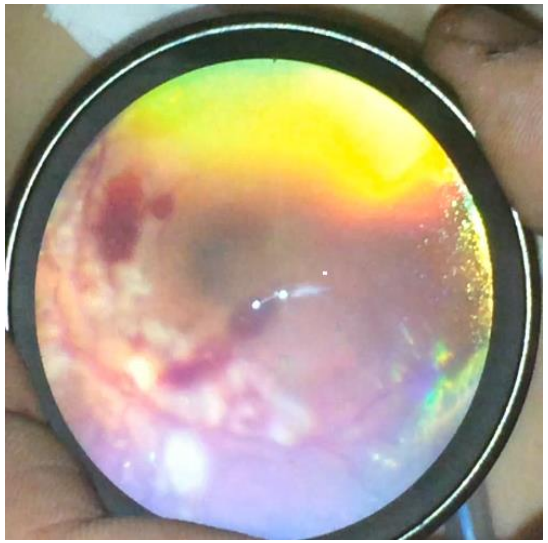
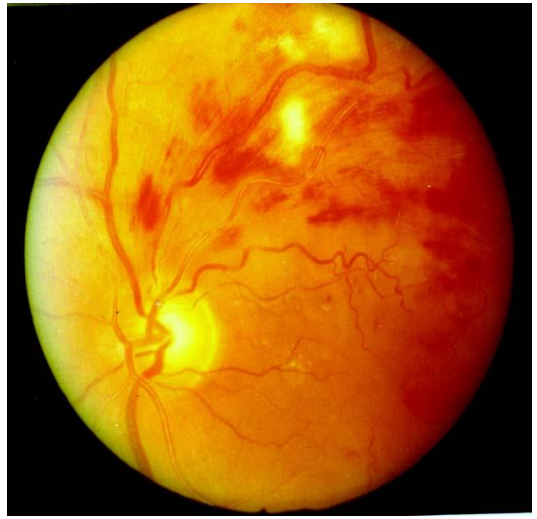
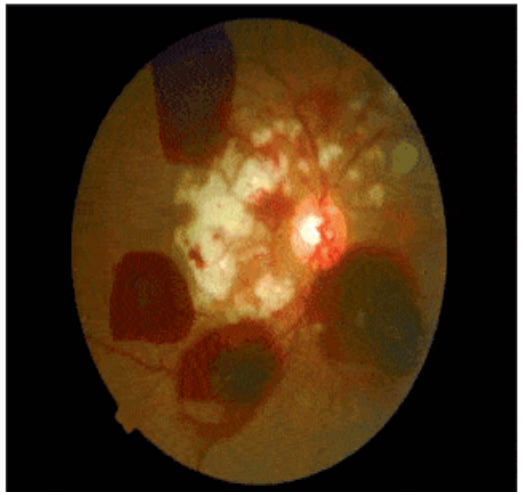


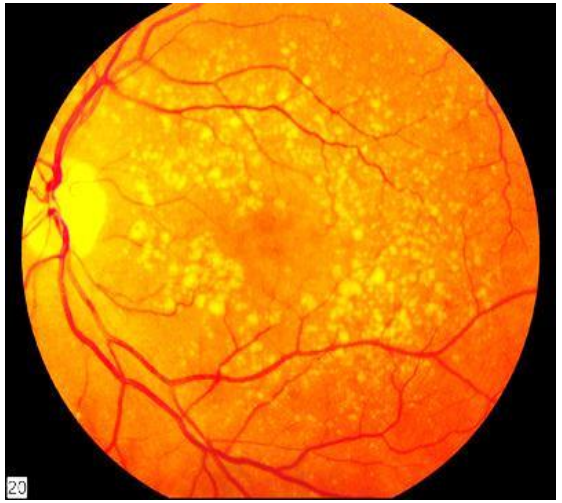
14,5%

легочное кровотечение, легочная гипертензия (снижение физической выносливости, правожелудочковая недостаточность, преждевременная смерть)

Поражение органа зрения при аГУС (6,7%)

- снижение/потеря зрения, выпадения полей зрения, пурчероподобный синдром, ретинальные кровоизлияния, ангиопатия сосудов сетчатки

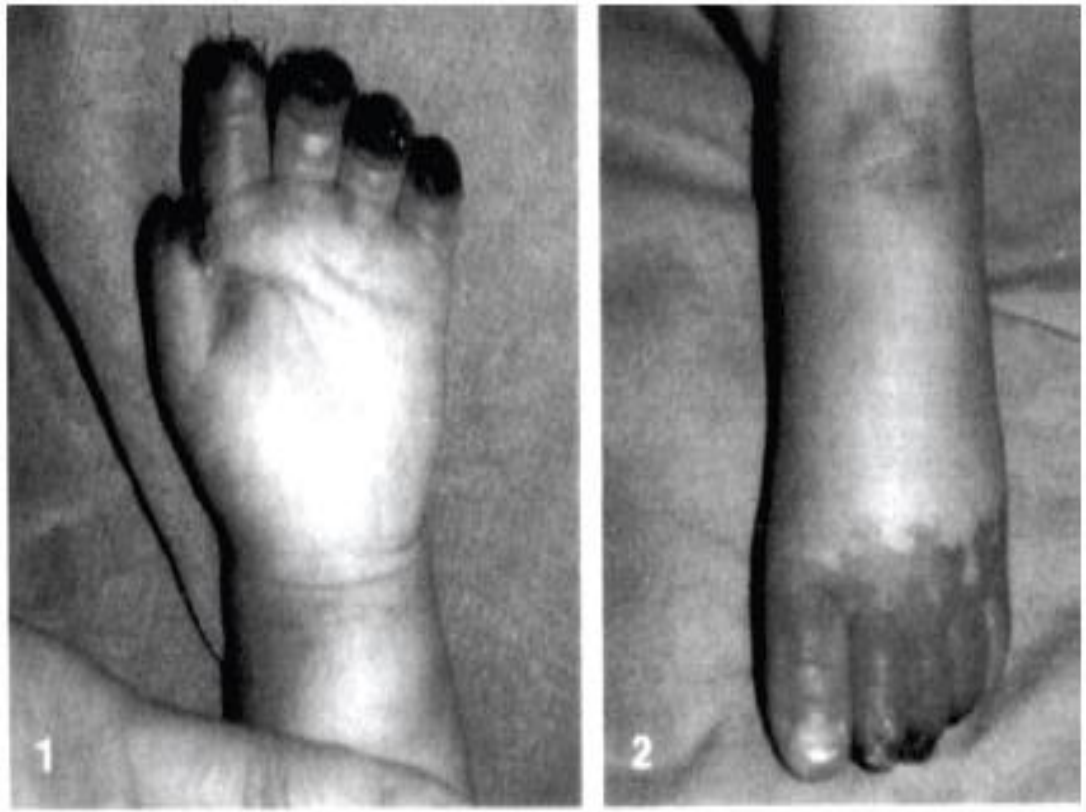


Поражение кожи при аГУС (*данные ЦГХК и ГД ДКГБ св. Владимира, n=180)*

1,1%

дигитальная гангрена, нарушение трофики, язвенные дефекты (очаги некроза)

Поражение кожи при аГУС



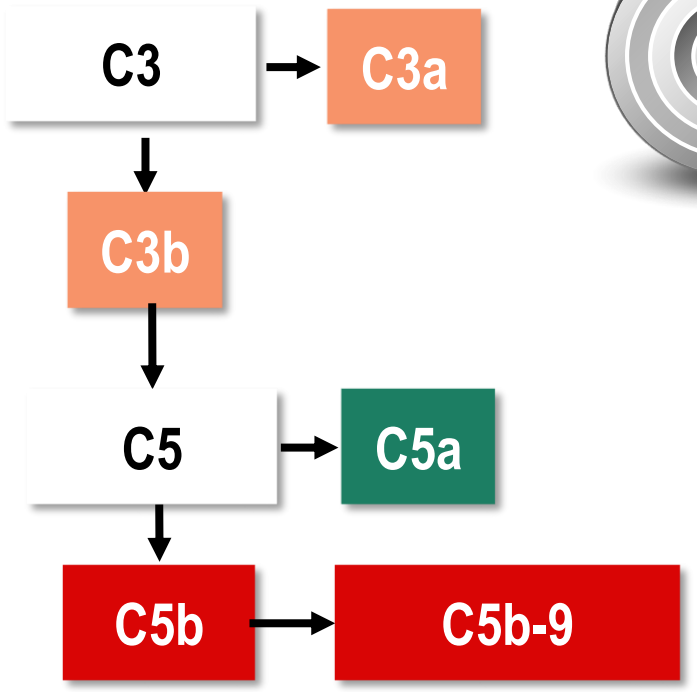
некроз/гангрена
терминальных отделов
конечностей

1. Bernard S.Kaplan, Clotilde D.Garcia Russell W. Chesney, William E. Segar, Katia Giugeno, Roberto Chem Pediatr Nephrol (2000) 14:985-989. 2. Malina et al. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:1591-1731.

Терапия аГУС

- **Плазмотерапия**
- **Антикоагулянтная терапия**
- **Симптоматическая терапия:**
  - ✓ гипотензивные средства
  - ✓ трансфузии эритроцитарной взвеси
  - ✓ средства, стимулирующие эритропоэз
  - ✓ лечение экстраренальных проявлений
- **Заместительная почечная терапия:**
  - ✓ диализ
  - ✓ трансплантация почек

- **Патогенетическая терапия: ЭКУЛИЗУМАБ**



Figueroa JE, Densen P. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(3):359-395. Walport MJ. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1058-66. Soliris® (eculizumab) [package insert]. Alexion Pharmaceuticals; 2011. Rother RP et al. *Nature Biotech*. 2007;25(11):1256-64.

Патогенетическая терапия аГУС: ЭКУЛИЗУМАБ

2009: первый случай применения препарата у мальчика 18 мес. с 4 рецидивами в анамнезе, которому было проведено 32 ПО (США)

2012: официально препарат разрешен к применению в педиатрической практике

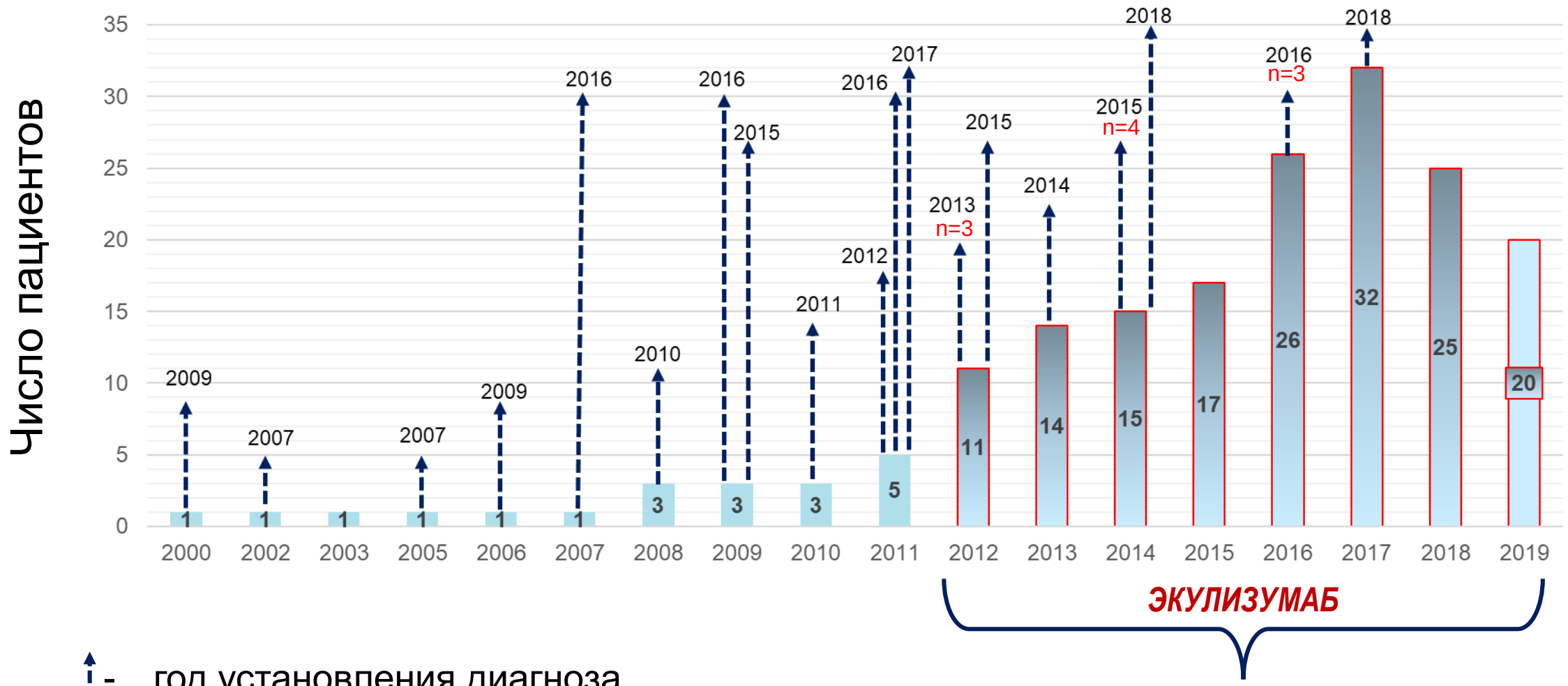
VIII 2013: экулизумаб зарегистрирован при аГУС (РФ)

VI 2012: первое применение экулизумаба в России у пациентки 2 лет*

*Emirova Kh., Volokhina E., Tolstova E., Bert van den Heuvel . // *BMJ Case Report* 2016; doi:10.1136/bcr-2015-213928

Число пациентов с аГУС с 2000-2019 г.г.

(данные ЦГХК и ГД ДКГБ св. Владимира, n=181)



- год установления диагноза

n - число пациентов

Расчет дозы *Экулизумаба* при лечении аГУС

Масса тела пациента	Индукционная фаза	Поддерживающая фаза
≥40 кг	900 мг в неделю х 4 дозы	1200 мг на 5 неделе → 1200 мг ± 2 недели
30 - 40 кг	600 мг в неделю х 2 дозы	900 мг на 3 неделе → 900 мг ± 2 недели
20 - 30 кг	600 мг в неделю х 2 дозы	600 мг на 3 неделе→ 600 мг ± 2 недели
10 - 20 кг	600 мг в неделю х 1 доза	300 мг на 2 неделе→ 300 мг ± 2 недели
5 - 10 кг	300 мг в неделю х 1 доза	300 мг на 2 неделе→ 300 мг ± 3 недели

► По данным >5 лет наблюдения за пациентами с аГУС, применение ***Экулизумаба*** согласно инструкции снижает частоту рецидивов ТМА* в **13,7 раз**, в сравнении с периодом отсутствия лечения.[1]

1.. Menne J et al. - Long-term safety and effectiveness of eculizumab for patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: outcomes from a prospective observational clinical trial. Nephrol Dial Transplant (2017) 32 (suppl_3): iii572-iii573. DOI: https://doi.org/10.1093/ndt/gfx170.MP393

Цели таргетной терапии при аГУС

Ингибировать неконтролируемую активацию комплемента

Ингибировать клинико-лабораторные проявления ТМА

Сохранить и улучшить функцию органов

- не допустить развитие тХПН
- предотвратить поражение органов, кроме почек
- избавить от потребности в диализе

Улучшить качество жизни

Улучшить выживаемость

Все цели таргетной терапии могут быть достигнуты при раннем ее старте от манифестации аГУС !!!

1.Козловская Н.Л. с соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Научное общество нефрологов. 2014 http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=824#/text

При лечении аГУС *ЭКУЛИЗУМАБОМ у детей* необходима вакцинация против менингококковой, гемофильной и пневмококковой инфекций

- Вакцинация не < чем за 14 дней до введения первой дозы препарата
- Вакцинация < чем за 14 дней до введения первой дозы препарата
- Вакцинация после инициации таргетной терапии при стабилизации состояния пациента

- Ежегодная вакцинация пациентов, получающих таргетную терапию, против гриппа инактивированными вакцинами, не содержащих иммуноадъювант

Ранний старт терапии *Экулизумабом?*

- первые 24-48 часов от клинической манифестации ТМА
- 1 - 2 недели от клинической манифестации ТМА
- 2 - 4 неделя от клинической манифестации ТМА
- > 4 недель от клинической манифестациии ТМА

Q

Сроки установления диагноза аГУС

(данные ЦГХК и ГД ДКГБ св. Владимира, n=180)

Диагностика аГУС	Число пациентов (n=180; %)
► 24 – 48 часов	10 (6,1%)
► на 3 – 7 сутки	40 (20,6%)
► на 2 неделе	30 (16,9%)
► на 3 – 4 неделе	41 (22,4%)
► через 1 – 3 мес.	30 (16,4%)
► через >3 мес. – 9 лет	29 (17,6%)

44,4%

Ранняя диагностика аГУС может определять прогноз общей и почечной выживаемости

аГУС может быть причиной ХБП *(данные ЦГХК и ГД ДКГБ св. Владимира, n=128)*

Показатели	ПТ (n=43)	Ранний старт Э. (n=41)	Поздний старт Э. (n=44)
Потребность в ЗПТ			
► ЗПТ в дебюте аГУС	20/43 (46,5%)	30/41 (73,2%)	35/44 (79,5%)
► ЗПТ прекращена	14/20 (70,0%)	29/30 (96,7%)	26/35 (74,3%)
► ЗПТ продолжается	6/20 (30,0%)	1/30 (3,3%)	9/35 (25,7%)
► Трансплантация почки	1/43 (2,3%)	-	4/44 (9,1%)
ХБП	13/43 (30,2%)	4/41 (9,8%)	37/44 (84,1%)
► I ст.	2/13 (15,4%)	-	11/37 (29,7%)
► II ст.	2/13 (15,4%)	2/4 (50,0%)	8/37 (21,6%)
► III ст.	2/13 (15,4%)	2/4 (50,5)	6/37 (16,2%)
► IV ст.	1/13 (7,7%)	-	3/37 (8,1%)
► V ст.	6/13 (46,1%)	-	9/37 (24,3%)
Артериальная гипертензия	14 (32,6%)	16 (39,0%)	31 (70,4%)
Кардиопатия	9 (20,9%)	5 (12,2%)	23 (52,3%)
Рецидивирующее течение	16 (37,2%)	-	29 (65,9%)
Летальный исход	6 (13,9%)	7 (17,1%)	2 (4,5%)

Клинический случай №1 *(пациентка 3 лет 8 мес.)*

жидкий стул	Боли в животе, жидкий стул	T >38°C, рвота, боли в животе жидкий стул	госпитализация в стационар	Острая хирургическая патология исключена
03.12.17г.	04.12.- 06.12.17г.	07.12.17г.	07.12.17г.	

Лечение: антибиотики, гастропротекторы, инфузионная терапия

Анурия с 11.12.17г.

Показатели	**11.12.17г.**
Hb, г/л	83
тромбоциты, 10^9/л	85
мочевина, ммоль/л	27,1
креатинин, мкмоль/л	649

Тромботическая микроангиопатия (микроангиопатическая анемия, тромбоцитопения, ОПН)
Острый гастроэнтероколит

Q Дифференциальная диагностика ТМА: STEC-ГУС

ДНК ЕНЕС методом ПЦР → результат отрицательный

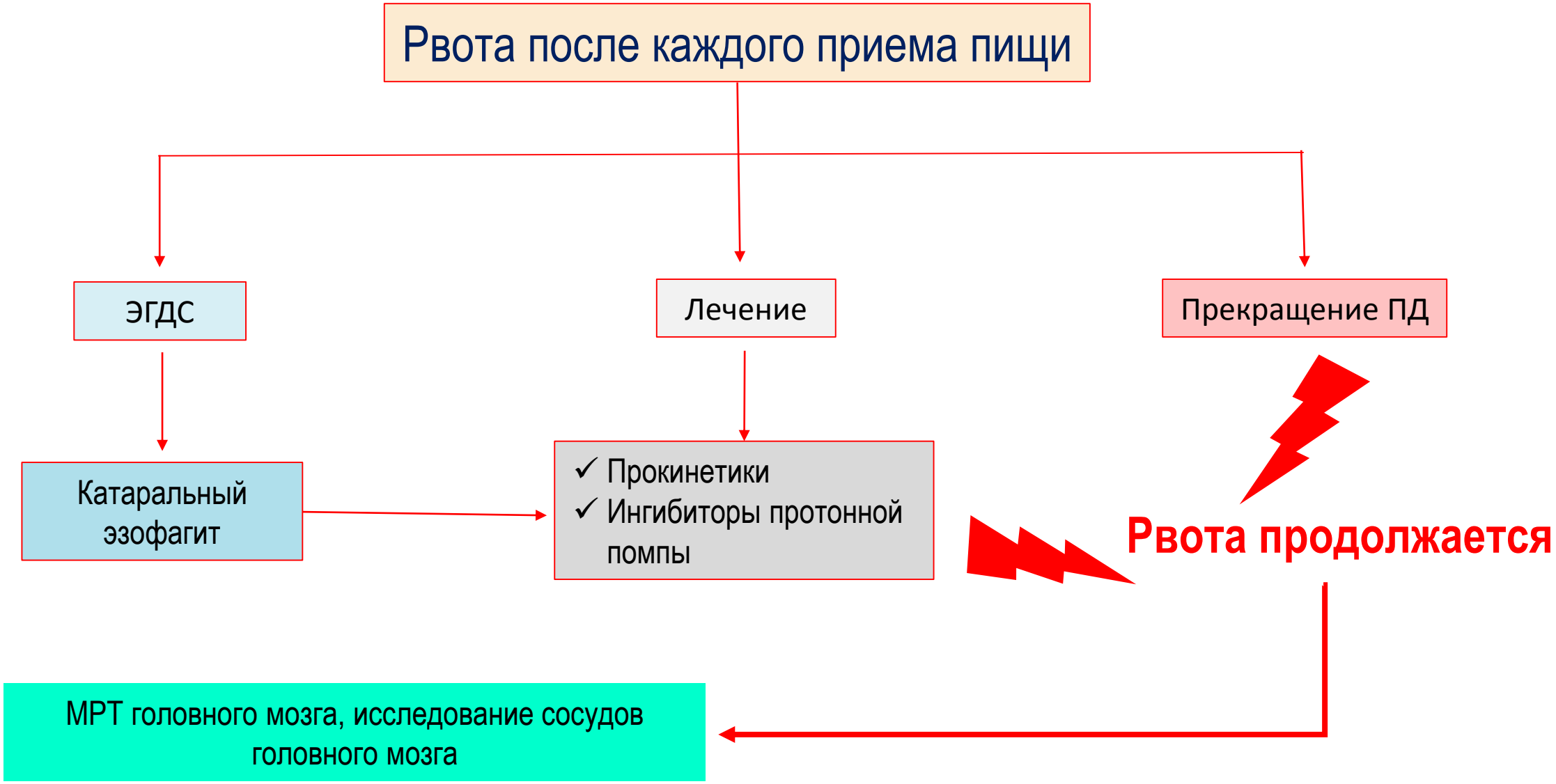
Диагноз STEC-ГУС исключен

Клинический случай №1: динамика состояния

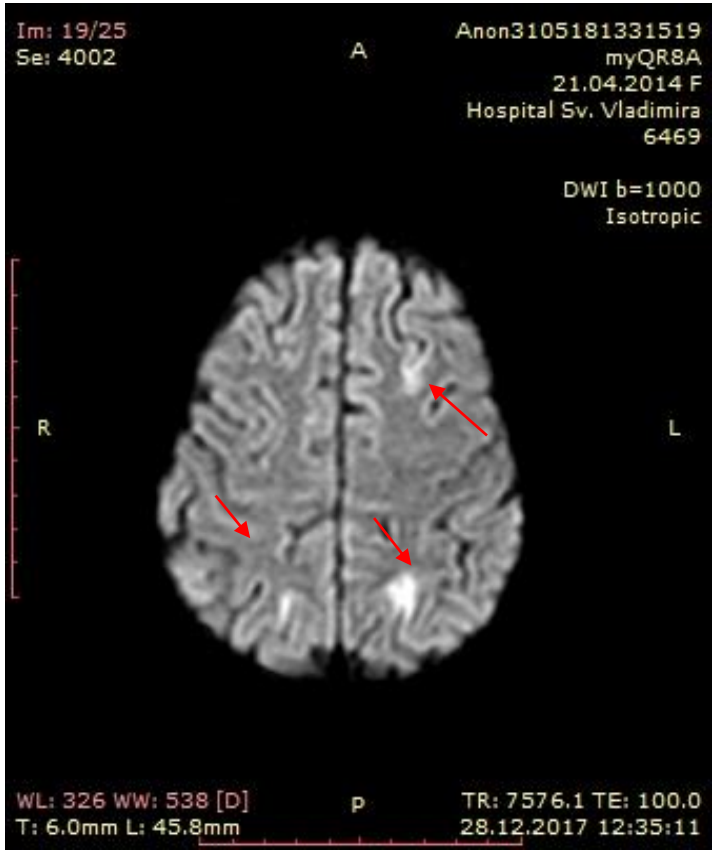
- 12.12.17г. - перевод в Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ св. Владимира
- состояние тяжелое, в сознании
- кожный покров с восковидным оттенком
- видимые слизистые чистые, бледные
- периферические отеки
- АД 100/60 мм рт ст
- УЗИ с ДДГ: правая почка 98х48 мм, левая почка 105х54 мм, диффузные изменения паренхимы, отсутствие кровотока в кортикальном слое

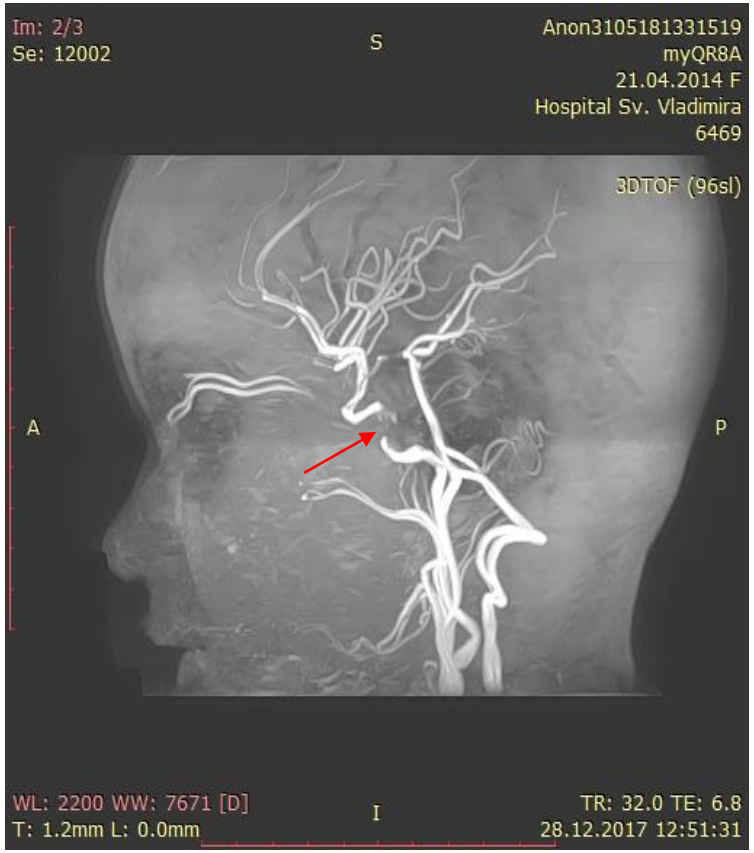
Показатели	**12.12.17г.**
Hb, г/л	63
тромбоциты, 10^9/л	41
ЛДГ, Ед/л	8890
мочевина, ммоль/л	44,8
креатинин, мкмоль/л	448,3
pH	7,42
BE, ммоль/л	-10
CO2	20,8
общий белок, г/л	52,4
C3, мг/дл	96
Д-димер, нг/мл	5651

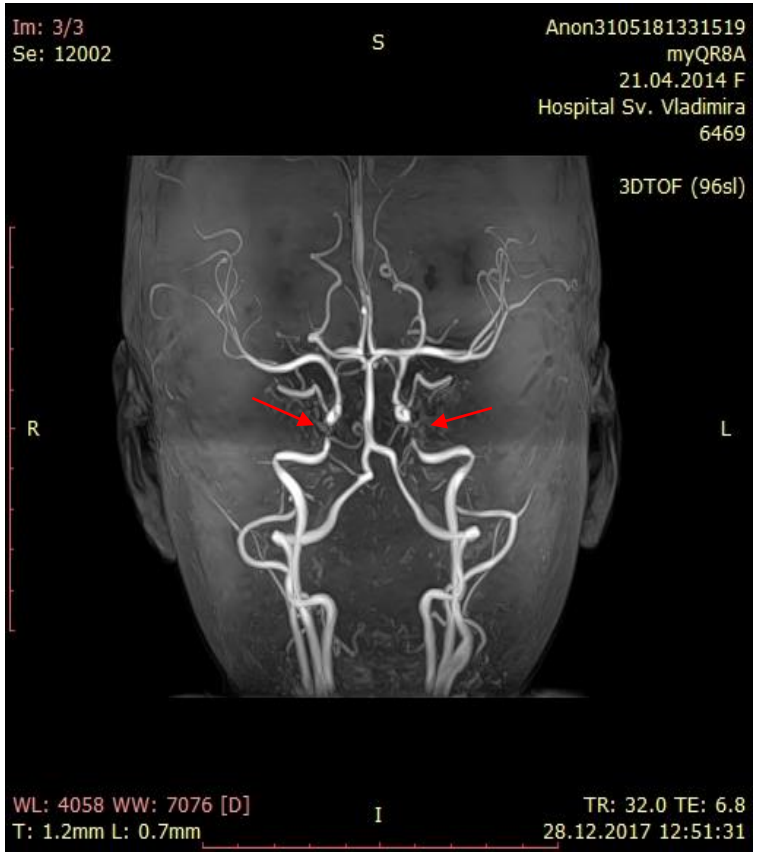
12.12.17г. – имплантация перитонеального катетера и старт перитонеального диализа
Плазмотерапия: ежедневные трансфузии СЗП


Рвота после каждого приема пищи
ЭГДС
Лечение
Прекращение ПД
Катаральный эзофагит
✓ Прокинетики
✓ Ингибиторы протонной помпы
Рвота продолжается
МРТ головного мозга, исследование сосудов головного мозга

Клинический случай №1: МРТ головного мозга + ангиорежим (28.12.17г.)







нарушение потока во внутренней части внутренних сонных артерий симметрично с обеих сторон

Q Дифференциальная диагностика ТМА: ТТП

Активность ADAMTS13 → 84%

Диагноз ТТП исключен

Q Дифференциальная диагностика ТМА: дефект CblC-ГУС

Показатель	Результат	Референсные значения
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,25	4,44-13,56
Фолиевая кислота, нг/мл	6,7	3,1-20,5
Витамин B12	345	187-883

данных за CblC-ГУС нет!

Q Дифференциальная диагностика ТМА: аГУС

Самые частые триггеры аГУС

диарея/гастроэнтерит – 24%; *ОРЗ – 18%; беременность – 7%*

ПЦР-диагностика

РНК ротавируса
ДНК аденовируса (группа F)

Волнообразная активность ТМА

Нв: 83→77→73→55→95→88→79→67→99

Тр: 85→41→75→50→13→10→79→67→91→42

ЛДГ: 8849→11728→16027→6097→2607→1628

Диагноз аГУС не вызывает сомнений

Динамика состояния

Блокада перитонеального катетера

Hb 73 г/л, шизоциты++ , Тр 75-10x10^9/л, Ur 61,5-46,3 ммоль/л, Cr 717,4-780 мкмоль/л, ЛДГ11495-16027 U/L, С3 88-93 мг/дл, D-димер 14610-12500 нг/мл

АД 150/100 мм рт ст

14.12.17г.

15.12.-18.12.17г.

СЗП 10-15 мл/кг

Рвота после каждого приема пищи

Hb 73-55-96 г/л, Тр 50-322x10^9/л, Ur 46,3-27,5 ммоль/л, Cr 780-264 мкмоль/л, ЛДГ 16027-6097-1628 U/L, С3 98 мг/дл, D-димер 945 нг/мл, протеинурия 6,5 г/л, гематурия (эритроциты все п/зр)

Перитонеальный диализ

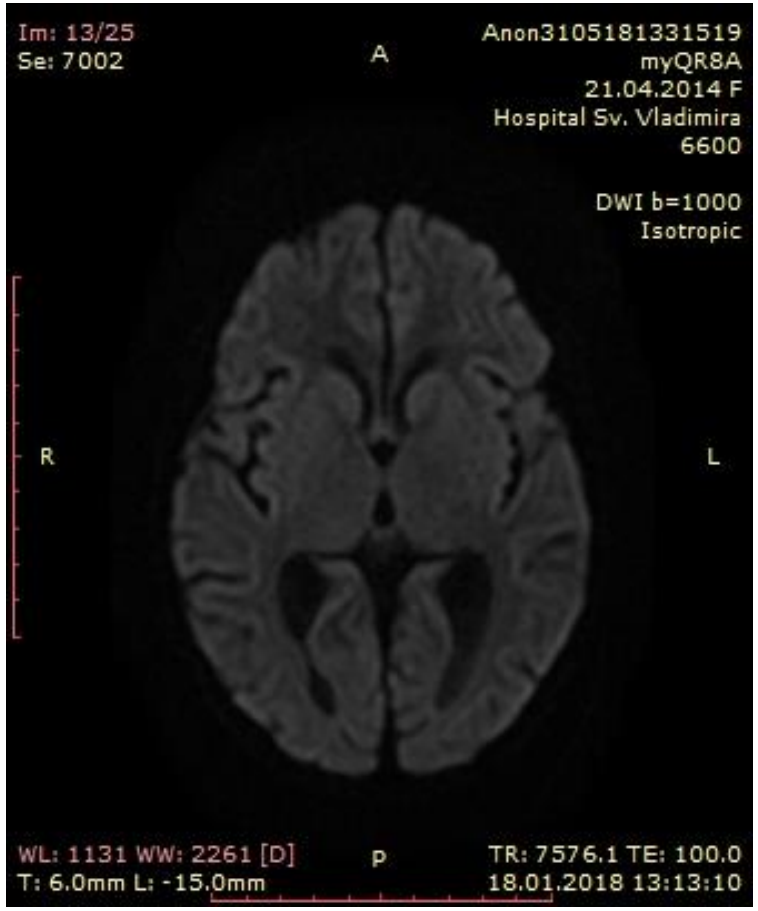
29.12.17г.

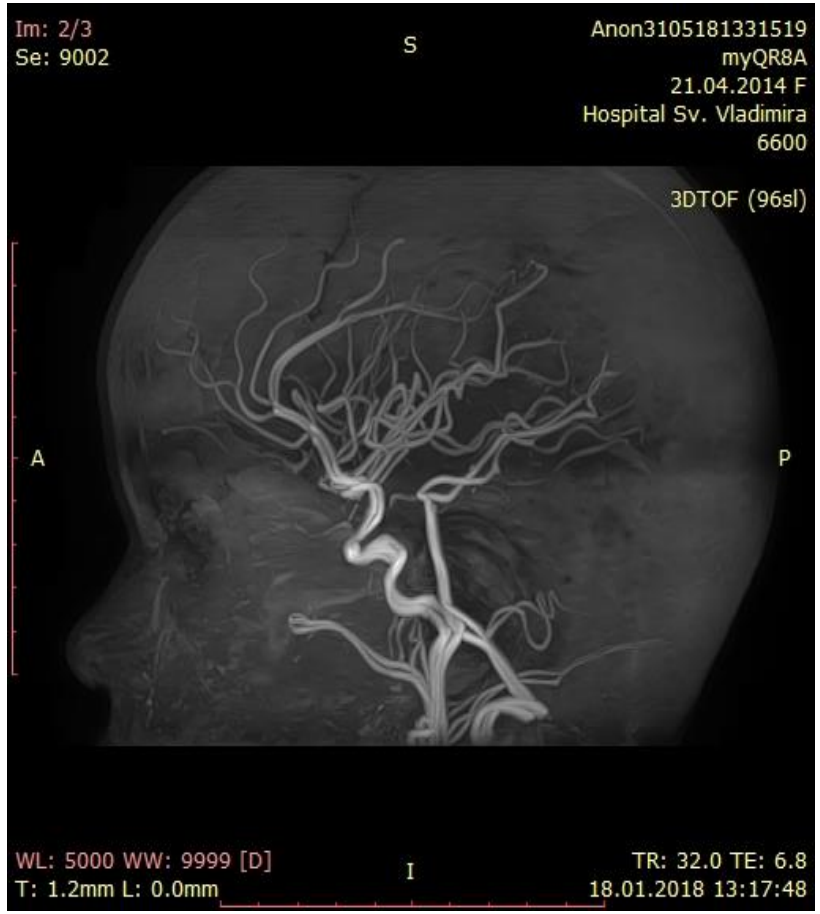
ЭКУЛИЗУМАБ
18.12.17г.

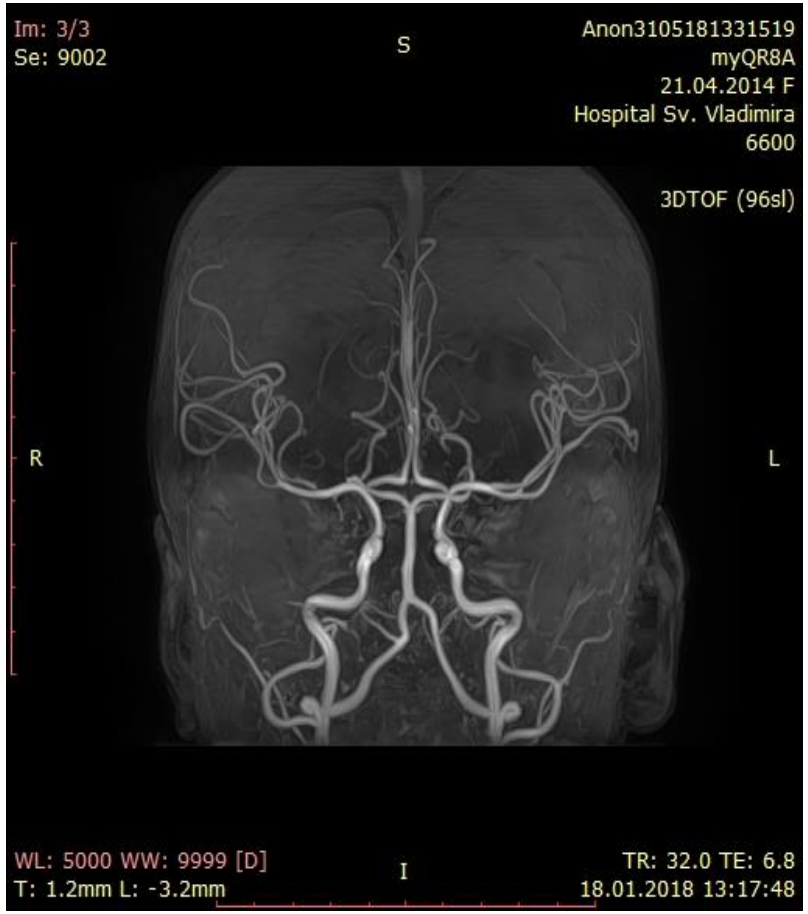
Диурез → **22.12.17г.**

Анурия 11 суток

Повторное МРТ головного мозга + ангиорежим через 3 нед. (18.01.17г.)







Обоснование диагноза

Дебют

Триггер:
ОКИ
вирусной
этиологии

Гемолиз

Нв 55 г/л
шизоциты 5%
ЛДГ 16027 Ед/л

Волнообразная активность ТМА

Нв: 83→77→73→55→95→88→79→67→99

Тр: 85→41→75→50→13→10→79→67→91→42

ЛДГ: 8849→11728→16027→6097→2607→1628

экстраренальные проявления ТМА

плазморезистентность

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ОТ *ЭКУЛИЗУМАБА*!!!

Результаты контрольного обследования от 18.04.18г.

Показатели	18.04.18г.	Референсный предел
Hb, г/л	111	115-135
тромбоциты, 10^9/л	360	217-553
ЛДГ, Ед/л	218	81-234
мочевина, ммоль/л	6,7	2,5-8,3
креатинин, мкмоль/л	64	20-115
С3, мг/дл	69	90-207
Д-димер, нг/мл	164	0-250
белок мочи, г/л	0,2	0-0,1

УЗИ почек с ДДГ: правая почка 86х33 мм, левая почка 85х37 мм, паренхима гетерогенная, с повышением эхогенности. Артериальный кровоток прослеживается на всем протяжении паренхимы от почечного синуса до кортикального слоя включительно

Лечение ***Экулизумабом*** продолжается

Эффекты *Экулизумаба* на примере клинического случая

- Сохранена жизнь ребенку
- Купированы гематологические проявления ТМА
- На 4-е сутки лечения: начало восстановления диуреза
- На 11-е сутки лечения: прекращен перитонеальный диализ
- Восстановление функции почек
- Регресс экстраренальных симптомов поражения ЦНС
- Улучшилось качество жизни

Q Чем обусловлен неблагоприятный прогноз ОПП при ведении пациентов с аГУС во время таргетной терапии?

- Поздний старт терапии (пример: при коме III ст)
- 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
- Повторное охлаждение препарата!

Q Чем может быть обусловлена длительная тромбоцитопения/панцитопения у пациентов с аГУС, не связанная с ТМА?

- Использованием лекарственных средств у пациентов с ТМА
  - ✓ препараты вальпроевой кислоты
  - ✓ антибиотики (цефоперазон, бакперазон, сульцеф)
  - ✓ тиазидовые диуретики
  - ✓ цитостатики

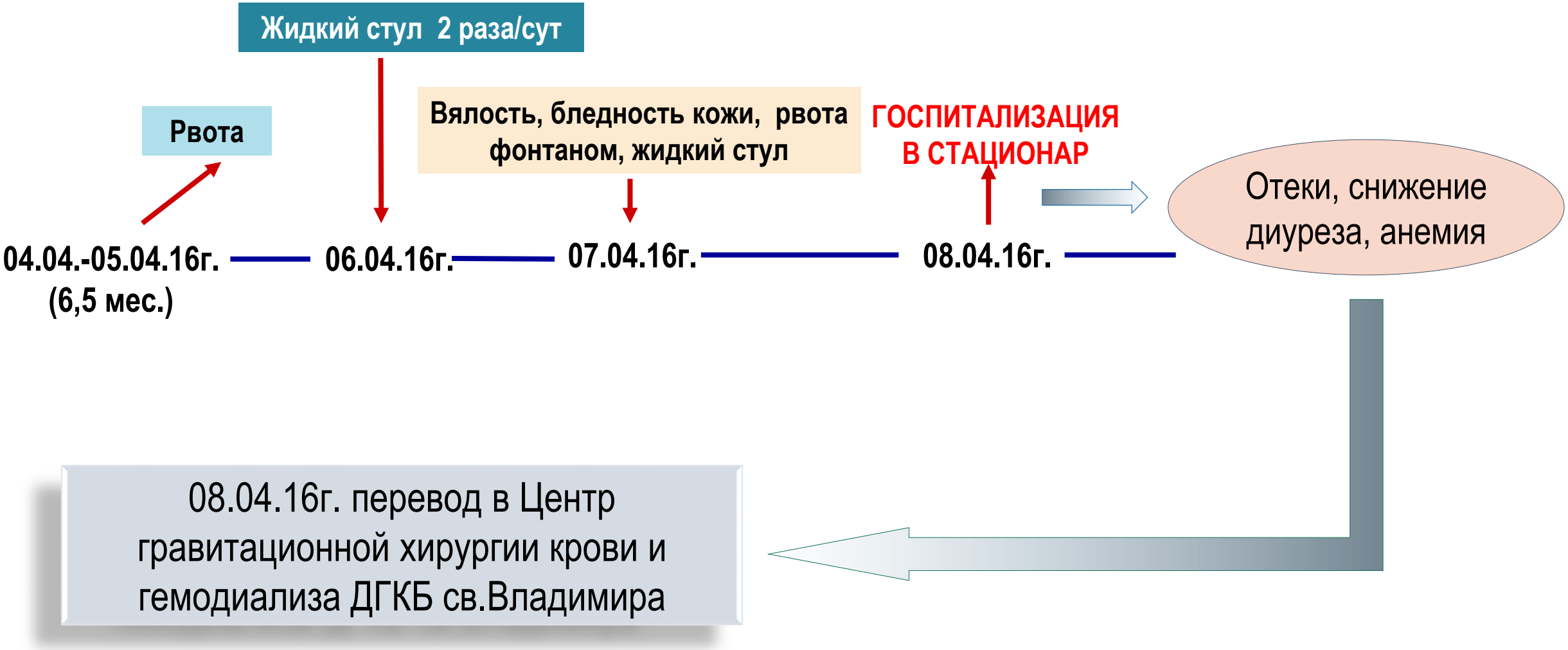
При несоответствии уровня тромбоцитопении тяжести ТМА следует пересмотреть «Лист назначений» у пациентов с аГУС, оценив побочные эффекты препаратов

Лекарственно индуцированная тромбоцитопения у пациентов с аГУС, с разрешающимся ОПП, является причиной диагностических ошибок в оценке активности ТМА и ответа на проводимую терапию

Q Чем обусловлен неблагоприятный прогноз ОПП при ведении пациентов с аГУС до старта таргетной терапии

- Коррекция тромбоцитопении при аГУС тромбоконцентратом, дицинoном
- Избыточная инфузионная терапия, приводящая к гипергидратации :
- ✓ « … 28.04.16 - питание 240 мл, АД - 160/73 мм рт ст, в/в- 4438 мл, диурез 960 мл. 30.04.16 – вода 200 мл, в/в – 4290 мл, диурез - 865 мл»
- Избыточный диализ до достижения нормальных цифр азотемии
- Использование иАПФ в период ОПП
- Поддержание АД на нижней границе нормы с помощью гипотензивных препаратов при выходе из ОПП
- Использование нефротоксичных антибиотиков
- Отсутствие коррекции дозы антибиотиков без поправки на рСКФ
- Длительная антикоагулянтная терапия
- Отсутствие оценки эффективности плазмотерапии

Клинический случай №1: пациентка Б. (23.09.15г.р.)



Пациентка Б. (23.09.15г.р.)

- 6,5 мес.
- анамнез жизни без особенностей
- естественное вскармливание
- При осмотре: в сознании, вялая, рвота съеденной пищей, пастозность лица, голеней
- Кожа бледная с иктеричным оттенком, геморрагической сыпью (петехии, экхимозы)
- АД 96/55 мм рт ст
- УЗИ почек с ДДГ: увеличение размеров почек, повышение эхогенности паренхимы, пирамиды вуалированны, обеднение кровотока в кортексе, интраренальное артерио-венозное шунтирование

Показатели	08.04.16г.		10.04.16г.
Hb, г/л	83	→	74
шизоциты,%	5		
тромбоциты, 10^9/л	76	→	44
ЛДГ, Ед/л	1283		
Ur, ммоль/л	15,7	→	22,14
Cr, мкмоль/л	105	→	212
общий белок, г/л	42		
натрий, ммоль/л	123		
С3, мг/дл	68,4	→	55,8
СРБ, мг/л	13,7		
Д-димер, нг/мл	958		

- ADAMTS 13 >10% (75%)
- ДНК ПЦР EHEC, EIEC отр.
- Антиэритроцитарные антитела отр., прямая проба Кумбса отр.

→ **ГУС (аГУС???)**

Клинический случай: пациентка Б. (23.09.15г.р.)

ЛЕЧЕНИЕ: антибиотики, коррекция анемии, плазмаобмен (№2), ПВВГДФ (№2)

14.04.16г. – начало восстановления диуреза **(6 сутки госпитализации)**

20.04.16г. – нормализация тромбоцитов **(12 сутки госпитализации)**

26.04.16г. – показатели азотемии в норме **(18 сутки госпитализации)**

ОАМ: белок 11,6 г/л, эритроциты 40-50 в п/зр.

АД до 120/80 мм рт ст

28.04.16г. (20-е сутки) выписан из стационара с Дз: **ГУС (МАГА, тромбоцитопения, диализзависимая ОПП)**

аГУС???

Динамика заболевания через 9 мес.: *январь 2017г.* (пациентка Б., 1 год 4 мес.)

ОРВИ → лабораторный контроль в амбулаторных условиях →

Нв 114 г/л, Тр 211 тыс/мкл,
лейкопения (3,7 тыс/мкл), протеинурия (2,25 г/л)

Госпитализация в ЦГХ и ГД ДГКБ св.Владимира →

Нв 120 г/л, Тр 163 тыс/мкл, ЛДГ 396 Ед/л,
Ur 4,0 ммоль/л, Cr 40 мкмоль/л, белок в моче 0,5 г/л.
АД 90/50 мм рт ст; обеднение ренального кровотока

???

Субклиническая активность ТМА (1-й рецидив аГУС???)

Динамика заболевания через 10 мес.: *ноябрь 2017г.* (пациентка Б., 2 года 1 мес.)

Энтеровирусная инфекция → лабораторный контроль в амбулаторных условиях → 08.11.17г.: тромбоциты 90 тыс/мкл, протеинурия 10 г/л

Госпитализация в ЦГХ и ГД ДГКБ св.Владимира 10.11.17г. →

Нв 94 г/л, Тр 191-152 тыс/мкл, гаптоглобин <8 мг/дл, ЛДГ 2043,5 Ед/л, Ur 21 ммоль/л, Cr 105 мкмоль/л, ХЗФ 60', Д-димер 2698 нг/мл, агрегация тромбоцитов 10", протеинурия 3,0 г/л, макрогематурия. АД 115/70 мм рт ст. УЗИ: увеличение размеров почек, неравномерное повышение эхогенности паренхимы, кровоток не нарушен

аГУС, рецидивирующее течение (2-й рецидив)

↓

Таргетная терапия аГУС: ***ЭКУЛИЗУМАБ с 15.11.17*** ----------→

Динамика заболевания через 4 мес.: *март 2018г.* (пациентка Б., 2 года 6 мес.)

14.03.18г. ***Экулизумаб*** **300 мг**

↓

16.03-19.03.18г. - ОРВИ (Т до 39°С), симптоматическое лечение

→

17-18.03.18г. – повторная рвота.
19.03.18г. – рвота, пастозность век, Т в норме.
20.03.18г. – вялость, отказ от еды, снижение диуреза, отсутствие интереса к окружающему

→

Госпитализация в стационар

2 года 6 мес.

вялость, рвота, умеренные отеки лица и голеней, АД 113/77 мм рт ст., снижение диуреза

→

Hb 89 г/л, шизоциты 6-7% , Тр 22 тыс/мкл, лейкоциты 3,6 тыс/мкл, Ur 29,2 ммоль/л, Cr 120,7 мМ/л, ЛДГ 798U/L, С3 74 мг/дл, ХС 6,9 ммоль/л, D-димер 761-5016 нг/мл, белок в моче 6,8 г/л, микрогематурия (8-10 в п/зр.)

→

3-й рецидив аГУС

21.03.18г.

Экулизумаб **возобновлен в индукционной фазе**

↓

купирование ТМА

ПРИЧИНА РЕЦИДИВА???

- ✓ нарушение холодовой цепочки хранения *Экулизумаба*
- ✓ недостаточная доза *Экулизумаба*
- ✓ дефект CblC-ГУС (метилмалоновая ацидемия)
- ✓ мутации генов, не связанных с комплементом

Q Нарушение холодовой цепочки хранения *Экулизумаба?*

CH50 =0 → активность комплемента блокирована

↓ ↓

Холодовая цепочка хранения *Экулизумаба* не нарушена

Q Недостаточная доза препарата *Экулизумаба* на фоне выраженной протеинурии ?

Определить концентрацию *Экулизумаба* в крови не представлялось возможным

CH50 =0 → активность комплемента блокирована

↓

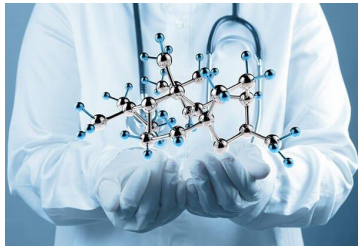
Доза *Экулизумаба* достаточная

Q Дефект CblC-ГУС

Показатель	Результат	Референсные значения
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,36	4,44-13,56
Фолиевая кислота, нг/мл	7,4	3,1-20,5
Витамин B12	293	187-883

данных за CblC-ГУС нет!

Q Форма аГУС, не связанная с мутацией генов, кодирующих белки комплемента?



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ООО ГЕНОТЕК) ОТ 24.05.18г.:

- **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»

На хромосоме 17 в гене DGKE (exon 7) выявлена мутация c.1099-2A>G в гомозиготном состоянии

Данная мутация определена по критериям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) как вероятно патогенная (Likely pathogenic)

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

Мутация DGKE (диацилглицеролкиназа ε)

- DGKE экспрессирован на эндотелии, тромбоцитах, подоцитах
- DGKE инактивирует арахидоновую кислоту, сигнализирующую через диацилглицерол (активатор тромбозов)
- DGKE снижает активность протеинкиназы C в эндотелиальных клетках и тромбоцитах посредством инактивации диацилглицерина.
- Первый ген при аГУС, который не является составным компонентом системы комплемента
- Потеря активности DGKE из-за наследственной мутации приводит к протромботическому состоянию через протеинкиназу C-опосредованную стимуляцию тромбоза.
- Мутации (гомозиготные и гетерозиготные) DGKE, вызывающие ТМА, впервые были зарегистрированы в 2013 году

1.Lemaire M. et al.: Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. Nat Genet 45: 531–536, 2013; Bruneau S et al.: Loss of DGKε induces endothelial cell activation and death independently of complement activation. Blood 125: 1038–1046, 2015.

Клинические особенности DGKE-ГУС

- Манифестация аГУС до 1 года
- В 27% случаев причиной развития ТМА на 1 году жизни являются мутации *DGKE*
- Симптомы: АГ, микрогематурия и протеинурия, развитие нефротического синдрома, прогрессирование до тХПН
- Мутации DGKE также связаны с мембранопролиферативным ГН
- Зарегистрировано у детей с DGKE-ГУС снижение протеинурии на фоне плазмообменов и инфузии плазмы / ***Экулизумаба***

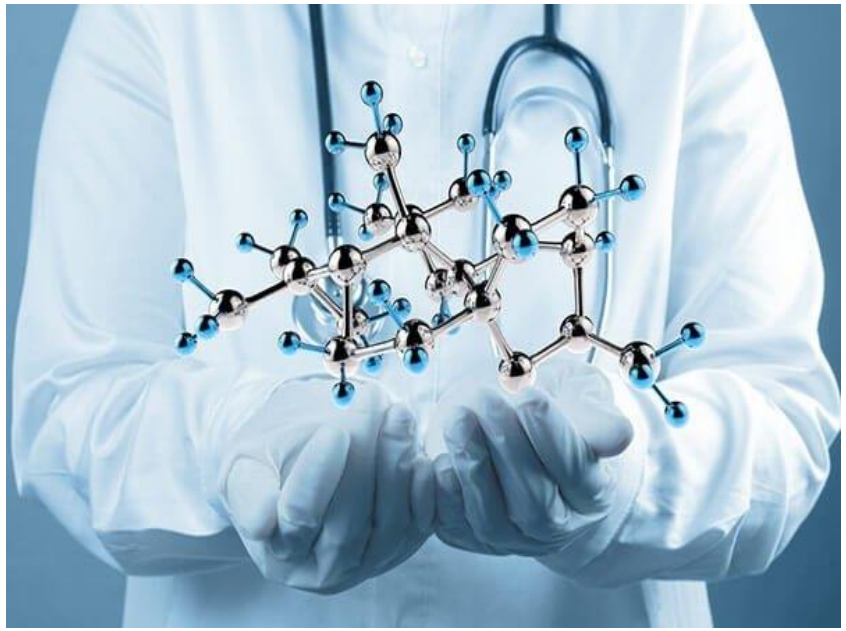
Bruneau S. et al.: Loss of DGKε induces endothelial cell activation and death independently of complement activation. Blood 2015; **125:** 1038–46.

Длительность терапии *Экулизумабом* определяется генетическим профилем пациента и особенностями течения заболевания

молекулярно-генетическое исследование

во время лечения *Экулизумабом*

перед отменой *Экулизумаба*



семейной форме аГУС
рецидивах аГУС

перед трансплантацией / после трансплантации у пациентов с аГУС, ранее не прошедших генетическое исследование / при развитии ГУС *de novo* после трансплантации

Частота встречаемости разных форм аГУС

Комплемент аГУС:

- ✓мутация CFH – 21-22%
- ✓CFH/CFHR1 ~ 3-5%
- ✓CFHR1/CFH – 3 пациента
- ✓мутация CFI – 4-8%
- ✓мутация CFB – 12 пациентов
- ✓мутация C3 – 2-8%
- ✓мутация MCP/CD46 – 5-9%
- ✓мутация THBD/CD141 и PLG ~ 5%

DEAP-ГУС:

15-30%

DGKE-ГУС:

в 27% случаев причина ТМА на 1 году жизни

Дефект cblC-ГУС:

≈37 случаев (в 5% случаев у детей ≤1 года, в 25% - > 1 года)

ГУС без мутации белков комплемента / мутации DGKE / антиCFH-антител: 40%

Генетический профиль пациентов с аГУС

Этиология аГУС	Популяционные данные	Франция (n=89)	Южная Корея (n=51)	Россия (n=66)*
Мутации CFH	21-22%	21,3%	11,8%	**4,5%**
Делеция CFHR3/CFHR1	26,5%	11,2%	29,4%	**33,3%****
Делеция CFHR1/CFHR4	3 пациента	-	-	-
Мутация CFI	4-8%	6,7%	2,0%	6,1%
Мутация CFB	12 пациентов	2,2%	-	-
Мутация C3	2-8%	7,9%	-	3,0%
Мутация MCP/CD46	5-9%	13,4%	3,9%	4,5%
Мутация DGKE		-	2,0%	1,5%
Мутация CFHR2	-	-	-	1,5%
Мутация CFHR5	-	-	-	6,1%
Комбинированная мутация		3,4%	2,0%	3,0%
Мутация THBD/CD141/ADAMTS13	~ 5%	-	-	6,1%
Мутация не идентифицирована	40%	33,7%	49,0%	**65,1%*****

** - собственные данные, ** - у 1 пациента с делецией CFHR3/CHR1 выявлена мутация CFHR5, *** - у 8 пациентов выявлены мутации с неизвестным клиническим значением*

1. Fremeaux-Bacchi V . et al.. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:554-62. 2. Lee JM. et al. Pediatr Int 2015; 57:431-8. 3. Seong Heon Kim et al. Korean J Pediatr 2018;61(2):3742.

Исход аГУС в зависимости от сроков инициации таргетной терапии и генетического профиля *(данные ЦГХК и ГД ДКГБ св. Владимира, n=55)*

Исход	Ранний старт терапии *Экулизумабом* (≤2 нед.)		Поздний старт терапии *Экулизумабом* (> 2 нед.)	
МУТАЦИЯ БЕЛКОВ КОМПЛЕМЕНТА	ЕСТЬ (n=5)	НЕТ (n=11)	ЕСТЬ (n=14)	НЕТ (n=25)
► восстановление функции почек	5 (100%)	11 (100%)	5 (35,7%)	5 (20,0%)
► ХБП I-II ст.	-	-	4 (28,6%)	6 (24,0%)
► ХБП III-IVст.	-	-	-	9 (36,0%)
► ХБП V ст.	-	-	4 (28,6%)	2 (8,0%)
► ДКМП	-	2 (18,2%)	6 (42,9%)	10 (40,0%)
► Летальный исход	-	-	1 (7,1%)	5 (20,0%)

«Лучшее из всех» восстановление функции почек, наблюдается у детей при раннем старте терапии ***Экулизумабом,*** независимо от генетического профиля

Длительность терапии *Экулизумабом*

Лечение должно быть прекращено после достижения ремиссии

Лечение может быть прекращено через 2 года стойкой ремиссии

Лечение пожизненное

- Пациенты с аГУС, не требующие трансплантации почки
- Пациенты с аГУС, достигшие тХПН до этапа трансплантации почки
- Пациенты с аГУС перед и после трансплантации почки

Длительность терапии *Экулизумабом*

- Пациенты с аГУС, не требующие трансплантации почки
- Пациенты с аГУС, достигшие тХПН до этапа трансплантации почки
- Пациенты с аГУС перед и после трансплантации почки

Длительность применения *Экулизумаба* у пациентов с аГУС

Низкий риск рецидива:

- Изолированная мутация *MCP*
- Длительный период негативных анти-*CFH* антител

Лечение должно быть прекращено после достижения ремиссии

Средний риск рецидива:

- Изолированная мутация *CFI*
- Низкий уровень анти-*CFH* антител
- Отсутствие идентифицированных мутаций
- Мутация с неизвестным эффектом

Возможна отмена ***Экулизумаба через 2 года*** после стойкой ремиссии

Высокий риск рецидива:

- Ранее рецидив аГУС у пациента/членов семьи
- Мутация *CFH, C3 и CFB*

Лечение ***Экулизумабом*** пожизненное

Длительность терапии *Экулизумабом*

- Пациенты с аГУС, не требующие трансплантации почки
- Пациенты с аГУС, достигшие тХПН до этапа трансплантации почки
- Пациенты с аГУС перед и после трансплантации почки

Пациенты с аГУС, достигшие тХПН до этапа трансплантации почки

- При отсутствии гематологической/субклинической активности ТМА, клинических проявлений экстраренальной ТМА

лечение *Экулизумабом* не требуется

- При признаках гематологической/субклинической активности ТМА, клинических проявлений экстраренальной ТМА

лечение *Экулизумабом* требуется

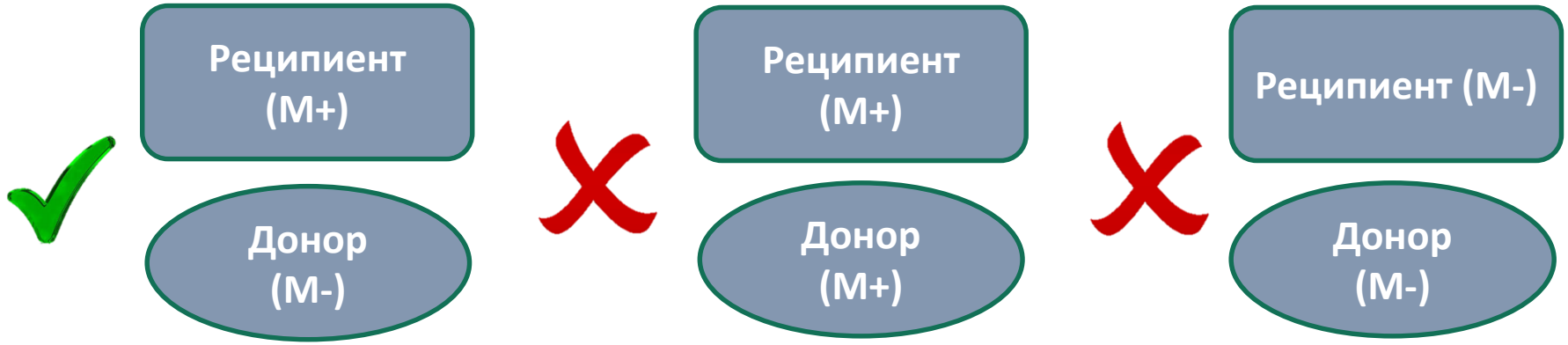
1. Loirat Ch, Fakhouri F., Ariceta G. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children// Pediatr Nephrol DOI10.1007/s00467-015-3076-8. 2. Timothy H.J. Goodship, H. Terence Cook, Fadi Fakhouri et al. // Kidney International 2017, 91, 539-551.

Длительность терапии *Экулизумабом*

- Пациенты с аГУС, не требующие трансплантации почки
- Пациенты с аГУС, достигшие тХПН до этапа трансплантации почки
- Пациенты с аГУС перед и после трансплантации почки

Оценка риска рецидива аГУС после трансплантации почки

- Перед включением в «Лист ожидания» трансплантации почки пациента с аГУС необходимо выполнить оценку риска рецидива заболевания после трансплантации, включающую, помимо стандартного обследования, генетическое исследование и определение в динамике титра антител к CFH
- аГУС является противопоказанием к родственной трансплантации, за исключением некоторых случаев:



Трансплантация от живого донора до 2012г. не рассматривалась у пациентов с аГУС

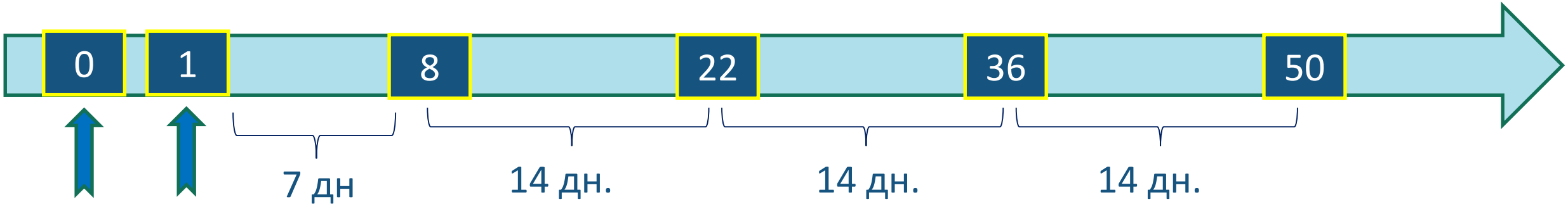
Успешная трансплантация почки ребенку с аГУС от живого донора в РФ проведена 01.06.2015г.

Timothy H.J. Goodship, H. Terence Cook, Fadi Fakhouri et al. // Kidney International 2017, 91, 539-551.

Длительность применения *Экулизумаба* у пациентов с аГУС при трансплантации почки

Профилактика ***Экулизумабом*** должна быть начата до трансплантации почки !!!

- I введение препарата не позднее чем за 1 час до реперфузии донорской почки (у пациентов, ожидающих ургентную трансплантацию почки / трансплантацию от живого донора)
- II введение препарата в первые 24 ч. после трансплантации почки
- Последующие введения препарата осуществляются 1 раз в неделю с переходом на режим 1 раз в 2-3 недели в зависимости от массы тела пациента



Длительность применения *Экулизумаба* у пациентов с аГУС при трансплантации почки

Низкий риск рецидива:

- Изолированная мутация *MCP*
- Длительный период негативных анти-*CFH* антител

Лечение должно быть прекращено после достижения ремиссии

Средний риск рецидива:

- Изолированная мутация *CFI*
- Низкий уровень анти-*CFH* антител
- Отсутствие идентифицированных мутаций
- Мутация с неизвестным эффектом

Возможна отмена ***Экулизумаба*** после стойкой ремиссии*

Высокий риск рецидива:

- Ранее рецидив аГУС у пациента/членов семьи
- Мутация *CFH, C3 и CFB*

Лечение ***Экулизумабом*** пожизненное

****Можно предпринять контролируемую попытку отмены экулизумаба через 12 мес. стойкой ремиссии при отсутствии даже субклинических рецидивов***

1. Loirat Ch, Fakhouri F., Ariceta G. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children// Pediatr Nephrol DOI10.1007/s00467-015-3076-8. 2. Timothy H.J. Goodship, H. Terence Cook, Fadi Fakhouri et al. // Kidney International 2017, 91, 539-551.

Рекомендации по отмене терапии ингибиторами комплемента. KDIGO 2017

Согласно мнению экспертов, возможность отмены терапии ***Экулизумабом*** можно рассматривать в каждом отдельном случае у следующих пациентов:

✓min через 6-12 мес. лечения и min 3 мес. нормализации / стабилизации функции почек
✓возможность отмены через 3 мес. можно рассматривать у детей с патогенными вариантами МСР, быстро достигших ремиссии
✓у пациентов, которым проводился диализ, поддерживающая терапия ***Экулизумабом*** должна проводиться min в течение 4-6 мес. до решения вопроса об отмене препарата

У пациентов, развивших жизнеугрожающие проявления ТМА и перенесших трансплантацию, особенно при отторжении предыдущего трансплантата, отменять терапию ***Экулизумабом*** не рекомендуется

1. Manuel Macia, Fernando de Alvaro Moreno, Tina Dutt, Ingela Fehrrnan, Karine Hadaya5, Christoph Gasteyger and Nils Heyne // Clinical Kidney Journal, 2016, 1-10 , doi: 10.1093/clg/sfwll5. 2. Timothy H.J. Goodship, H. Terence Cook, Fadi Fakhouri et al. // Kidney International 2017, 91, 539-551.

Прогрессированию заболевания и риску ТМА подвержены пациенты любого возраста, но дети особенно

- Риск прогрессирования заболевания:
- ✓ генетический фон
- ✓ возраст во время первой манифестации
- ✓ предыдущие эпизоды ТМА
- ✓ превалирование экстраренальных проявлений
- ✓ модифицированная доза ***Экулизумаба***
- ✓ состояние после трансплантации
- ✓ ассоциированное с беременностью заболевание

- Дети относятся к группе высокого риска, у которых часто встречается комплемент-активирующие состояния (например: инфекции / вакцинация).
- Не следует отменять терапию у детей с жизнеугрожающими симптомами при дебюте заболевания / при отсутствии восстановления функции почек.

Когда/у кого прекращать таргетную терапию? Результаты прекращения терапии экулизумабом

Macia M et al Clin Kid J , 2017, 10(3):310-319

Источник	N	Срок терапии Э до отмены	Рецидив	Срок от отмены Э до рецидива	Рестарт Э	Исход	Примечания
Macia M et al: собственные данные	6 (16-38 лет)	1-14 (мед 6)	4 (66,7%)	2-12 (мед 3)	4	Возврат ФП к исходной	С3 – 1, MCP+п/м CFH -1, нет м - 2
Macia M et al: обзор опубл случаев (всего)	52 (взр)	1 нед-18 мес	15 (28,8%)	3 нед – 17,5 мес			Мут CFH 6/15
Adrissino et al, 2015	16 (взр)	0.7-17,3 (мед 4,3)	5 (31%)	0,4 - 40 мес	5	Возврат ФП к исходной	3/5 – мут CFH
Sheerin et al, 2016	13 (взр)	24-27 нед	3 (23%)	6-36 нед		-	
Macia M et: Глобальный регистр аГУС	61 (взр+д)	1 – 116 нед (мед 19)	12 (20%)	4 – 127 (мед 13)	9	тХПН - 3 (1 – на Э)	CFH – 5/12, CFI 1/12, MCP -1/12 Нет мут 5/12
Эмирова Х.М, 2019 **решение врача** **отказ родителей от лечения** **экономические**	41 (дети) 15 5 21	3-56 мес 6-12 мес 1,5-48 мес	16 (39,0%) 3 (18,8%) 1 (6,2%) 12 (75,0%)	1,5 мес 0,25-12	14-Э 1 -Р	Возврат ФП к исходной - 14; смерть без терапии - 1	

Риск развития ТМА после отмены *Экулизумаба* непредсказуем

► Отсутствие значимой информации на основании определения:

✓CH50: активация комплемента в сыворотке
✓белки комплемента: только очень низкий уровень C3
✓значимость уровней C5a и sC5b9 в плазме сомнительна
✓определение C5b9 на эндотелиальных клетках в обычной практике не выполняется

► Возобновление терапии ***Экулизумабом*** предотвращает дальнейшее развитие ТМА, но не предотвращает снижения рСКФ

► Отмена ***Экулизамаба*** подвергает пациента риску двумя путями:

✓риску прогрессирования заболевания или развития новой ТМА
✓риску не получить описанных клинических преимуществ от длительной таргетной терапии

Macia M. et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome // CKJ 2017

Мониторинг пациентов после прекращения лечения *Экулизумабом*

Контроль Нв, тромбоцитов, шизоцитов, ЛДГ, креатинина, соотношение П/Кр

1 мес. 1раз/нед

2-4 мес. 1 раз /2 нед

> 4 мес. 1 раз/мес

Контроль протеинурии и гематурии самими пациентами с помощью тест-полосок 1-2 раза/нед

Экстраренальные проявления

1. Loirat Ch, Fakhouri F., Ariceta G. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children// Pediatr Nephrol DOI10.1007/s00467-015-3076-8. 2. FADI FAKHOURI, MARC FILA, FRANÇOIS PROVÔT, YAHSOU DELMAS, CHRISTELLE BARBET, VALÉRIE CHÂTELET, CÉDRIC RAFAT, MATHILDE CAILLIEZ, JULIEN HOGAN. CLIN J AM SOC NEPHRO

аГУС – тяжелое заболевание с управляемым прогнозом при своевременной диагностике и проведении таргетной терапии

- Фульминантное течение аГУС требует немедленного начала терапии ***Экулизумабом***
- Оптимальной стратегии мониторинга активности комплемента и развития аГУС, особенно субклинической его формы в отсутствие выраженных симптомов, на данный момент не существует.
- У детей отмечается повышенный риск рецидивирования. В 6/12 случаев развития ТМА после отмены ***Экулизумаба*** были зарегистрированы у детей, так как для них характерна высокая частота событий, приводящих к активации комплемента (инфекции, вакцинация).
- У детей раннего возраста отмена ***Экулизумаба*** должна быть отложена до достижения ребенком возраста >3-5 лет

Вопрос длительности терапии ***Экулизумабом*** должен решаться в каждом случае индивидуально