

Гематологические заболевания и синдромы, обусловленные нарушением регуляции системы комплемента. Современный взгляд на проблему

Докладчик: к.м.н., ст.н.с., доц. Шилова Е.Р.

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА
Санкт-Петербург

11.03.2016



Нобелевская премия по физиологии и медицине 1919 г.



**Jules Bordet -
(Жюль Борде)**
1870-1961

Иммунная
сыворотка

+

Бактерия



Лизис

Неиммунная
сыворотка

+

Бактерия



Нет лизиса

Инактивированная
сыворотка

+

Бактерия



Нет лизиса

Бактерия



Лизис

Бельгийский бактериолог и иммунолог, открывший и установивший роль комплемента в образовании комплекса антиген-антитело

Система комплемента

- Каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов и поддержания гомеостаза.
- Участвует в реализации иммунного ответа организма, являясь важным компонентом как врождённого, так и приобретённого иммунитета.
- Система белков, объединяющихся в систему комплемента, включает около 20 взаимодействующих компонентов - растворимых белков, циркулирующих в крови и тканевой жидкости: С1 (комплекс из трех белков), С2, С3-С9, фактор В, фактор D и ряд регуляторных белков

[Register ▶](#)[Login ▶](#)[Home](#)[Diseases of
complement dysregulation](#)[PNH](#)[aHUS](#)[Resources](#)[Ask the experts](#)[News](#)

ACADEMY FOR COMPLEMENT INHIBITION

[Home ▶▶](#)

**ACI Steering
Committee**

Welcome to the Academy for Complement Inhibition online portal

The Academy for Complement Inhibition (ACI) is a scientific and educational resource intended for a global audience of healthcare professionals outside the US with an interest in complement dysregulation syndromes.

[Take our site tour](#) and discover the many features of the ACI online portal.

What's new...

New data highlights from the 51st ERA-EDTA Annual Meeting

Recent data from long-term clinical trials of eculizumab in patients with atypical Haemolytic Uraemic Syndrome (aHUS) were presented at the 51st European Renal

Основные функции системы комплемента:

1. Лизис (разрушение) микробов (MAC)
2. Опсонизация (процесс адсорбции опсопинов на поверхности микроорганизмов и других инородных частиц, который стимулирует и облегчает фагоцитоз данных частиц) (C3b, C4b, C1q)
3. Генерация воспалительной реакции (C5a, C3a, C5b-9)
4. Выделение медиаторов воспаления из тучных клеток
5. Сокращение гладкомышечных клеток
6. Повышенная проницаемость сосудов
7. Хемотаксис и активацию фагоцитов (C5a)
8. Процессинг иммунных комплексов (C3b, C4b, CR1)
9. Укрепление В-и Т-клеточного иммунного ответа (естественные (эндогенные) адьювантные эффекты через C3d-CD21 и iC3b-CR

Система комплемента

- Комплемент всегда активирован, а при стимуляции в случае инфекционных процессов, под воздействием антител и инородных субстанций, при беременности, оперативных вмешательствах, стрессе, физической нагрузке, травмах происходит дальнейшее усиление активации комплемента.

Активация комплемента

- Процесс активации происходит в виде **каскада**.
- Большинство **ранних компонентов** — **проферменты**, последовательно активируемые путем протеолиза. Когда профермент специфическим образом расщепляется, он становится активным протеолитическим ферментом для следующего профермента
- **Агрегация поздних компонентов** (C5, C6, C7, C8 и C9) в большой белковый комплекс, вызывающий лизис клеток (литический, или мембраноатакующий, комплекс-**МАК**) **происходит в результате ряда последовательных реакций** протеолитической активации **с участием ранних компонентов** (C1, C2, C3, C4, фактора В и фактора D)
- Поскольку многие из активированных компонентов прочно связываются с мембранами, **большинство этих событий происходит на поверхностях клеток**

Пути активации

Классический путь

- Запускается иммунными комплексами (АГ+АТ), определенными вирусами, грамм отрицательными бактериями, и С-реактивным белком

Альтернативный путь

- Всегда активен/неспецифичен
- Иницируется при гидролизе C_3 ($H_2O + C_3$)
- Дополнительно запускается бактериями, грибами, вирусами и опухолевыми клетками

Лектиновый путь

- Запускается микроорганизмами с маннозными группами на мембране клеток

Все 3 пути объединяются в общий терминальный путь

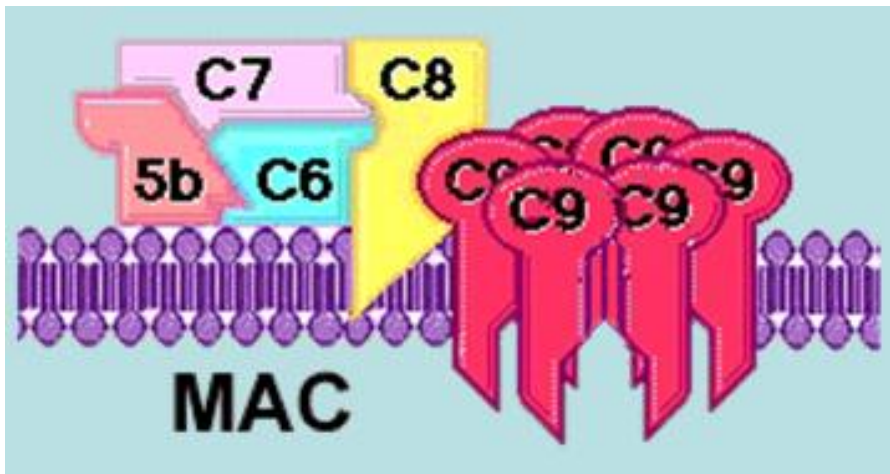
Каскад системы комплемента



References: 1. Zipfel PF et al. Vaccine. 2008;26(suppl 8):I67-174. 2. Figueroa JE, Densen P. Clin Microbiol Rev. 1991;4:359-395. 3. Walport MJ. N Engl J Med. 2001;344:1058-1066. 4. Rother RP et al. Nat Biotechnol. 2007;25:1256-1264. 5. Meyers G et al. Blood. 2007;110:Abstract 3683. 6. Hill A et al. Br J Haematol. 2010;149:414-425. 7. Hillmen P et al. Am J Hematol. 2010;85:553-559. 8. Parker C et al. Blood. 2005;106:3699-3709. 9. Hillmen P et al. N Engl J Med. 1995;333:1253-1258. 10. Nishimura J et al. Medicine (Baltimore). 2004;83:193-207. 11. Caprioli J et al. Blood. 2006;108:1267-1279. 12. Noris M et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1844-1859. 13. George JN. Blood. 2010;116:4060-4069. 14. Loirat C et al. Pediatr Nephrol. 2008;23:1957-1972. 15. Ståhl AL et al. Blood. 2008;111:5307-5315. 16. Hosler GA et al. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:834-839. 17. Ariceta G et al. Pediatr Nephrol. 2009;24:687-696.

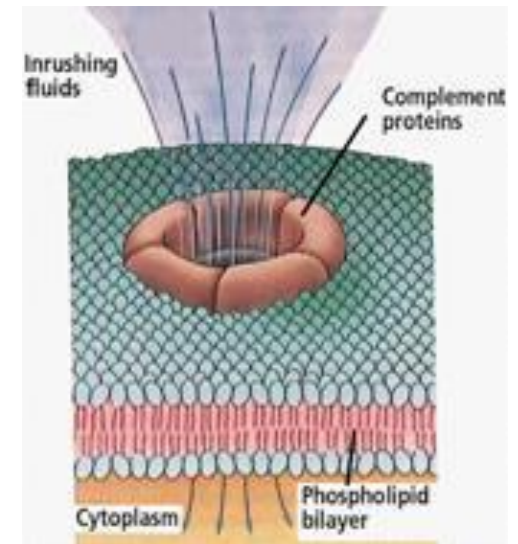
Схема образования МАК

- С5-конвертаза расщепляет фракцию С5. Появившаяся в результате этого активная фракция С5b присоединяет фракцию С6.
- Комплекс С5bС6 присоединяет фракцию С7.
- Комплекс С5bС6С7 встраивается в фосфолипидный биослой мембраны клетки
- К комплексу присоединяется белок С8, который катализирует полимеризацию 10 – 16 молекул белка С9. Полимер формирует в мембране пору диаметром около 10 нм, что приводит к лизису клетки.
- **Комплекс С5bС6С7С8С9 называется мембранатакующим комплексом (МАК).**



Формирование поры в фосфолипидном слое микробной мембраны:

При участии одной единицы С3-конвертазы формируется около 1000 пор.



Регуляция системы комплемента

Предотвращение повышенной активации и повреждения клеток и органов хозяина контролируется рядом белков – ингибиторов:

Белки-регуляторы на мембране

- CR1 (CD35)
- Фактор, ускоряющий инактивацию комплемента – DAF-complement decay accelerating factor (CD55)
- CD59
- CD46
- мембрано-связанный кофакторный протеин (MCP, CD46)

Белки-регуляторы в плазме

- Фактор I
- Фактор H



Активаторы

Внешние

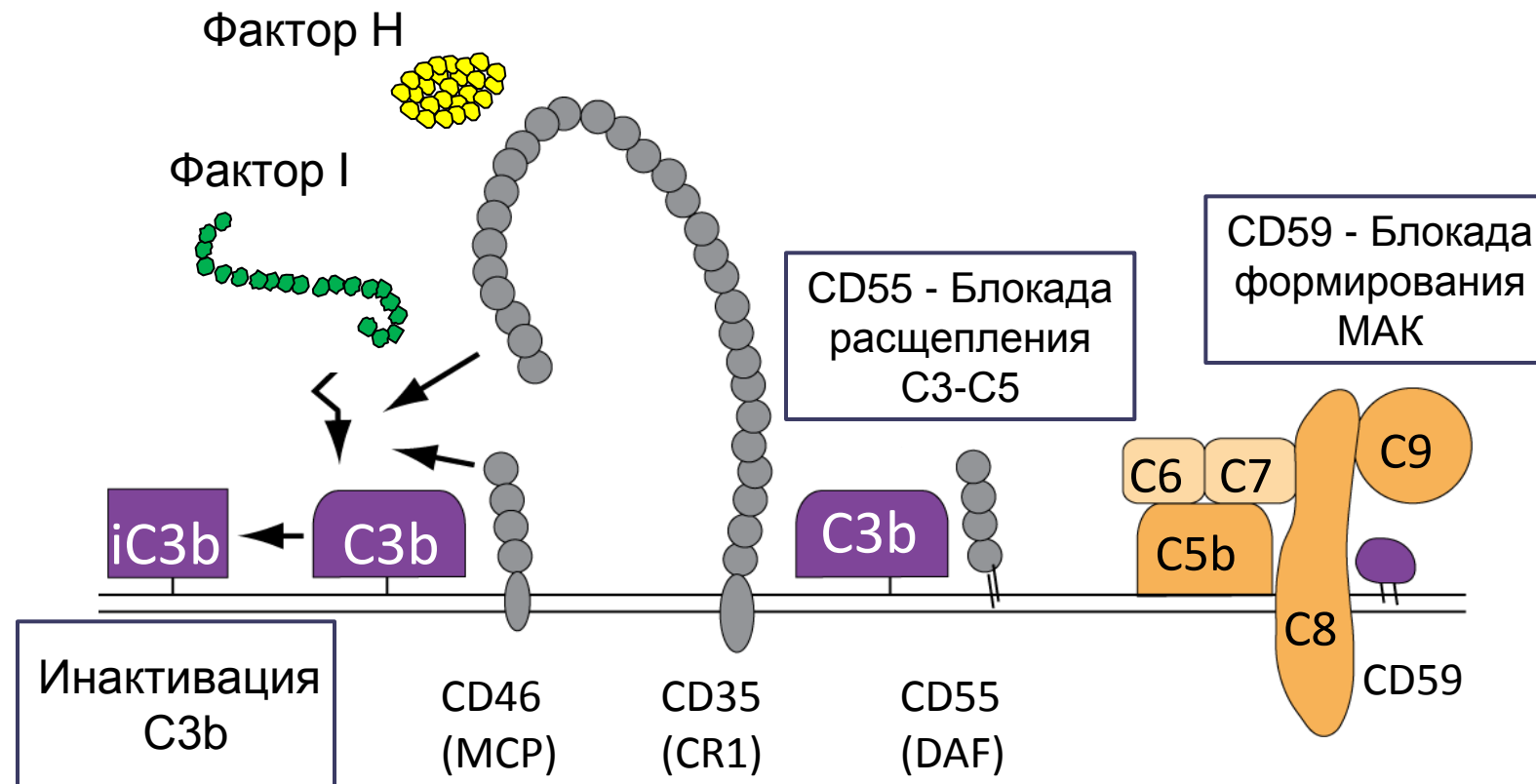
- Инфекционные агенты
- Хирургические вмешательства
- Травмы

Внутренние

- Беременность
- Аутоиммунные процессы
- Стресс

- Система комплемента находится в равновесном состоянии благодаря балансу процессов активации и ингибиции
- При нарушении контроля и избыточной активации комплемента - развитие ряда заболеваний

Белки-регуляторы комплемента



Закон Мэрфи (Murphy's law)

Anything that can go wrong will go wrong – Если неприятность может случиться, она обязательно случится

- Все, что может испортиться, портится.
- Все, что не может испортиться, портится тоже.

.

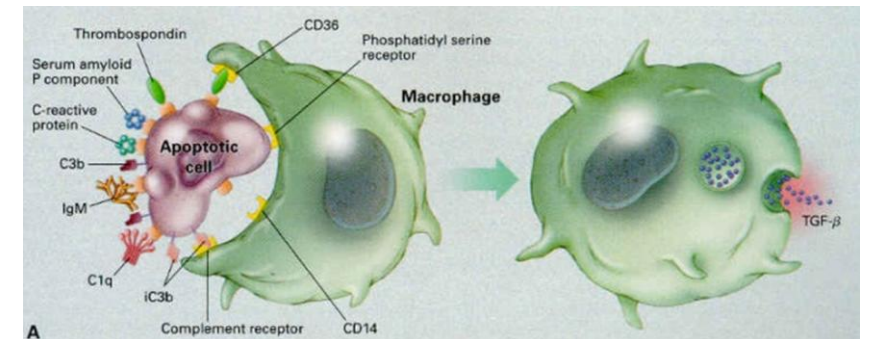
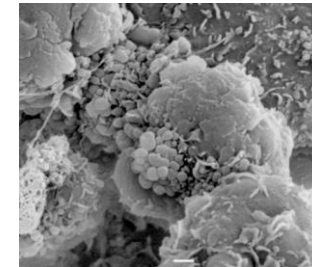
Двойственная роль системы комплемента в развитии иммунологического воспаления

1. Гиперэргия

- воспаление и повреждение тканей (C5a и MAC)*

2. Гипоэргия

- Отсутствие клиренса микробов или поврежденных клеток
 - персистенция инфекции
 - сохраняются частички или микробные компоненты → (ауто) иммунные реакции
 - СКВ, СКВ-подобный синдром



Дефицит ингибиторов комплемента

- В норме ингибиторы комплемента защищают тромбоциты, лейкоциты и эндотелий
- Без ингибиторов - **постоянная, неконтролируемая и избыточная активация комплемента** вызывает хроническую активацию тромбоцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток приводя к воспалению и множественным тромбозам с окклюзией мелких сосудов во всем теле (системная ТМА)
- **Генетический дефицит ингибиторов комплемента обуславливает пожизненный риск развития системной комплемент зависимой ТМА**

Описано множество генетических мутаций в генах ингибиторов комплемента и продолжается идентификация новых мутаций

- Link With Low C3
- Homozygous *CFH* Deficiency
- Hybrid (*CFH-CFHRI*)
- Association With Low *CFH*
- Link With RCA – *CFH* Mutations (SCR20)
- Heterozygous *CFH* Deficiency
- *CFI* Mutations
- C3 Mutations
- Thrombomodulin Mutations
- *MCP* Mutations
- Anti-FH Auto-Antibodies
- Homozygous *MCP* Deficiency
- *CFB* Mutations
- *DCFHR1/DCFHR3* Deletion
- 1. Le Quintrec M, et al. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:641-65; 2. Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844–1859; 3. Loirat C, et al. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1957–1972; 4. Kavanagh D, Goodship T. *Curr Opin Hematol.* 2010;17:432-438; Zipfel P F et al. *PLOS Genetics* 2009; 5. Kavanagh D, et al. *Br Med Bull.* 2006;77-78:5-22; 6. Noris M, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1676–1687

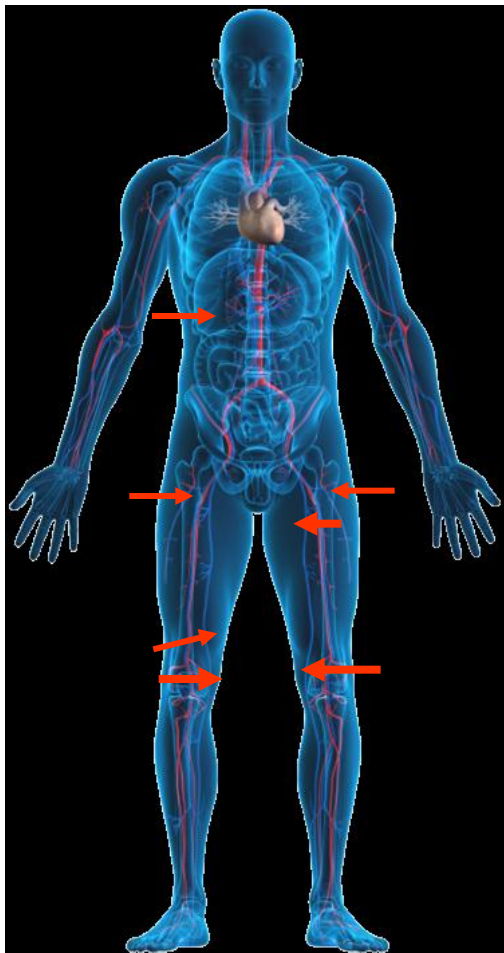
Заболевания, обусловленные нарушением регуляции системы комплемента (1)

Заболевание	Звено с-мы комплемента	Патофизиология
Болезнь плотных депозитов	Активация альтернативного пути - дефицит или функциональная блокировка N-окончания ф-ра Н (SCR1-5) (C3-ассоциированная)	Осаждение C3 и MAC на базальной мембране - мембранопролиферативный нефрит
Миастения гравис	IgG антитела против AChRs	Повреждение постсимпатической мембраны
Наследственный ангионевротический отек	Компонент комплемента белка плазмы C1-INH1	Избыток C-кинина и др. медиаторов с отёком кожи, слизистых
Мультифокальная моторная нейропатия	C3 комплемент зависимое разрушение моторных нервов	Блок в нижних двигательных нейронах
Дерматомиозит	Активация комплемента-отложение МАК в капиллярах	Микроангиопатия в перифасцикулярных участках мышц и кожи

Заболевания, обусловленные нарушением регуляции системы комплемента (2)

Заболевание	Звено с-мы комплемента	Патофизиология
Возрастная макулярная дегенерация	Изменение порядка аминокислот: Y402H в SCR7 из FH	Основная причина слепоты в развитых странах в возрасте > 65 лет
Катастрофический АФЛС	Антифосфолипидные антитела в организме	Тромботические окклюзии мелких кровеносных сосудов, полиорганная недостаточность
Синдром Гудпасчера	C3b и C4b, анафилотоксин	Системный капиллярит
Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)	Активация альтернативного пути - дисфункция или низкий уровень фактора H	Микроангиопатическая гемолитическая анемия, острая почечная недостаточность
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)	Активация альтернативного пути – дефект якорных протеинов	Комплемент-обусловленный хронический внутрисосудистый гемолиз

Системные проявления заболеваний, обусловленных нарушением регуляции системы комплемента



- Тромботические микроангиопатии – патологические состояния, характеризующиеся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией
- Внезапное и прогрессирующее повреждение органов – мишеней, острая почечная недостаточность

**Отёк и разрушение
эндотелиальных
клеток**

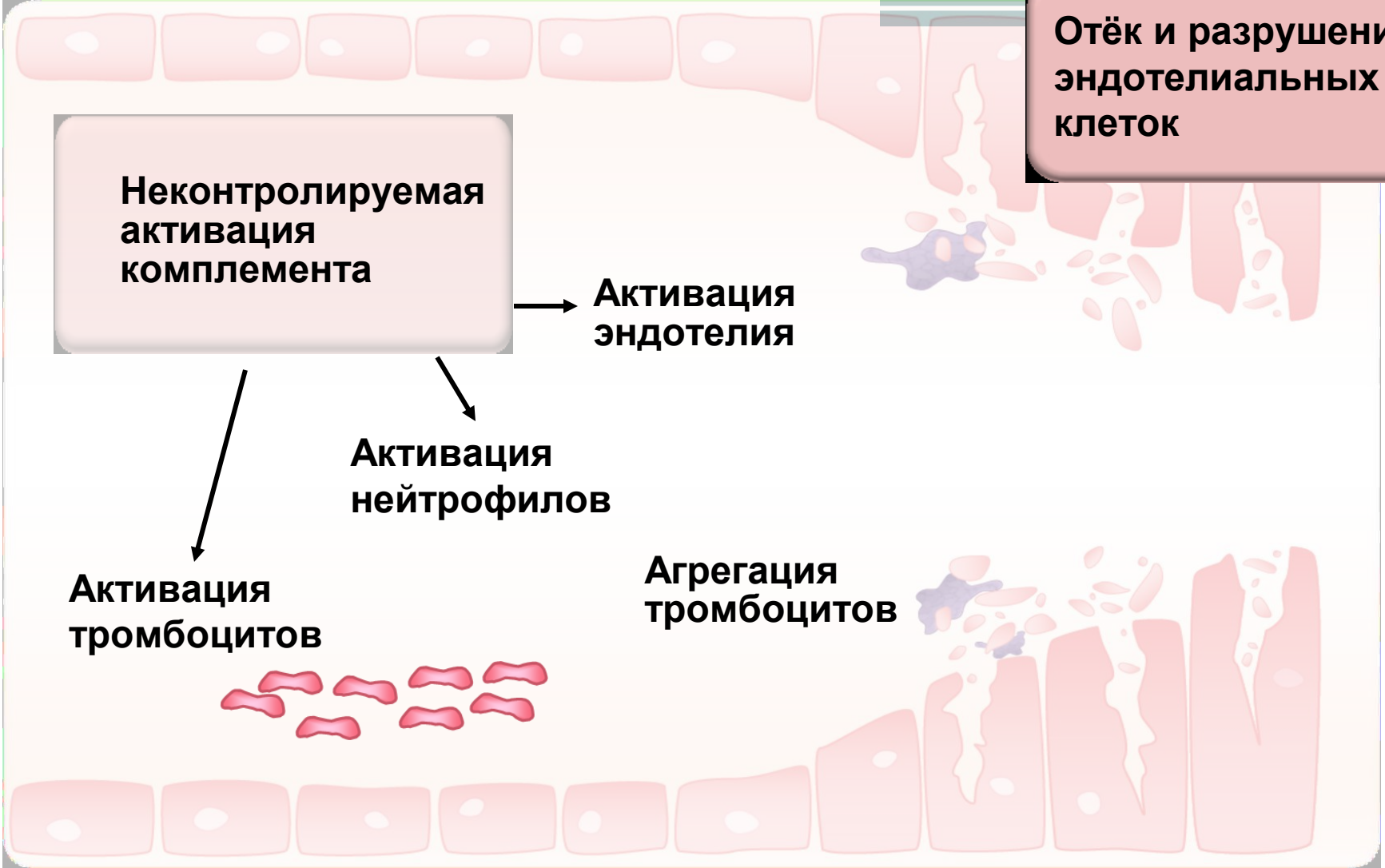
**Неконтролируемая
активация
комплемента**

**Активация
эндотелия**

**Активация
нейтрофилов**

**Активация
тромбоцитов**

**Агрегация
тромбоцитов**

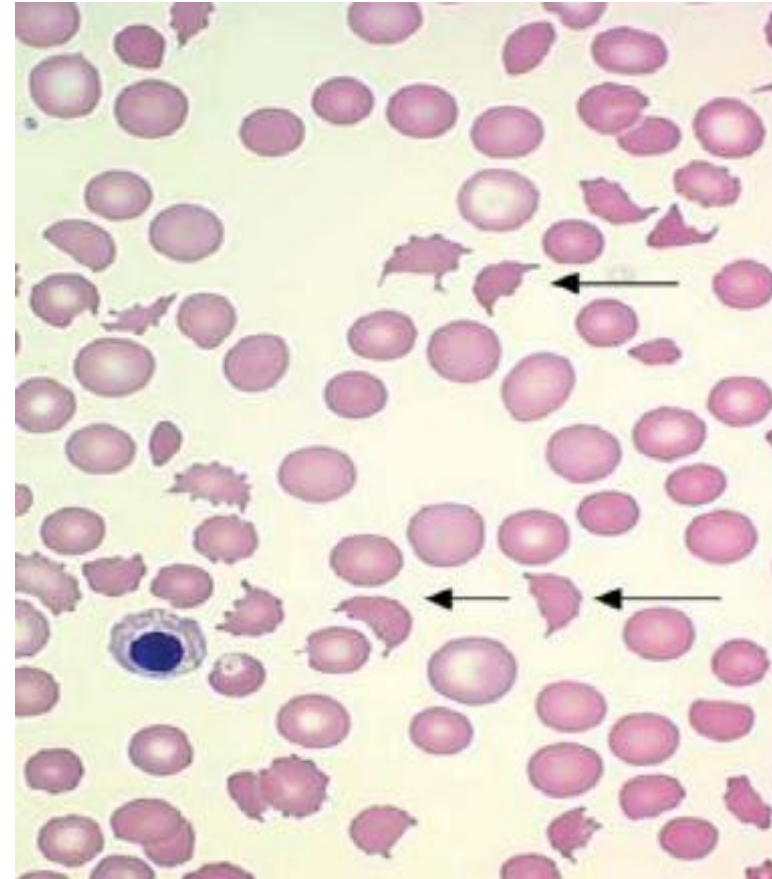


- Потребление тромбоцитов
- Механический гемолиз
- Образование тромбов

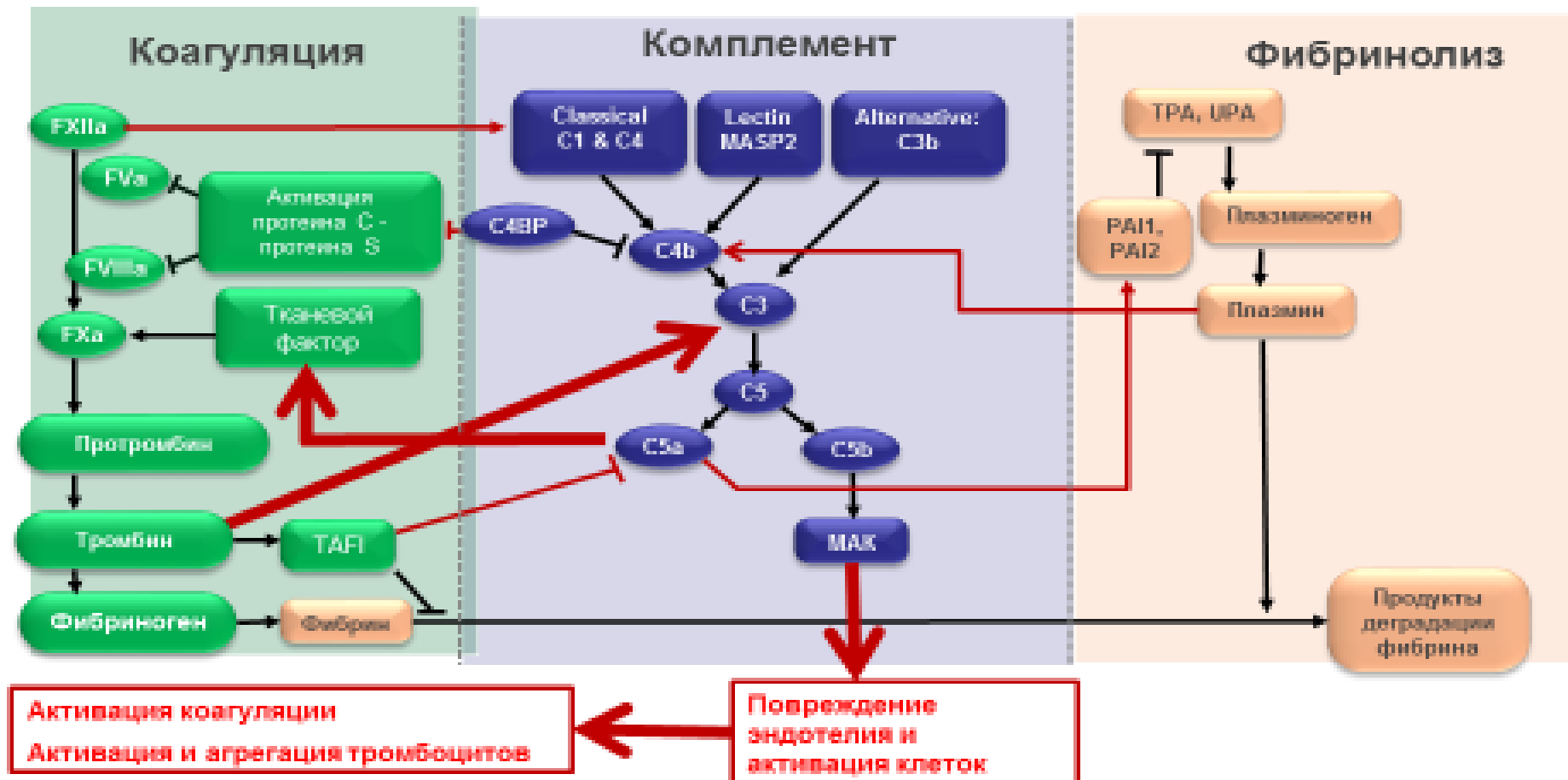
- Окклюзия вен
- Воспаление
- Ишемия Гипоксия

Последствия системной комплемент зависимой ТМА – Микроангиопатический гемолиз

- Микроангиопатический гемолиз
- Травматическое разрушение эритроцитов в воспаленных и окклюзированных сосудах
- ЛДГ ↑, гаптоглобин ↓
- Шизоциты, фрагментация
- Низкий гемоглобин



Активация комплемента взаимосвязана с системой коагуляции (S. Jokiranta)¹



1. Отображены наиболее значимые взаимосвязи. Схема адаптирована из Rittirsch et al., Nature Rev Immunol 2008; 8, 776-787

УТВЕРЖДЕН
 постановлением Правительства
 Российской Федерации
 от 26 апреля 2012 г. № 403

ПЕРЕЧЕНЬ

жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких
 (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению
 продолжительности жизни граждан или их инвалидности



	Код заболевания*
1. Гемолитико-уремический синдром	D59.3
2. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркизафавы-Микели)	D59.5
3. Апластическая анемия неуточненная	D61.9
4. Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра)	D68.2
5. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	D69.3
6. Дефект в системе комплемента	D84.1
7. Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	E22.8
8. Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)	E70.0, E70.1
9. Тирозинемия	E70.2
10. Болезнь "кленового сиропа"	E71.0
11. Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	E71.1
12. Нарушения обмена жирных кислот	E71.3
13. Гомоцистинурия	E72.1

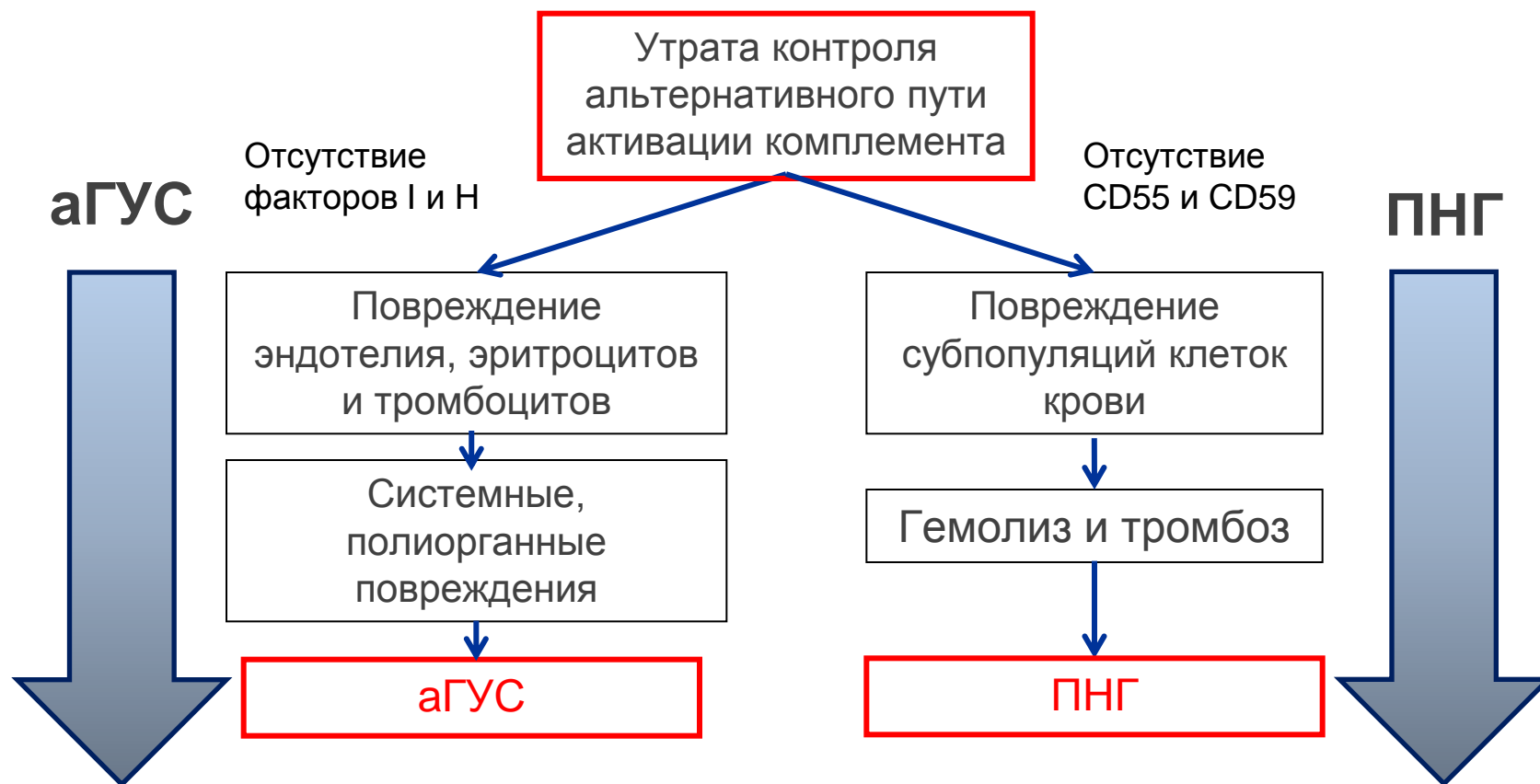
	Код заболевания*
14. Глютарикацидурия	E72.3
15. Галактоземия	E74.2
16. Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри-Андерсона), Нимана- Пика	E75.2
17. Мукополисахаридоз, тип I	E76.0
18. Мукополисахаридоз, тип II	E76.1
19. Мукополисахаридоз, тип VI	E76.2
20. Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	E80.2
21. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	E83.0
22. Незавершенный остеогенез	Q78.0
23. Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	I27.0
24. Юношеский артрит с системным началом	M08.2

* Указывается в соответствии с Международной статистической классификацией
 болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра.



Многие из патологических состояний,
 обусловленных нарушением
 регуляции системы комплемента
 дебютируют с гематологических
 проявлений и сопровождаются
 закономерными изменениями со
 стороны кроветворной системы

Хроническая активация альтернативного пути приводит к развитию аГУС или ПНГ



Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)

- «болезнь, развивающаяся вследствие соматической мутации в стволовых клетках, ведущей к появлению аномальной популяции эритроцитов, характеризующихся повышенной чувствительностью клеточной оболочки к комплементу; проявляется постоянным внутрисосудистым гемолизом, иногда усиливающимся (чаще в ночное время) до возникновения гемоглобинурии»

Приобретенная гемолитическая анемия

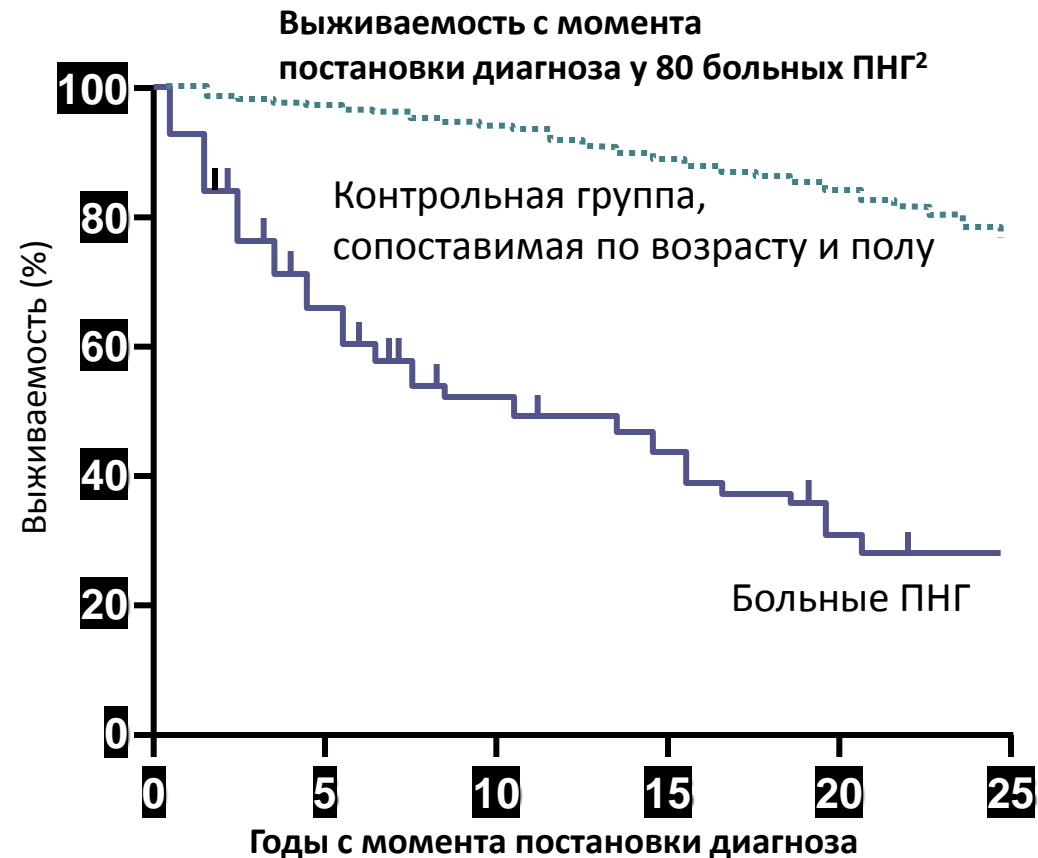


**Приобретенная патология гемопоэтических
стволовых клеток (stem cell disorder)**



Пароксизмальная ночная гемоглинурия: хроническое, жизнеугрожаемое заболевание

- Распространенность — 10,9 на миллион¹
- Летальный исход в течение 5 лет: 35%, 10 лет: 50%²
- Диагностируется в любом возрасте, средний возраст — 30 лет³
- Жизнеугрожаемое заболевание^{3,4}
- Прогрессирующее заболевание⁵



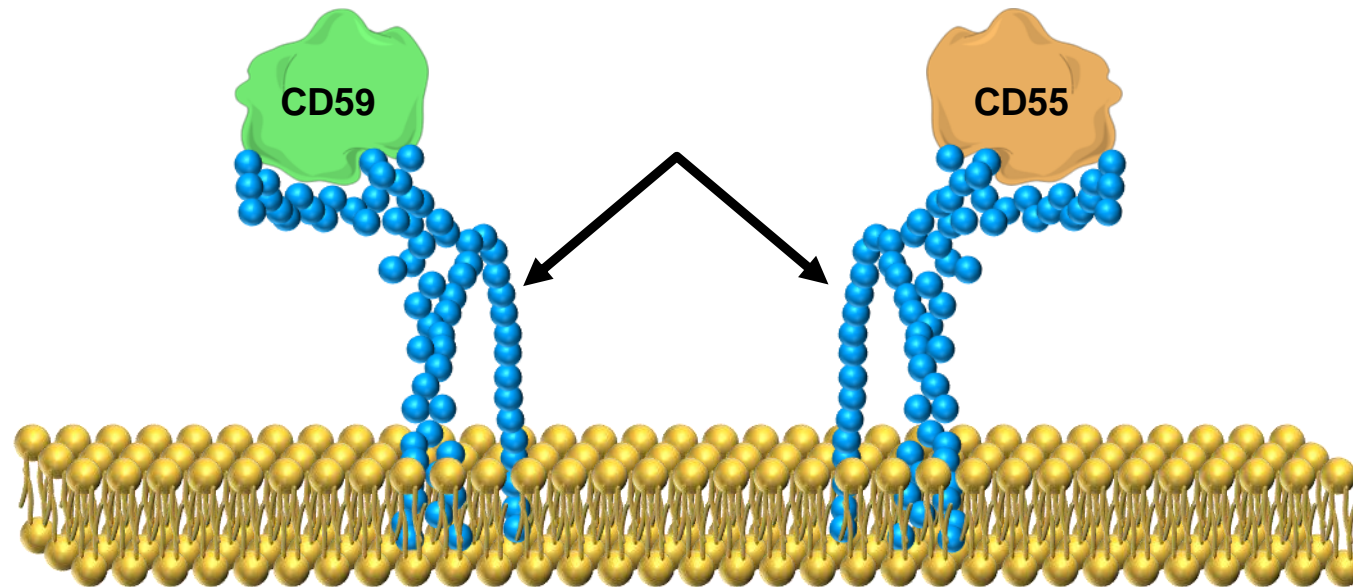
Соматическая мутация гена **PIG-A** предотвращает присоединение всех белков с ГФИ-якорями к поверхности клетки

CD59

- Формирует защитный барьер эритроцитов от лизиса, активированного комплементом¹
- Предотвращает образование мембраноатакующего комплекса

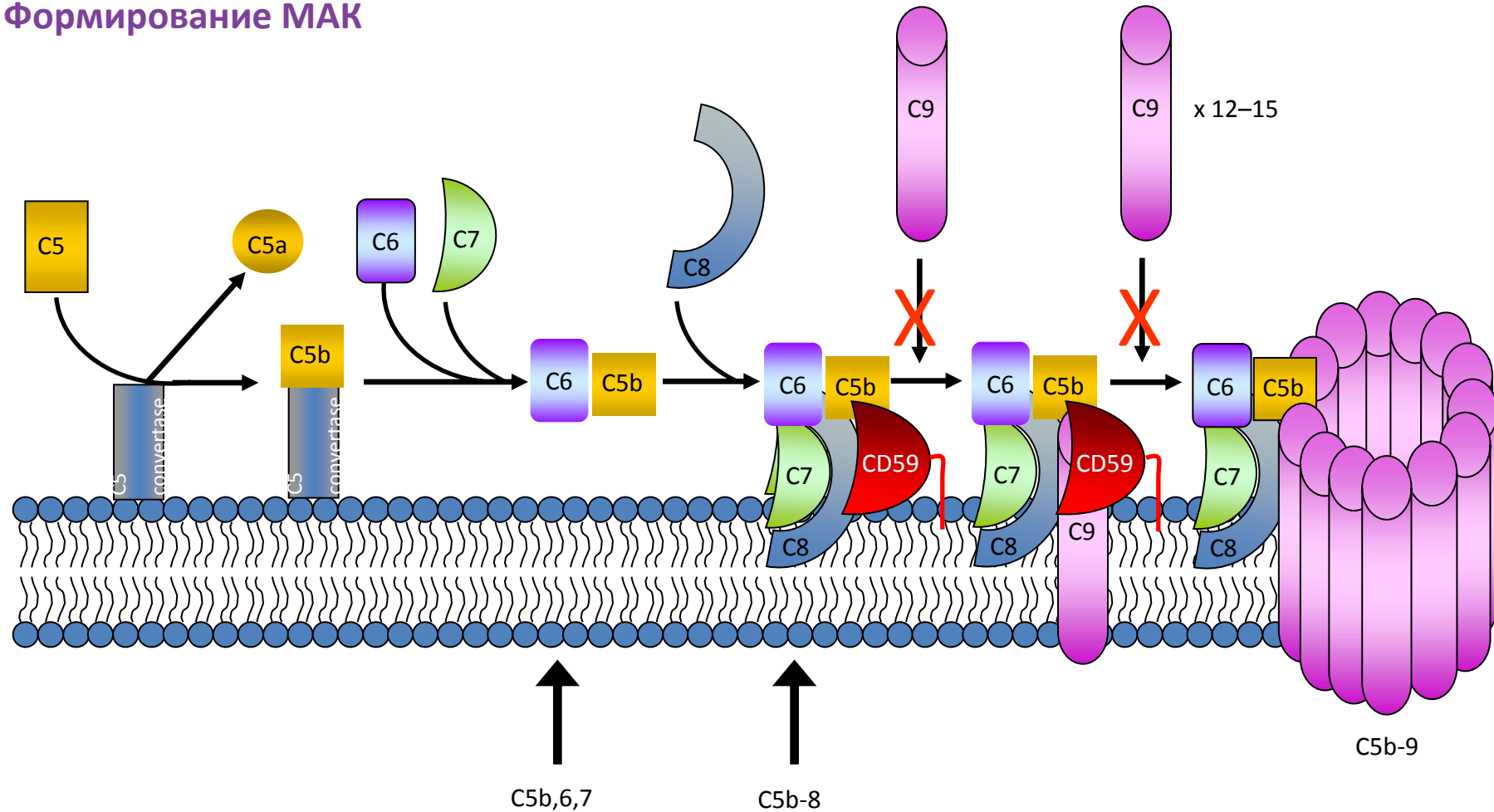
CD55

- Предотвращает формирование и способствует нестабильности конвертаз C3, ослабляя каскад реакций комплемента²

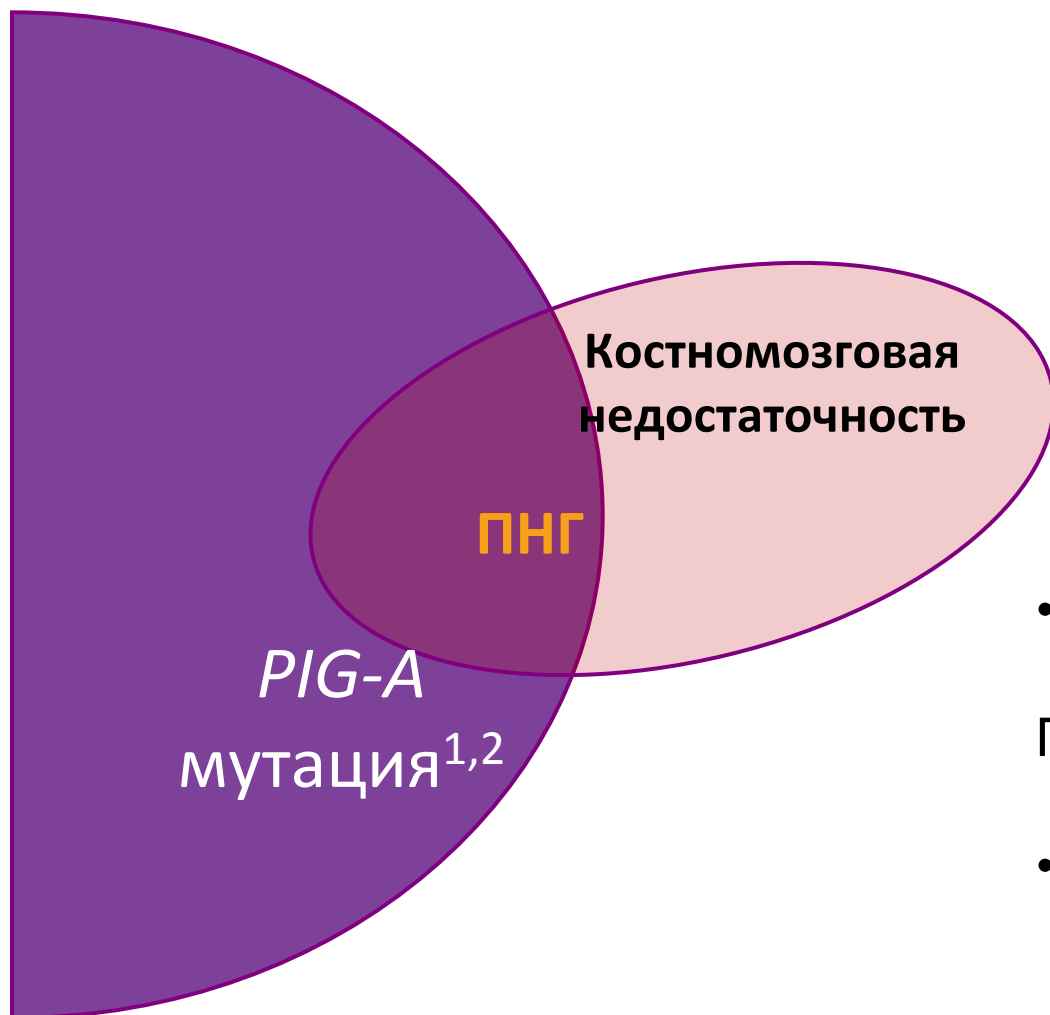


ПНГ: патофизиология

Формирование МАК



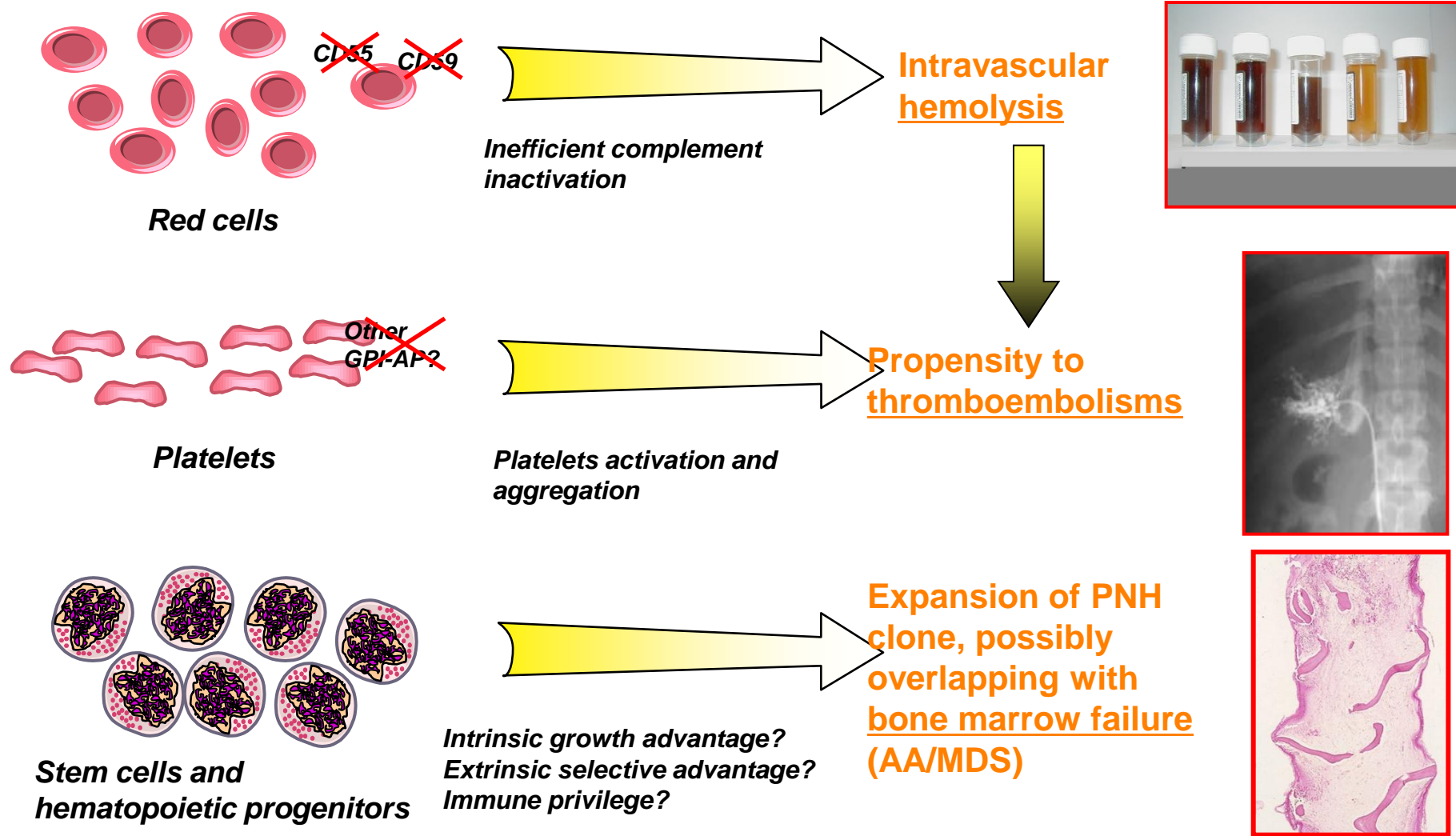
ПНГ: патофизиология



- Потеря экспрессии GPI-связанных белков (CD59, CD55) на гемопоэтических клетках и их потомках
- «Заболевание» СКК
- Сосуществование мутантного (GPI-) и 'нормального' (GPI+) гемопоэза
- Взаимосвязь с другими клиническими вариантами недостаточности кроветворения : АА и МДС
ПНГ клоны чаще встречаются у пациентов с КМН²⁻⁵
25–65% при АА 10–25% при МДС
- Иммуноопосредованный «инсульт» КМ кроветворения → экспансия ПНГ клона^{1,2}

1. Araten DJ *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5209–14 2. Johnson RJ, Hillmen P. *Mol Pathol* 2002;55:145–52;
3. Wang H *et al.* *Blood* 2002;100:3897–902;; 4. Iwanga M *et al.* *Br J Haematol* 1998;102:465–74;
5. Maciejewski JP *et al.* *Br J Haematol* 2001;115:1015–22

Основные проявления ПНГ¹⁻²



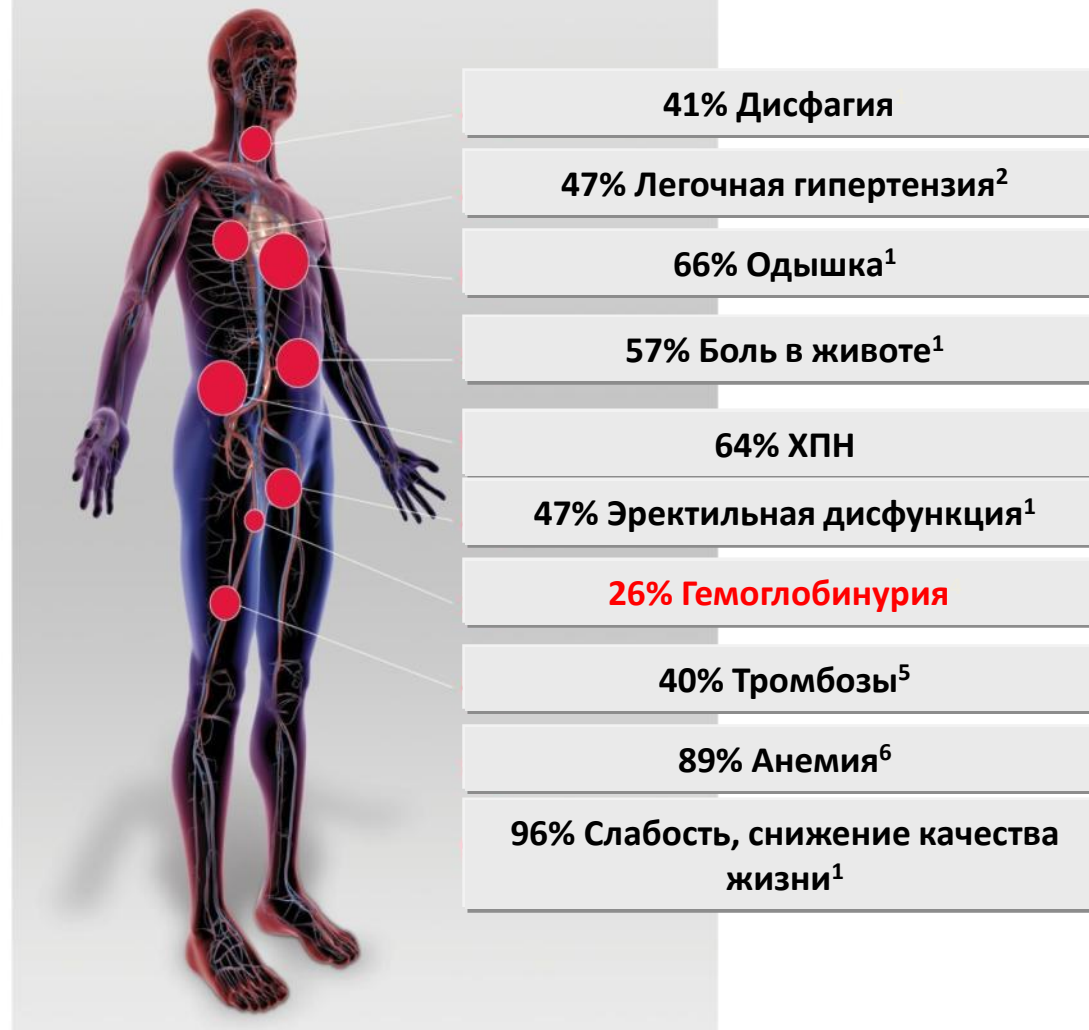
1. Brodsky R Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In: Hematology - Basic Principles and Practices. 4th ed. R Hoffman; EJ Benz; S Shattil et al, eds. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005; p. 419-427. 2. Rother RP et al. *JAMA*. 2005;293:1653-1662.

Хронический гемолиз — первопричина патологических синдромов и смертности при ПНГ



Последствия хронического гемолиза

Симптомы ПНГ (%)



Истощение уровня NO лежит в основе большинства симптомов ПНГ



*cGMP - циклическая гуанинмонофосфатаза; **TAT – тромбин-антитромбин

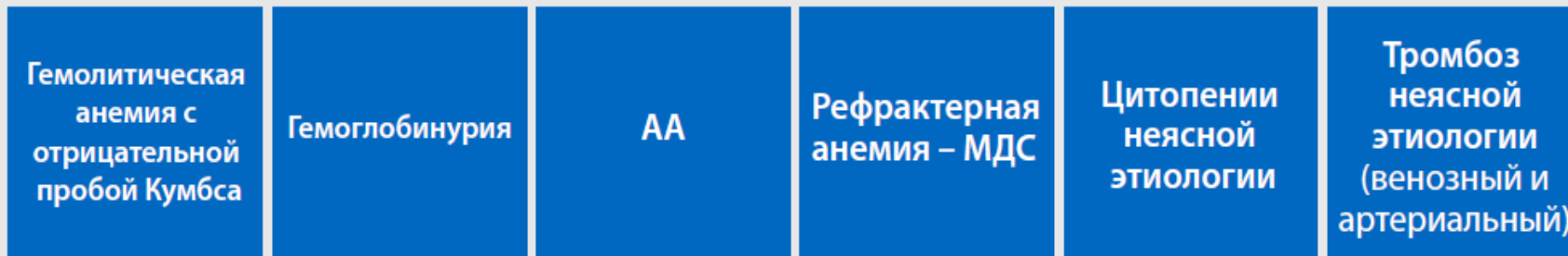
ПНГ: тромботические события

Тромбозы: ~40% пациентов

Локализация	Пациенты, %
Интраабдоминальные венозные тромбозы	18
Вены печени	8
Нижняя полая вена	3
Мезентериальные вены	4
Другие	3
Другие венозные тромбозы	23
Церебральные вены	4
ТЭЛА / тромбозы глубоких вен	16
Тромбофлебиты	3
Артериальные тромбозы	6

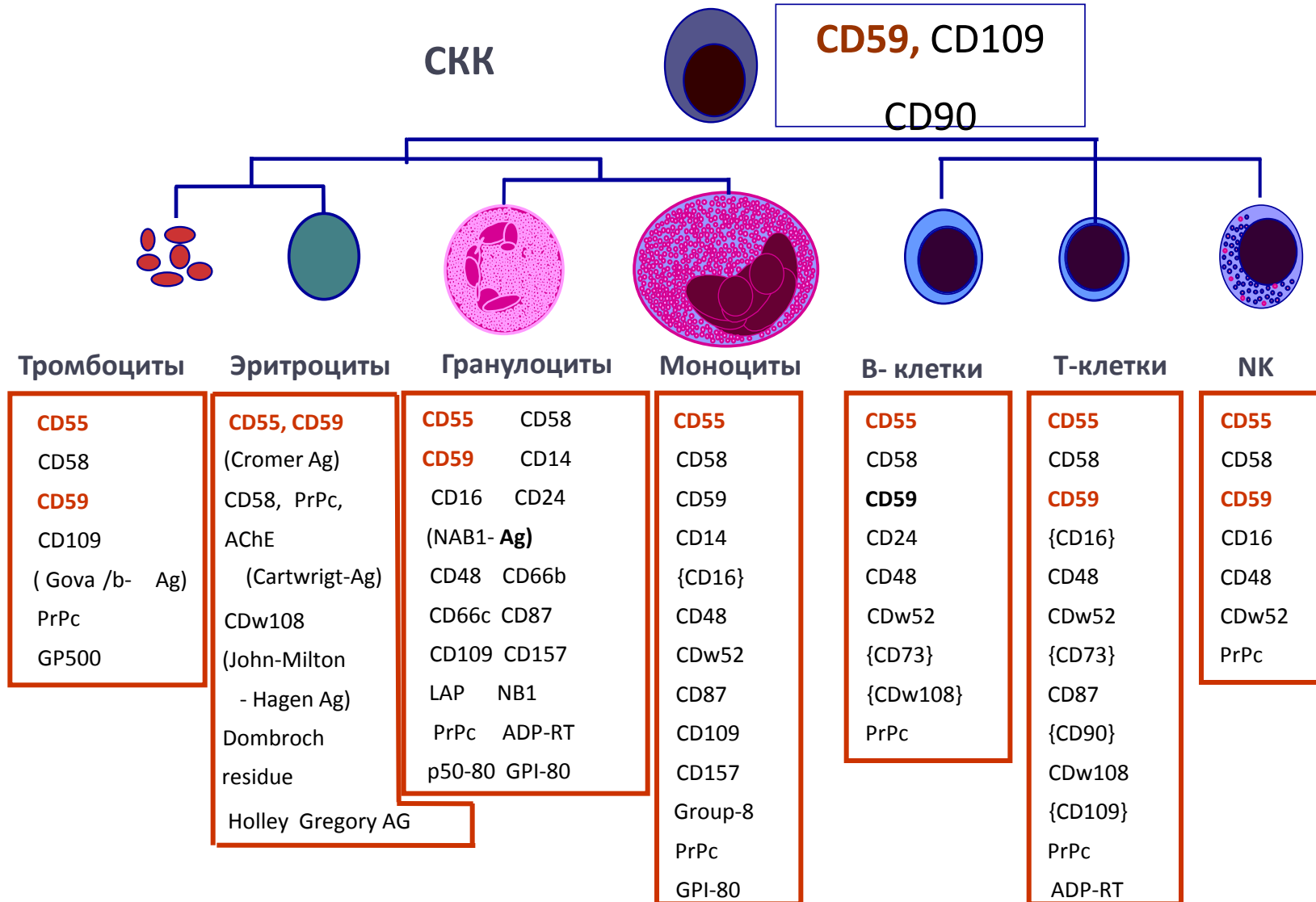
ПНГ – диагностика

Алгоритм диагностики ПНГ^{2,3}

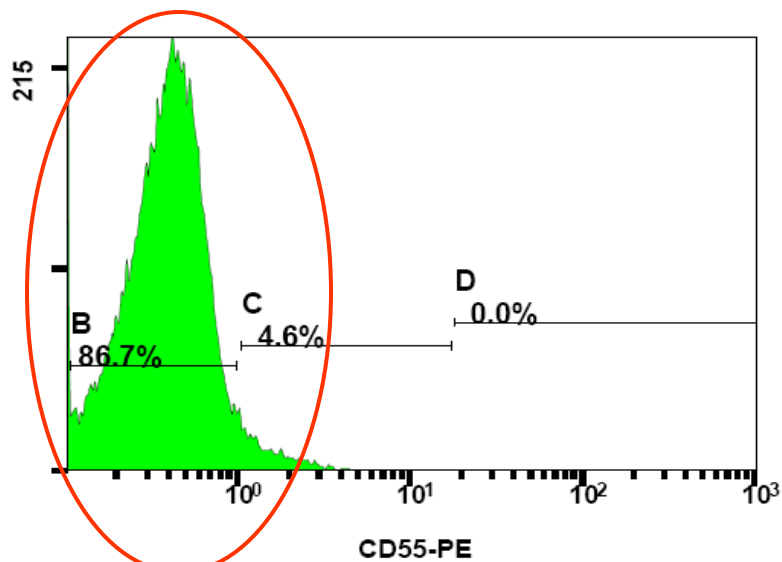
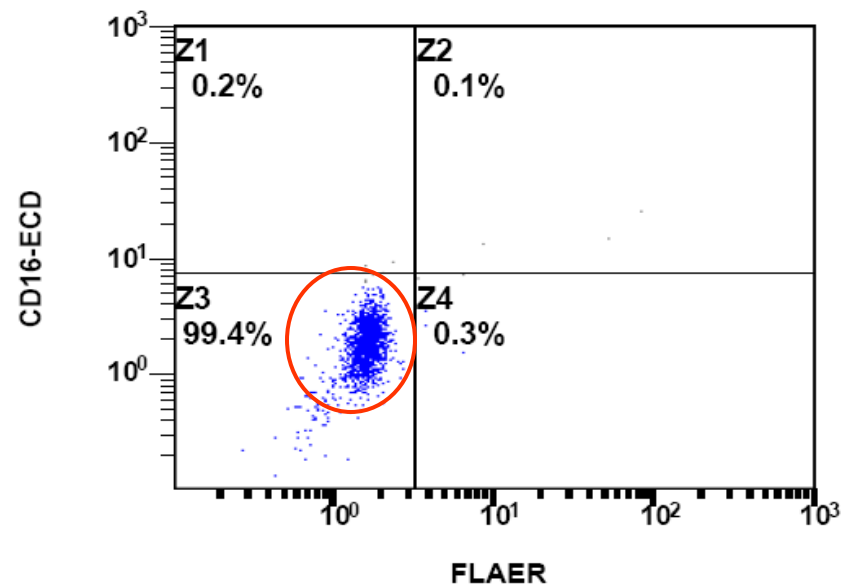
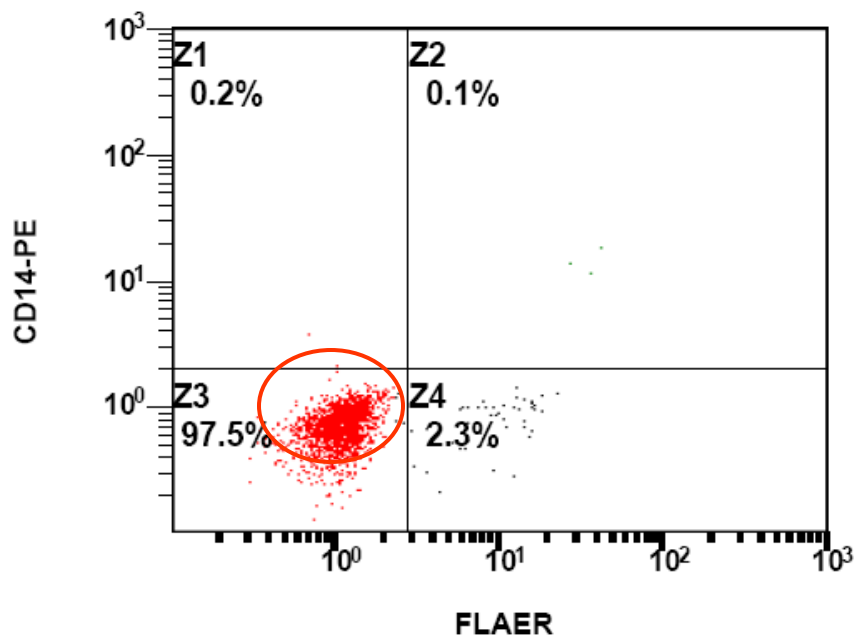


**Подтвердите или исключите
диагноз ПНГ, опираясь на
результаты проточной
цитометрии и оценку
клинических симптомов**

ПНГ



ПНГ - диагностика - больная И.



Заключение: имеется выраженный ПНГ-клон (>90%) среди моноцитов, гранулоцитов и эритроцитов.

Анализ проведен в лаборатории РНИИГТ

Диагностика ПНГ

Лаборатории, где проводят проточную цитометрию на выявление клона:

- Санкт-Петербург – 5 (основные лаборатории: РНИИГТ, СПбГМУ им. Павлова)
- Москва – 4 (основная лаборатория: диагностический центр ГКБ им. Боткина)
- Казань – 1
- Екатеринбург - 2
- Новосибирск – 1
- Уфа – 1
- Тюмень – 1
- Ростов – 1
- Барнаул – 1

Лечение ПНГ

- **Трансфузии**

Временное лечение анемии

Угроза перенасыщения железом

- **Антикоагулянты**

Неэффективны в лечении многих больных

Угроза кровотечения

- **Поддержание кроветворения, стимуляция эритропоэза**

Фолиевая кислота, железо и вещества, стимулирующие эритропоэз, могут увеличить размер клонов и способствовать гемолизу

- **Стероиды/андрогенные гормоны**

Контролируемые клинические исследования не проводились

Нежелательные явления

Поддерживающая терапия при ПНГ не направлена на хроническую неконтролируемую активацию комплемента и мало влияет на развитие жизненноугрожающих осложнений

ПНГ–Трансплантация костного мозга

Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)

Stella Santarone,¹ Andrea Bacigalupo,² Antonio M. Risitano,³ Elena Tagliaferri,⁴ Erminia Di Bartolomeo,¹ Anna Paola Iori,⁵ Alessandro Rambaldi,⁶ Emanuele Angelucci,⁷ Alessandra Spagnoli,⁸ Federico Papineschi,⁹ Stefania Tamiazzo,¹⁰ Marta Di Nicola,¹¹ and Paolo Di Bartolomeo¹

Средний возраст	32 г (22-60)
Тромбозы	46%
Родственный донор	24
Неродственный донор	2
Полное отторжение	8%
ОРТПХ/хРТПХ (острая/хроническая реакция отторжения «трансплантат против хозяина)	42%/50%

Смертность за 10 лет 43%

другие источники:

- Santarone S at all. (Hematologica + EBMT 2008 abstract): **общая смертность 42 % , 34% за первые 6 месяцев.**
- Parker 2005: **смертность 44% за 10 лет**
- Latour at all (Blood): **смертность 42%**
- Withspoon at all: **смертность 43%**

Вывод: Нет данных, подтверждающих увеличение выживаемости больных с ПНГ после ТКМ по сравнению со стандартной поддерживающей терапией

Атипичный Гемолитико-Уремический Синдром (а-ГУС) : комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА)

- Является хроническим системным заболеванием, возникающим вследствие генетического дефекта регуляторов комплемента и проявляющимся ТМА^{1,2}
- Проявляется основными клиническими симптомами ТМА:
 - Снижение уровня тромбоцитов¹
 - Признаки микроангиопатического гемолиза (Кумбс негативная гемолитическая анемия, повышение ЛДГ, снижение гаптоглобина, шизоциты)³
 - Признаки нарушения функции органов/их повреждения^{2,3}
- Ряд заболеваний и состояний, вызывающих или усиливающих активацию системы комплемента, являются триггерами аГУС⁴

Распространенность мутаций факторов комплемента при а-ГУС

Идентифицированные генные аномалии регулирующих комплемент белков

Ген	Пораженный белок	Частота (%)
Мутация не идентифицируется	Не идентифицируется	30% - 50%
CFH	Фактор H	20% - 30%
CFHR1/3	Фактор HR1, R3	6%
MCP	Мембранный белок-кофактор	6%
CFI	Фактор I	4% -10%
CFB	Фактор B	1% - 2%
C3	Комплемент C3	5% - 10%
THBD	Тромбомодулин	5%

Современная концепция развития аГУС

Факторы, активирующие систему комплемента или/и повреждающие эндотелий



а-ГУС

- Встречается как у детей, так и у взрослых
- Плохой прогноз и исход
- Постоянная неконтролируемая активация комплемента
- Хроническая, комплемент-зависимая активация тромбоцитов, эндотелиальных клеток и лейкоцитов, распространенное воспаление и множественные тромбозы (системная тромботическая микроангиопатия, ТМА)
- Хроническое прогрессирующее течение с ранней смертностью
- Возможна внезапная смерть с поражением жизненно важных органов
- Современные методы лечения являются в целом симптоматическими и исход остается очень плохим
- Клинически сходен с другими системными ТМА

Комплемент зависимая ТМА - причина заболеваемости и смертности при а-ГУС

Сердечно-сосудистая система^{2,3,4,6}

- Инфаркт миокарда
- Тромбоэмболия
- Кардиомиопатия
- Диффузная васкулопатия

ЦНС^{1,2,3,4,5}

- Нарушение сознания
- Судороги
- Инсульт
- Энцефалопатия

Легкие¹

- Одышка
- Отек легких
- Эмболия легких

ЖКТ^{2,3,5,10,11}

- Некроз печени
- Панкреатит
- Колит, диарея
- Тошнота/рвота, боли в животе

Кровь¹¹

- Гемолиз
- Снижение тромбоцитов
- Слабость
- Трансфузии

Почки^{7,8,9,11}

- Повышение креатинина
- Отеки, злокачественная гипертензия
- Почечная недостаточность
- Диализ, трансплантация

1. George et al. *Blood*. 2010;116(20):4060-69. 2. Hosler et al. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(7):834-39. 3. Noris M, et al. *CJASN*. 2010;10(5):1844-59. 4. Neuhaus et al. *Arch Dis Child*. 1997;76(6):518-21. 5. Vesely et al *Blood*. 2003;102(1):60-8. 6. Sallee et al. *Nephron Dial Trans*. 2010; 25(6):2028-32. 7. Kose et al. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(6):669-72. 8. Davin et al. *Am J Kid Dis*. 2010;55(4):708-77. 9. Caprioli et al. *Blood*. 2006;108(4):1267-7. 10. Dragon-Durey et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(12):2180-87. 11. Laird et al. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):1957-72.

а-ГУС

- У пациентов, переживших первую клиническую манифестацию аГУС, постоянно сохраняется комплемент-опосредованная ТМА и риск прогрессирования осложнений или внезапной смерти
- Все пациенты с аГУС требуют длительной терапии по поводу хронической неконтролируемой активации комплемента и системной комплемент-опосредованной ТМА
- Системная комплемент-опосредованная ТМА может привести к внезапным, фатальным осложнениям и прогрессирующей полиорганной недостаточности.
- Хроническая неконтролируемая активация комплемента при аГУС может сохраняться на субклиническом уровне или иметь минимальные проявления и симптомы
- Поскольку система комплемента находится в хронически активированном состоянии и вызывает системную комплемент-опосредованную ТМА, ранняя диагностика и лечение имеют для пациентов с аГУС огромное значение
- **Всем пациентам, имеющим признаки и симптомы ТМА, необходимо исключить аГУС**

А-ГУС: Диагноз

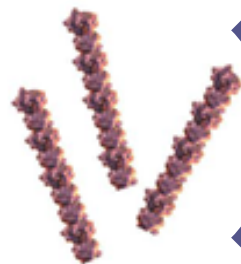
- А-ГУС – редкое заболевание, мало известное врачам:
- Может манифестировать с ранних, неспецифичных признаков и симптомов
- Часто диагностируется, когда уже имеет место поражение органов
- Клинические проявления сходны с другими тромботическими микроангиопатиями (ТМА)
- Дифференциальный диагноз а-ГУС с тяжелым дефицитом ADAMTS13 (Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ТТП)
- На сегодня, у 30-50% пациентов с а-ГУСом не удается идентифицировать мутацию. Отсутствие генетической мутации не исключает наличия а-ГУСа
- Ожидание результата обычно занимает месяцы – слишком долго для начала лечения, в ситуации, требующей немедленных действий

Таким образом, для верификации диагноза а-ГУСа не требуется идентификации мутации. а-ГУС это клинический диагноз, подтвержденный лабораторными данными, исключаящими другие ТМА

Для постановки диагноза аГУС нет необходимости в проведении генетического тестирования

- Генетическая **мутация не идентифицируются у 30-50%** пациентов с аГУС¹
- **Для постановки диагноза и выбора тактики лечения** выявление мутаций генов комплемента **не требуется**
- Получение результатов **исследования обычно занимает недели и месяцы**
- **Прогноз пациентов с аГУС не зависит от** наличия или отсутствия выявленных **мутаций**
- **Генетический анализ обязателен при подготовке к трансплантации почки** для определения риска рецидива аГУС в трансплантате

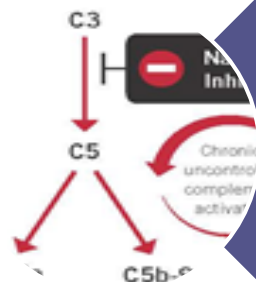
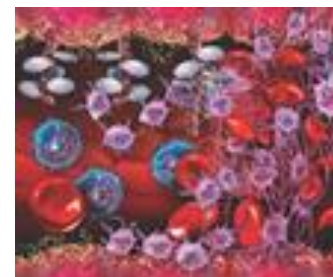
Причины развития системных ТМА



ТТП: тяжелый дефицит активности ADAMTS13 ($\leq 5\%$). Фактор фон Виллебранда не расщепляется, приводя к чрезмерной агрегации тромбоцитов



СТЕС-ГУС: кишечная палочка выделяет шига-токсин, который вызывает непосредственное повреждение эндотелия и чрезмерную активацию комплемента



аГУС: генетический дефект естественных ингибиторов приводит к хронической, неконтролируемой активации комплемента, вызывая непрерывное повреждение эндотелиоцитов и агрегацию тромбоцитов



Тромбоцитопения^{1,2}

Количество тромбоцитов <150 000 или >25% снижение от исходного уровня¹

И

Микроангиопатический гемолиз^{2,3}

Шизоциты^{2,3} и/или подъем ЛДГ² и/или снижение гаптоглобина² и/или снижение гемоглобина²

Плюс 1 или несколько следующих симптомов:

Неврологические симптомы⁴⁻⁷

Спутанность сознания^{4,5} и/или судороги^{6,8} и/или другие церебральные нарушения⁵

Нарушение функции почек^{2,9,10}

Подъем креатинина¹⁰ и/или снижение рСКФ^{2,10} и/или подъем артериального давления¹¹ и/или отклонение в общем анализе мочи⁹

Желудочно-кишечные симптомы^{2,6,12}

Диарея +/- кровь¹² и/или тошнота/рвота⁶ и/или боли в животе⁶ и/или гастроэнтерит^{2,12}

Оценить активность ADAMTS13 и сделать тест на шига-токсин/ЕНЕС*^{8,13-15}

Во время ожидания результатов ADAMTS13 уровень тромбоцитов >30 000 мм³ или креатинин сыворотки >150–200 мкмоль/л (>1,7–2,3 мг/дл) почти снимает диагноз тяжелого дефицита ADAMTS13 (ТТП)¹⁶

Активность ADAMTS13 ≤5%^{8,13,14}

ТТП

Активность ADAMTS13 >5%¹²

аГУС

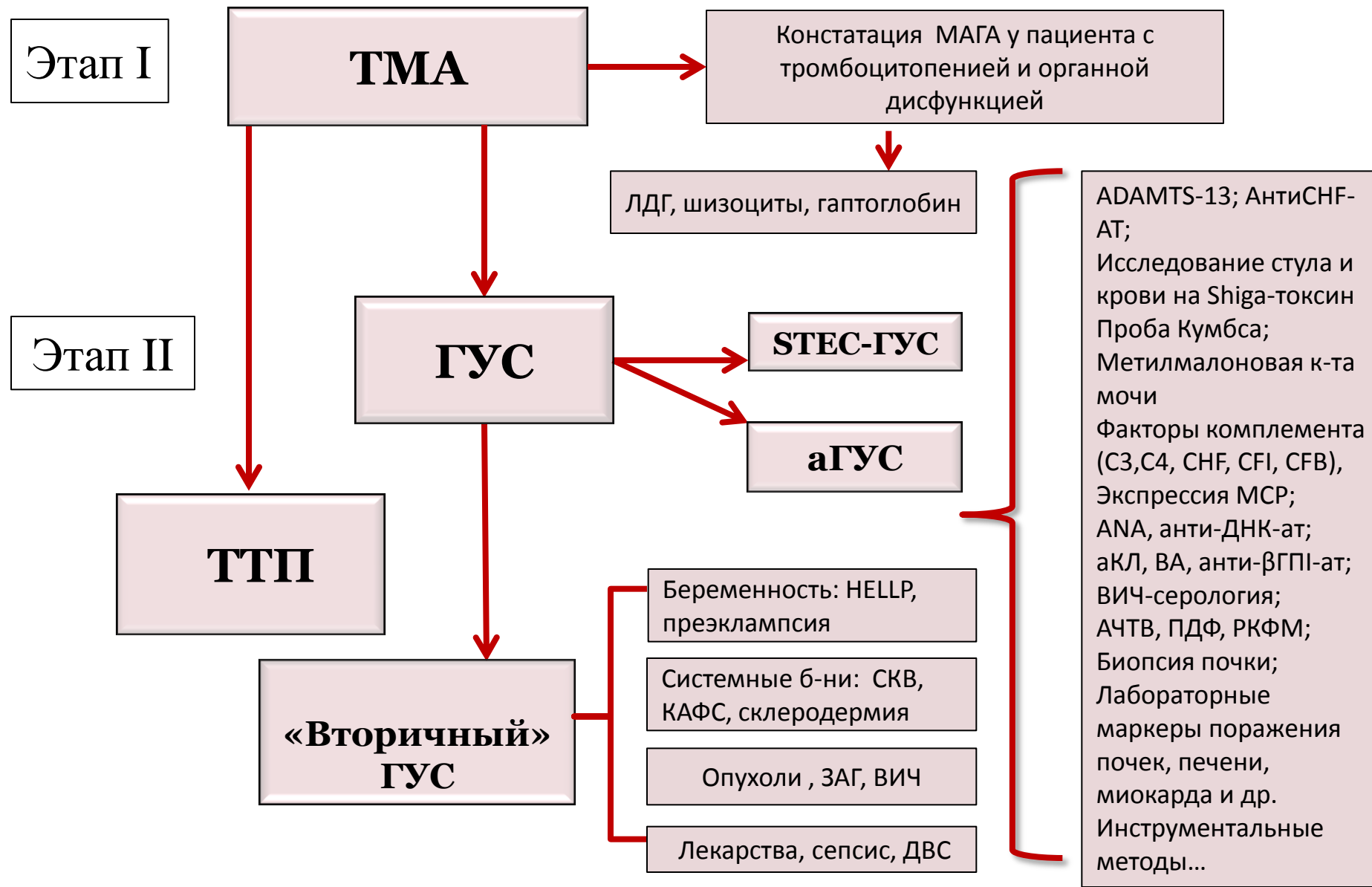
Положительный на шига-токсин/ЕНЕС¹⁴

STEC-ГУС

*Тест на шига-токсин/ЕНЕС обуславливается анамнезом/наличием симптомов со стороны ЖКТ

.1. Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2. Caprioli J et al. *Blood*. 2006;108(4):1267-1279. 3. Noris M et al. *NEJM*. 2009;361:1676-1687. 4. Neuhaus et al. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-521. 5. Noris M et al. *JASN*. 2005;16:1177-1183. 6. Dragon-Durey et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-2187. 7. Davin et al. *Am J Kid Dis*. 2010;55:708-777; 8. Bianchi et al. *Blood*. 2002;110:710-713. 9. Al-Akash et al. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:613-619. 10. Sellier-Leclerc AL. *JASN*. 2007;18:2392-2400. 11. Benz et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:242-247. 12. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859. 13. Tsai H-M. *Int J Hematol*. 2010;91:1-19; 14. Barbot et al. *Br J Haematol*. 2001;113:649. 15. Bitzan M. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:594-610. 16. Zuber J et al. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643-657.

Диагностический алгоритм при ТМА



Диагностика аГУС

Диагностика аГУС в Москве

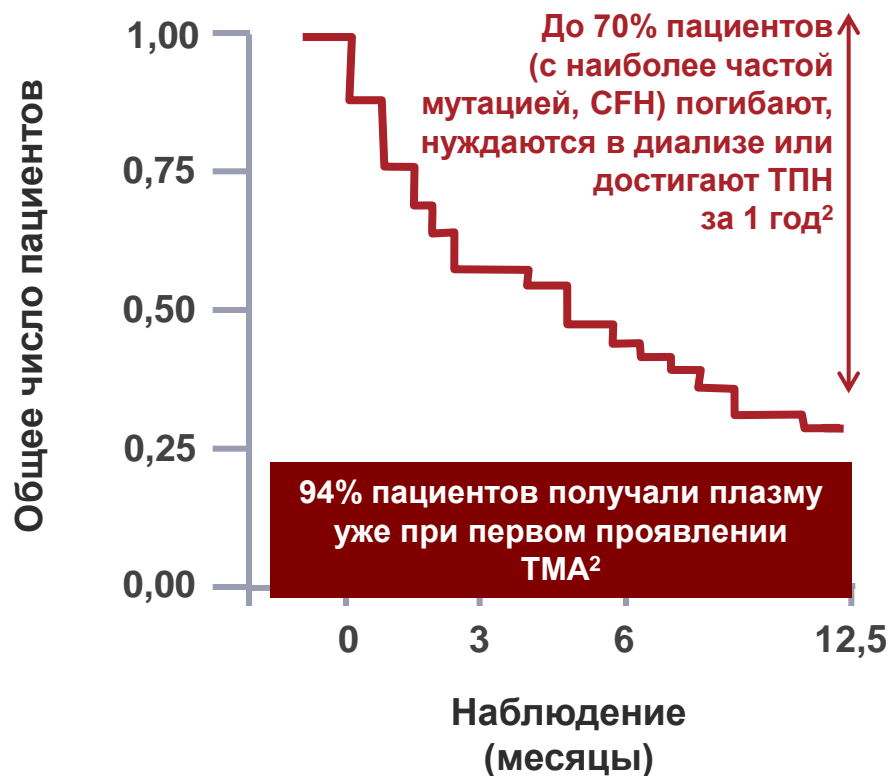
- Фактор Н+АТ к фактору Н, гемолитическая активность комплемента – НИИ эпидемиологии им. Габричевского
Определение активности ADAMTS 13 – НИИ биологии развития им. Кольцова

Диагностика аГУС в Санкт-Петербурге

- СПбГМУ им Павлова, НИИ нефрологии – полный объем диагностики (ADAMTS 13+фактор Н)

аГУС: хроническая комплемент-опосредованная ТМА с жизнеугрожающими последствиями

- Пациенты с диагнозом аГУС подвергаются постоянному риску осложнений со стороны всех органов и систем, несмотря на интенсивное применение плазмафереза/инфузий плазмы
- аГУС может привести к нарушениям функции органов и гибели пациента
 - **79%** пациентов с аГУС нуждаются в диализе, у них возникает хроническое повреждение почек или они погибают в течение 3х лет от начала манифестации заболевания¹
 - **От 33 до 40%** пациентов умирают или у них развивается терминальная стадия почечной недостаточности при первом клиническом проявлении, несмотря на плазмотерапию^{1,2}



Caprioli J et al. *Blood*. 2006. Отражены случаи с мутацией фк Н.

Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859

.Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. *Blood*. 2006;108:1267-1279.

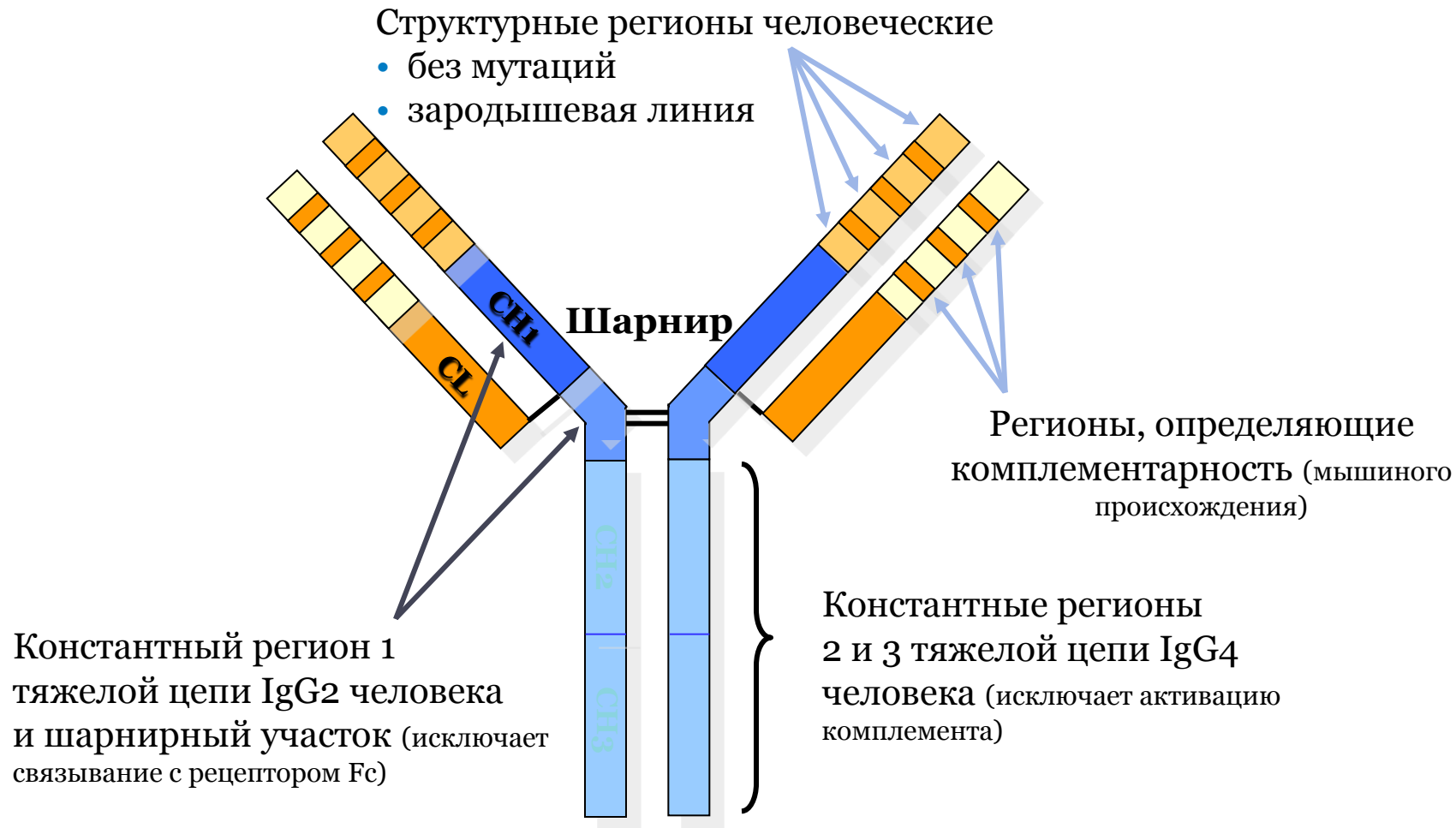
Трансплантация почек не устраняет основополагающую причину аГУС

Мутация	Исход трансплантации почки ¹
Фактор H	Процент пациентов с текущей ТМА: 80-90%
CFHR1, R3	Процент пациентов с текущей ТМА: 20%
MCP	Процент пациентов с текущей ТМА: 15-20%
Фактор I	Процент пациентов с текущей ТМА: 70-80%
Фактор B	Текущая ТМА в одном опубликованном случае
C3	Процент пациентов с текущей ТМА: 40-50%
THBD	Текущая ТМА в одном опубликованном случае

Более 90% пациентов с аГУС перенесли полное отторжение трансплантата в течение первого года²

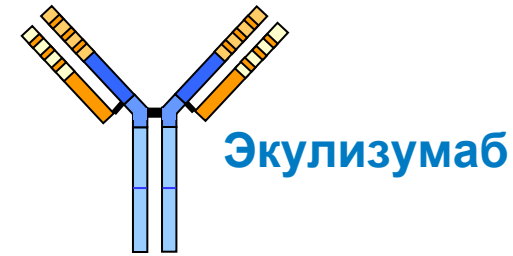
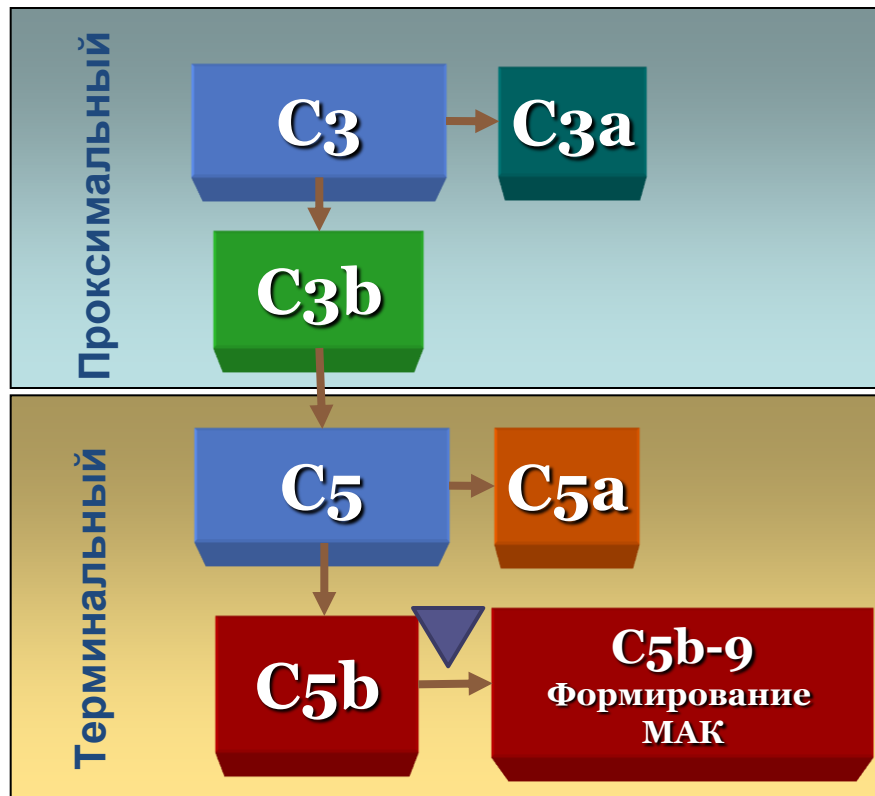
1. Noris M et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1676-1687. 2. Bresin E et al. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:88-99.

Экулизумаб: первое гуманизированное моноклональное антитело к C5 компоненту



Экулизумаб - на сегодняшний день, единственный одобренный препарат для блокады терминального комплекса комплемента (C5)

Каскад комплемента¹



- Экулизумаб имеет высокое сродство с C5¹
- Блокирует активность терминального комплекса комплемента¹
- При этом проксимальный комплекс комплемента остается функциональным¹:

Терапия - Экулизумаб

Публикации

- Use of eculizumab for **atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies**. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT. et al. doi:10.1038/nrneph.2012.214 Nature Reviews Nephrology 8, 643-657 (2012)
- Brodsky RA. Complement in **hemolytic anemia** - Blood First Edition Paper, prepublished online November 18, 2015; DOI 10.1182/blood-2015-06-640995
- Jodele S, Fukuda T, Vinks A et al. Eculizumab Therapy in Children with Severe Hematopoietic Stem Cell Transplantation Associated **Thrombotic Microangiopathy**- Biol Blood Marrow Transplant 20 (2014) 518e525
и др.

Клинические исследования:

- An Open Label Study of the Effects of Eculizumab in **Neuromyelitis Optica**
- Complement Inhibition With Eculizumab for the Treatment of **Non-Exudative Macular Degeneration (AMD)**
- Therapy of **Chronic Cold Agglutinin Disease** With Eculizumab
- Safety and Efficacy Study of Eculizumab in **Shiga-Toxin Producing Escherichia Coli Hemolytic-Uremic Syndrome (STEC-HUS)**
- Safety and Efficacy Study of Eculizumab in Patients With Mild **Allergic Asthma**
- Safety and Effectiveness of h5G1.1-mAb for **Dermatomyositis**
и др.

Показания к назначению экулизумаба при ПНГ

Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии*

«...Экулизумаб может быть рекомендован для включения в программу лечения следующих категорий пациентов с ПНГ:

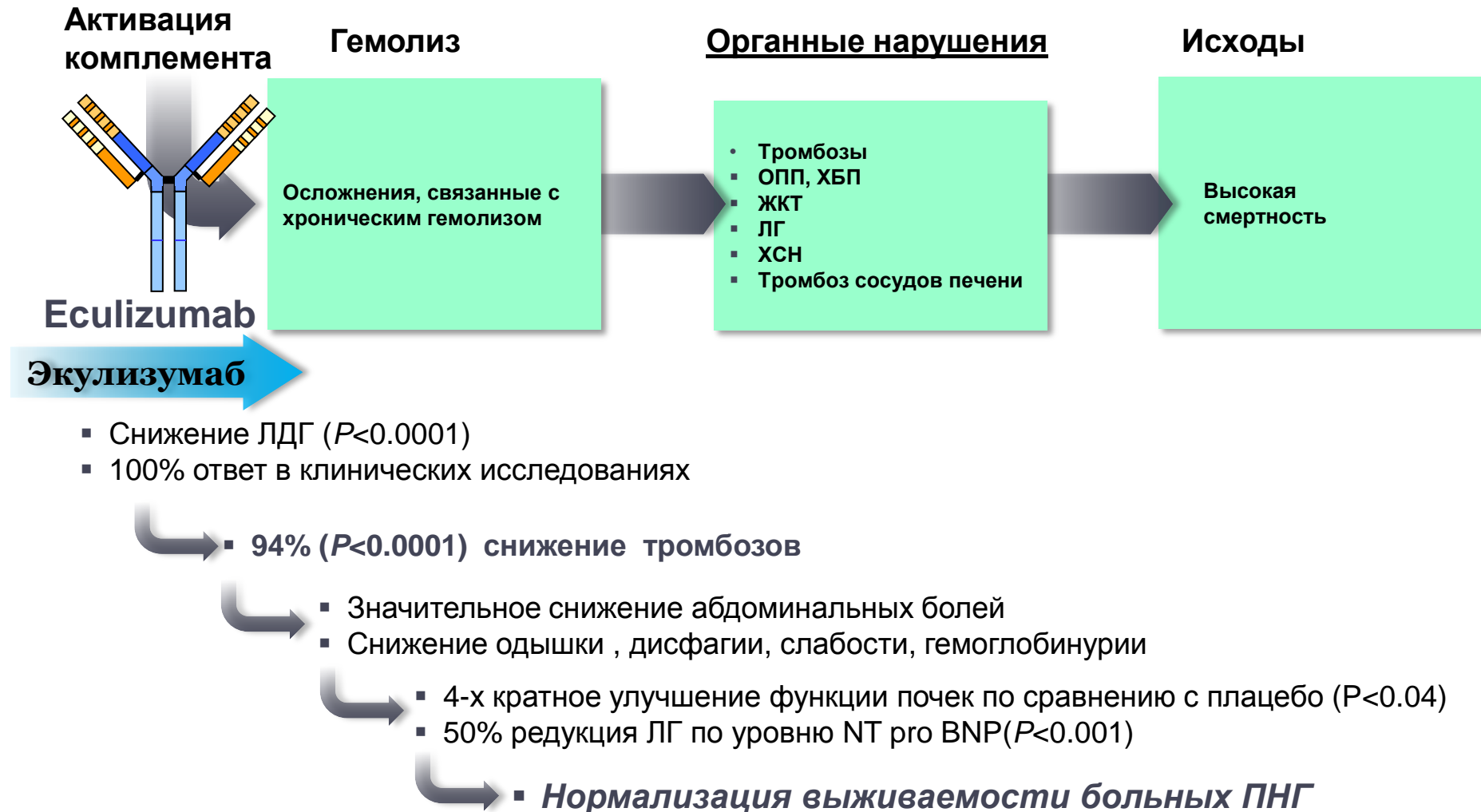
- наличие тромботических осложнений*;
- хронический гемолиз, сопровождающийся нарушением функции органов и систем**;
- трансфузионная зависимость вследствие хронического гемолиза***;
- беременность у пациенток с ПНГ...»

* ≥ 1 ТС

** При $> 1,5$ UNL

*** ≥ 3 трансфузий в год

Ингибция комплемента снижает последствия гемолиза и увеличивает выживаемость



Экулизумаб назначается по 2-фазной схеме дозирования¹

До терапии	Фаза индукции						Фаза поддержки*			
≥2 недель до индукции: вакцинация от <i>Neisseria meningitidis</i>	Неделя	1	2	3	4	5	6	7	8	9 и впоследствии каждые 2 недели
	Доза экулизумаба	600 мг	600 мг	600 мг	600 мг	900 мг	х	900 мг	х	900 мг
	Количество флаконов	2	2	2	2	3	х	3	х	3

*Доза в течение 2 дней

- Внутривенная инфузия экулизумаба в течение 25–45 минут
- Доза не зависит от массы тела
- Некоторым пациентам может потребоваться корректировка дозы
- Необходима вакцинация от *Neisseria meningitidis*

Ожидания от лечения Экулизумабом

В ходе клинических исследований у большого количества пациентов с ПНГ отмечено значительное улучшение состояния на фоне терапии Солирисом^{1,2}

После 1 недели

- Уменьшение гемолиза (при измерении ЛДГ)¹
- Снижение утомляемости¹

Между 2 и 3 недель

- Улучшение качества жизни^{1,2}
- Уменьшение одышки⁴

Между 2 и 6 недель

- Снижение потребности в трансфузиях¹
- Улучшение или стабилизация течения хронической болезни почек (ХБП)⁵
- Стабилизация уровня гемоглобина¹

>6 месяцев

- Дальнейшее улучшение качества жизни^{1,2}
- Дальнейшее снижение утомляемости²
- Число эритроцитов достигает максимума⁶
- Дальнейшее снижение потребности в трансфузиях²
- Уровень ЛДГ поддерживается в пределах верхней границы нормы³
- Продолжается стабилизация гемолиза^{1,2}

Через 36 месяцев

- Снижение гемолиза устойчиво (по ЛДГ)⁷
- Продолжается улучшение течения ХБП у некоторых пациентов⁷
- Выживаемость около 97.6%⁷
- Большинство НЯ были легкими или умеренными^{7,8}
- Продолжается уменьшение числа ТС⁷

Между 36 месяцами и 10 годами

- Стабильная эффективность и хорошая переносимость; увеличение выживаемости⁹

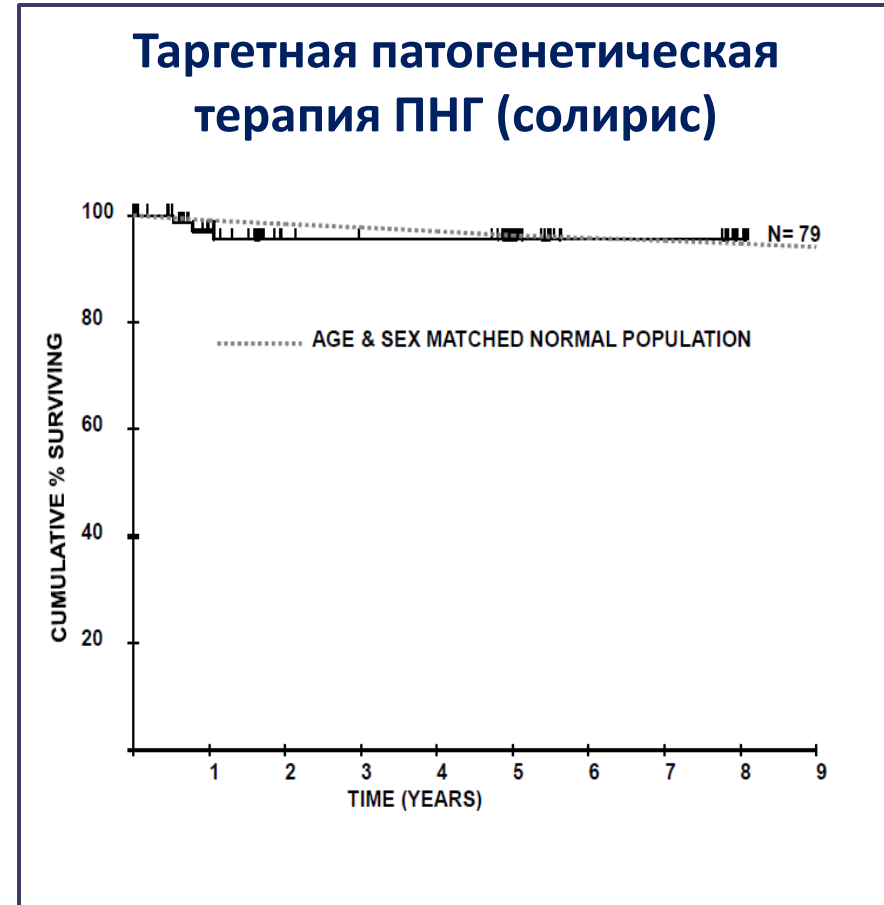
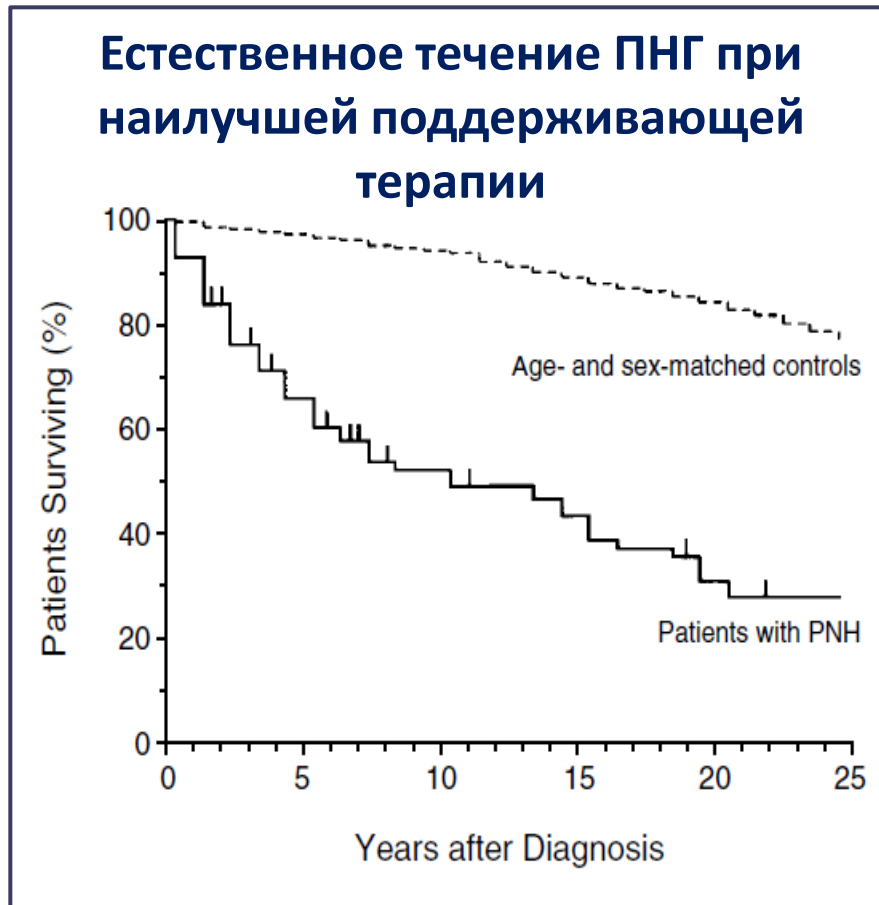
Уменьшение количества тромботических событий⁷

Клинические и социальные эффекты таргетной терапии ПНГ

- Уменьшение количества тромбозов на 94%
- Увеличение количества больных, сохранивших или улучшивших функцию почек, до 95,0%
- Снижение летальности от причин, связанных с ПНГ, на 97,5% в течение года
- Снижение инвалидизации в течение года терапии на 86%
- Уменьшение средней продолжительности пребывания больного на койке на 9,9 дней
- Уменьшение количества госпитализаций больных по неотложным показаниям на 86%

Рассчитано на основании данных Национального регистра ПНГ Великобритании, Международного регистра ПНГ.
Kelly R. et al. Blood. 2010;116(21) Hillmen P. et al. NEJM 2006; 355:1233-1243. Brodsky R. et al. Blood 2008; 111:1840-1847

Патогенетическая терапия ингибитором комплемента: выживаемость больных ПНГ равна здоровой популяции, сравнимой по возрасту и полу



Применение экулизумаба при аГУС:

Ингибирует неконтролируемую активацию комплемента

Прекращает течение ТМА

Сохраняет и улучшает функцию органов

- Предотвращает развитие терминальной ХПН при раннем начале терапии
- Улучшает функцию почек
- Предотвращает поражение других органов
- Позволяет прекратить диализ при своевременном начале терапии

Улучшает качество жизни (QoL)

Улучшает выживаемость

Таргетная терапия аГУС экулизумабом: клинические исходы

- У 88% больных отсутствуют новые случаи развития ТМА
- 80% перестали нуждаться в гемодиализе
- 90% пациентов достигают нормализации гематологических показателей
- 100% пациентов прекращают нуждаться в плазмообмене
- У 100% пациентов, не получавших прежде гемодиализ, не возникает в нем потребности
- Более чем у половины больных отмечено улучшение функции почек, в частности у 47% достигнуто увеличение показателей рСКФ ≥ 15 мл/мин/1.73 м².

2014: Российские эксперты опубликовали рекомендации к применению экулизумаба и плазмотерапии при аГУС в резолюции:

- Всем пациентам с клиническими и лабораторными проявлениями ТМА после взятия образцов крови для анализов должна быть немедленно начата **плазмотерапия** предпочтительно в режиме плазмообмена, в случае невозможности проведения последнего, в **режиме инфузий**.
- У пациентов с подозрением на аГУС при сочетании острой почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, с поражением ЦНС (судороги, кома), целесообразно **начинать терапию экулизумабом до получения результатов вышеперечисленных анализов**.
- У пациентов с активностью ADAMTS13 выше 5% и отрицательными тестами на шигатоксин, где применимо, необходимо **незамедлительное назначение препарата экулизумаб**
- В случаях невозможности немедленного исследования активности ADAMTS13 у пациента с крайней тяжестью состояния, обуславливающей угрозу жизни или высокий риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина сыворотки $>150-200$ мкмоль/л (1.7-2,3 мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов $>30\ 000/1$ мкл практически исключают диагноз ТТП, **для принятия решения о назначении экулизумаба**.

Ожидания от терапии экулизумабом



1. Legendre C.M. et al, Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome , N Engl J Med 2013 Jun 6; 368:2169.
2. Licht C et al. American Society of Hematology annual meeting 2012, poster 985;
3. Greenbaum L et al. American Society of Hematology annual meeting 2012, poster 2084;
4. Eculizumab Summary of Product Characteristics. Alexion Europe SAS, 2012

Режим введения экулизумаба при аГУС

	Индукция	Поддерживающая
Пациентам ≥ 18 лет	900 мг в неделю x 4 дозы	1200 мг на 5 неделе; затем 1200 мг каждые 2 недели

Пациентам < 18 лет доза экулизумаба рассчитывается с учетом массы тела по следующей схеме:

Масса тела пациента	Индукция	Поддерживающая
40 кг и более	900 мг в неделю x 4 дозы	1200 мг на 5 неделе; затем 1200 мг каждые 2 недели
30 - 40 кг	600 мг в неделю x 2 дозы	900 мг на 3 неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 - 30	600 мг в неделю x 2 дозы	600 мг на 3 неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 - 20 кг	600 мг в неделю x 1 доза	300 мг на 2 неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 - 10 кг	300 мг в неделю x 1 доза	300 мг на 2 неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

При лечении экулизумабом необходима вакцинация

Вакцинация	Вакцинация - не менее чем за 14 дней до введения первой дозы препарата	Менингококковая инфекция (Менцевакс ACWY) – все пациенты	Гемофильная палочка (Акт-ХИБ/Хиберикс) – дети (до 18 лет)	Пневмококковая инфекция (Пневмо 23/Превенар 13) - дети (до 18 лет)
Антибиотико-профилактика	При вакцинации менее чем за 14 дней до введения первой дозы препарата необходим профилактический курс антибиотиков , начиная с 1-го дня введения препарата и до 14 дня		При отсутствии вакцинации- профилактический курс антибиотиков начинать не менее чем с 1-го дня введения препарата и на всем протяжении периода введения (при противопоказаниях к вакцинации) или до 14-го дня после вакцинации пациента	

Используются АБ проникающие через ГЭБ:
 карбапенемы (меропенем),
 цефалоспорины 3-4 поколения,
 фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, орфлоксацин)

Редкие болезни в гематологии: ключевые задачи

- Совершенствование материально-технической базы (референс-центры и специализированные отделения, редкие дорогостоящие технологии диагностики и лечения, биобанкирование и др.)
- **Создание национальных и участие в международных регистрах редких болезней**
- Разработка и внедрение современных методов диагностики и лечения
- Разработка протоколов и стандартов ведения больных
- Повышение профессиональной квалификации медицинских работников
- Научные исследования в области редких болезней
- Мультидисциплинарный подход
- **Принятие решений о назначении таргетной патогенетической терапии**



***БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ***