

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (аГУС)

КАТАСТРОФИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Хроническая неконтролируемая активация комплемента, лежащая в основе аГУС, приводит к развитию системной тромботической микроангиопатии (ТМА), являющейся причиной прогрессирующего повреждения жизненно важных органов, ведущего к ранней смерти.¹⁻⁵

МИФ

ФАКТ

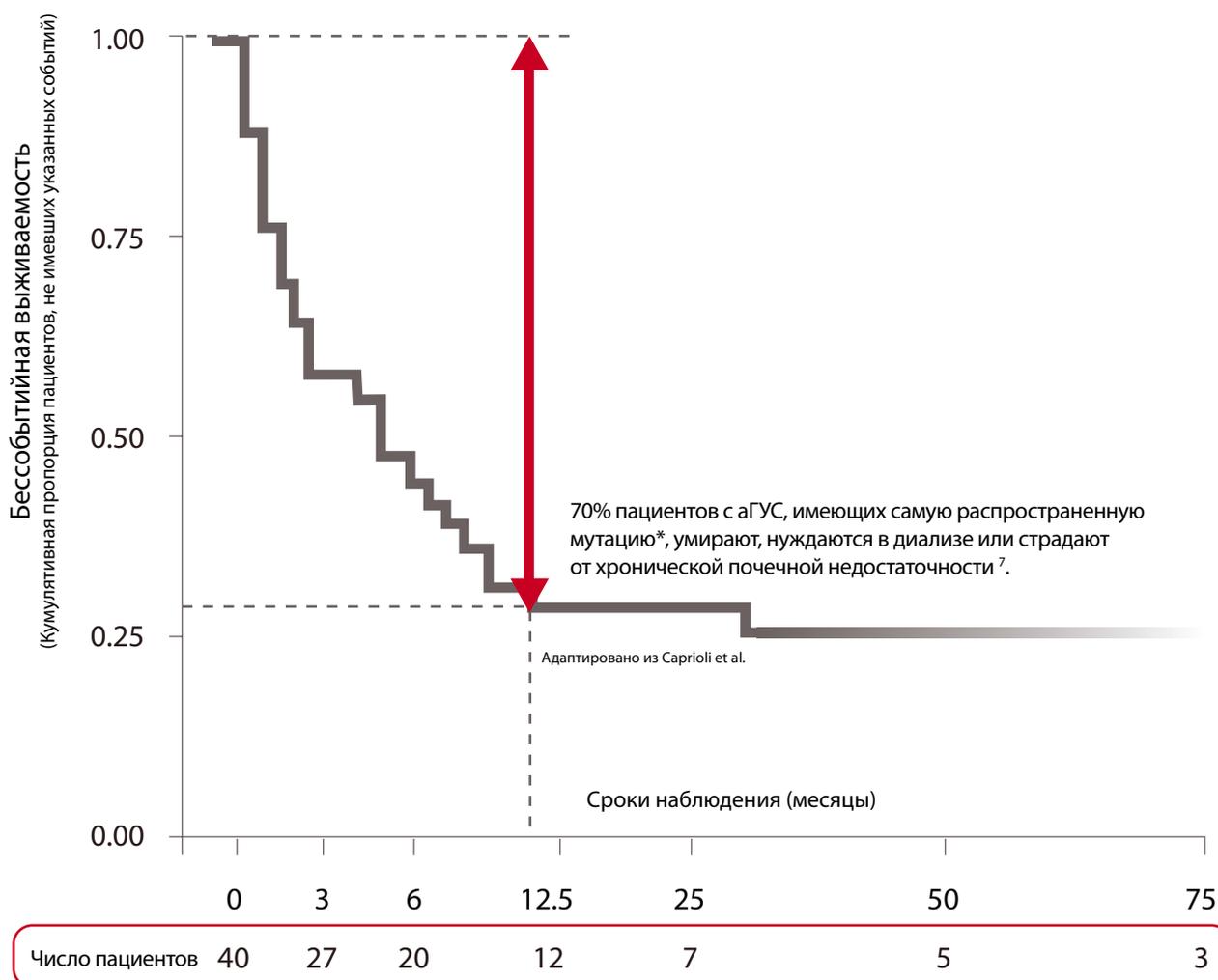
НАУЧНЫЕ ДАННЫЕ

аГУС встречается только у детей.	аГУС действительно встречается у детей, однако около половины пациентов с аГУС – взрослые ² .	В крупных исследованиях по аГУС было показано, что у 40% пациентов диагноз устанавливается в возрасте старше 18 лет ² .
аГУС – это острое заболевание.	Поскольку причиной является генная мутация, аГУС – это хроническое, сохраняющееся всю жизнь заболевание, проявляющееся комплемент-опосредованной ТМА с катастрофическими последствиями ^{1,2} .	аГУС обусловлен генетической мутацией, приводящей к развитию неконтролируемой активации комплемента. При отсутствии лечения аГУС приводит к хронической, прогрессирующей, системной комплемент-опосредованной ТМА с потенциально жизнеугрожающими осложнениями ^{1,2} .
аГУС поражает только почки.	При аГУС поражение распространяется не только на почки ^{1,2,4,6} .	У пациентов с аГУС имеется поражение почек, однако при данном заболевании поражение распространяется и на другие жизненно важные органы и системы, такие как ЦНС, кровь, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, легкие, зрение и др. ^{1,2,4,6} .
Для установления диагноза аГУС необходимо определить генетическую мутацию.	Диагноз аГУС не требует идентификации генетической мутации.	У 30 – 50% пациентов с аГУС генетические тесты не позволяют выявить мутации ² . Отсутствие идентифицируемой генетической мутации не исключает диагноза аГУС.
аГУС можно успешно вылечить при помощи плазмообмена или инфузии плазмы.	В проспективных клинических исследованиях не было доказано эффективности и безопасности проведения плазмообмена или инфузии плазмы при аГУС ⁵ .	По данным долгосрочного ретроспективного исследования, 59% пациентов погибают или полностью утрачивают функцию почек в результате прогрессирования заболевания, несмотря на проведение плазмообмена/инфузии плазмы. Эти результаты сравнимы с результатами проведения других традиционных методов сопроводительной терапии без плазмообмена/инфузии плазмы ⁷ .

аГУС – это генетическое, системное, инвалидизирующее заболевание, встречающееся у детей и взрослых и сопровождающееся тяжелыми осложнениями ^{1,2}.

аГУС – тяжелое заболевание, которое может привести к повреждению жизненно важных органов ведущему к ранней смерти ^{4,5,7,8}

Несмотря на проводимую терапию, более 65% детей и взрослых с аГУС погибли, требовали проведения диализа или получили необратимое повреждение почек в течение первого года после установления диагноза ^{2,5,7}.



*CFH-мутация наиболее широко распространена в популяции.

Хроническая неконтролируемая активация комплемента комплемент-опосредованной

Система комплемента постоянно активирована, но в норме находится под контролем естественных факторов регуляции системы комплемента ¹.

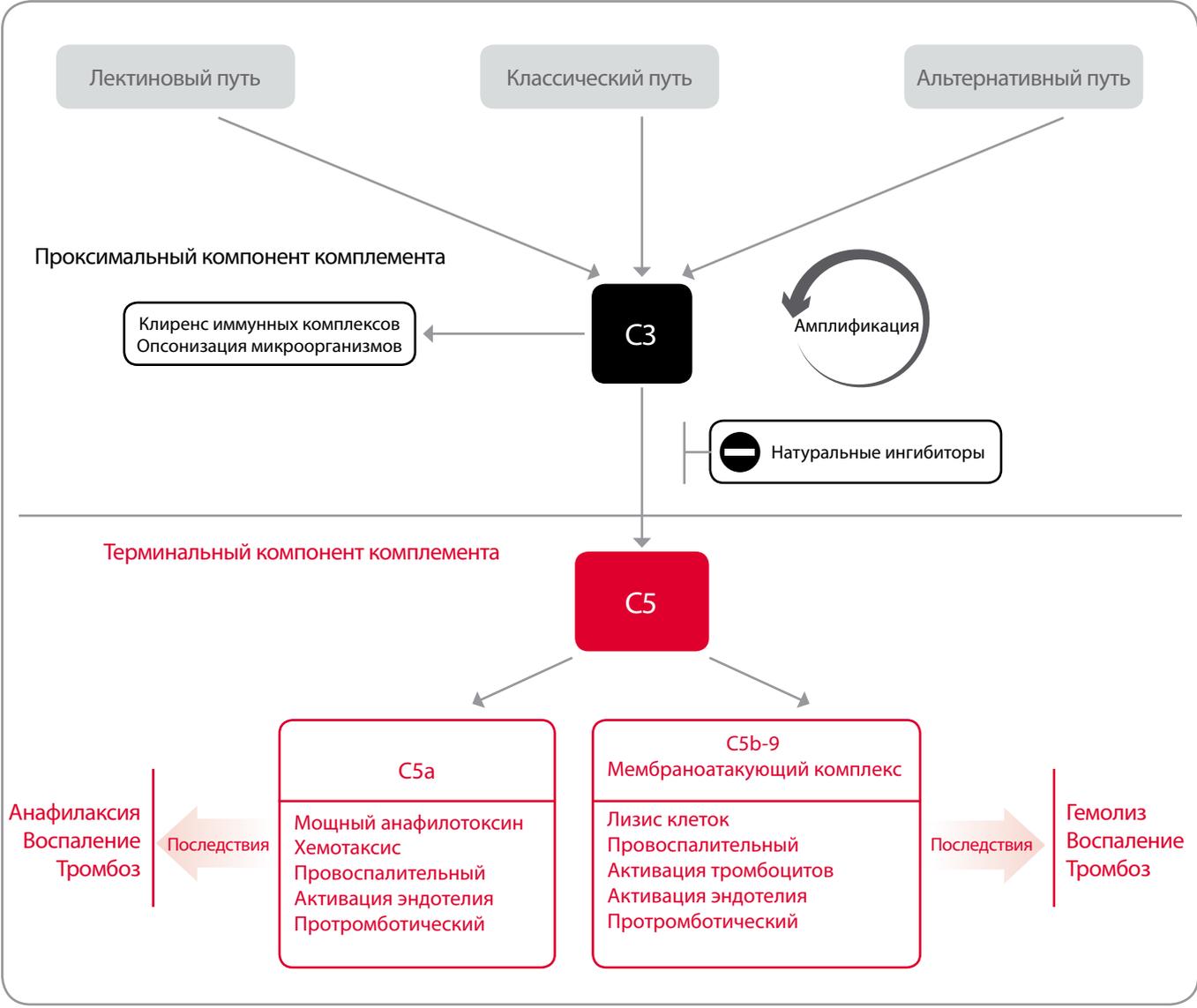
При аГУС генетический дефект регуляции комплемента приводит к перманентной неконтролируемой и чрезмерной активации комплемента и развитию системной комплемент-опосредованной ТМА ¹⁰.

Хроническая неконтролируемая активация комплемента при аГУС приводит к развитию системной комплемент-опосредованной ТМА, приводящей к катастрофическим последствиям для пациента ^{3,7,8,10}.

– основополагающая причина развития системной, ТМА при аГУС

Хроническая неконтролируемая активация комплемента является результатом генетического дефицита регуляторов комплемента^{10,11}.

Последствия хронической неконтролируемой активации комплемента^{10,11}



Хроническая активация тромбоцитов и эндотелиальных клеток и инвалидизирующим

АКТИВАЦИЯ: тромбоциты, эндотелиальные клетки, моноциты и нейтрофилы постоянно активируются системой комплемента

Хроническая неконтролируемая активация комплемента вызывает активацию и повреждение эндотелиальных клеток во всем организме ^{1,10}

АГРЕГАЦИЯ: постоянная активация тромбоцитов приводит к образованию множественных тромбов в мелких кровеносных сосудах во всем организме ⁹

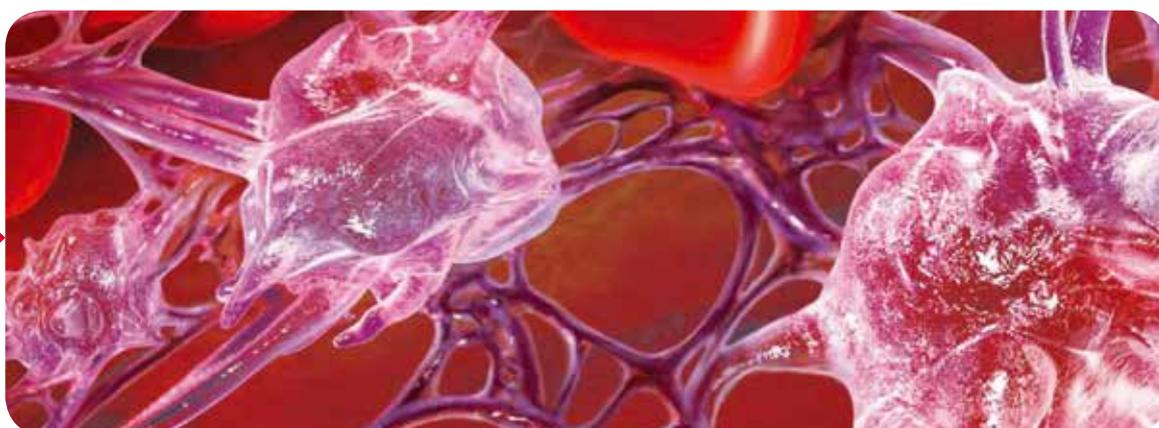
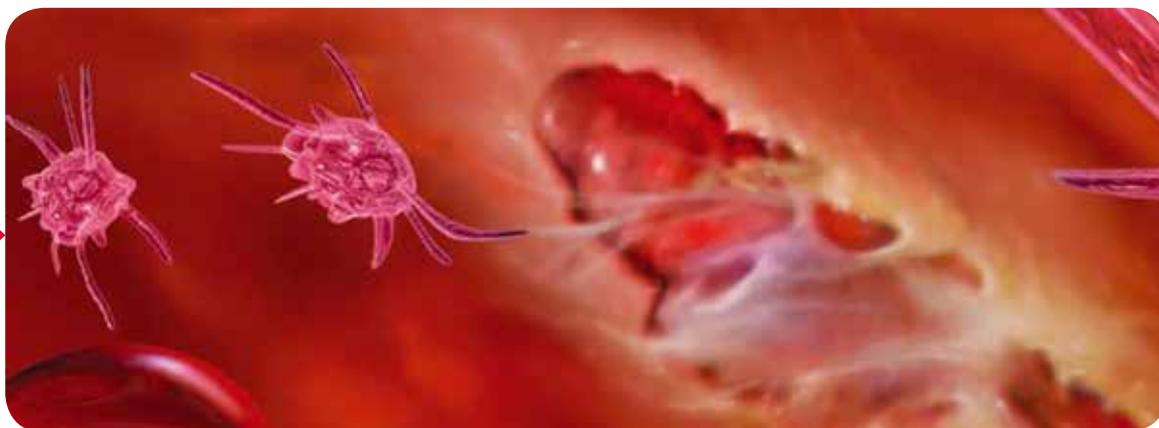
Активированные тромбоциты высвобождают микрочастицы прокоагулянта ¹⁰
Тромбоциты усиливают протромботический статус за счет агрегации и захвата лейкоцитов ^{3,10}

ПОВРЕЖДЕНИЕ: множественный тромбоз вызывает тяжелое поражение органов ⁹

Воспаление и обструкция сосудов приводит к механическому гемолизу ³
Системная комплемент-опосредованная ТМА приводит к прогрессирующему повреждению жизненно важных органов и преждевременной смерти ^{4,5}

Хроническая неконтролируемая активация комплемента вызывает распространение системной комплемент-опосредованной ТМА, развитие полиорганной недостаточности и даже смерть ^{1,3-5,10}

приводит к развитию системной комплемент-опосредованной ТМА
последствиям 1-3,5,12



Патогенез заболевания

Признаки и симптомы системной комплемент-опосредованной ТМА к поражению жизненно

У 48% пациентов наблюдаются неврологические симптомы ⁶

Симптомы и осложнения со стороны ЦНС включают в себя:

- Нарушение сознания ¹⁹
- Инсульт ¹⁹
- Энцефалопатию ²
- Судороги ⁶

У 43% пациентов наблюдаются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы ⁶

Сердечно-сосудистые проявления и осложнения включают в себя:

- Инфаркт миокарда ⁴
- Диффузную васкулопатию ¹
- Гипертензию ¹⁴
- Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ⁷
- Снижение уровня гаптоглобина ⁷
- Шизоцитоз ⁷
- Снижение уровня гемоглобина ⁷

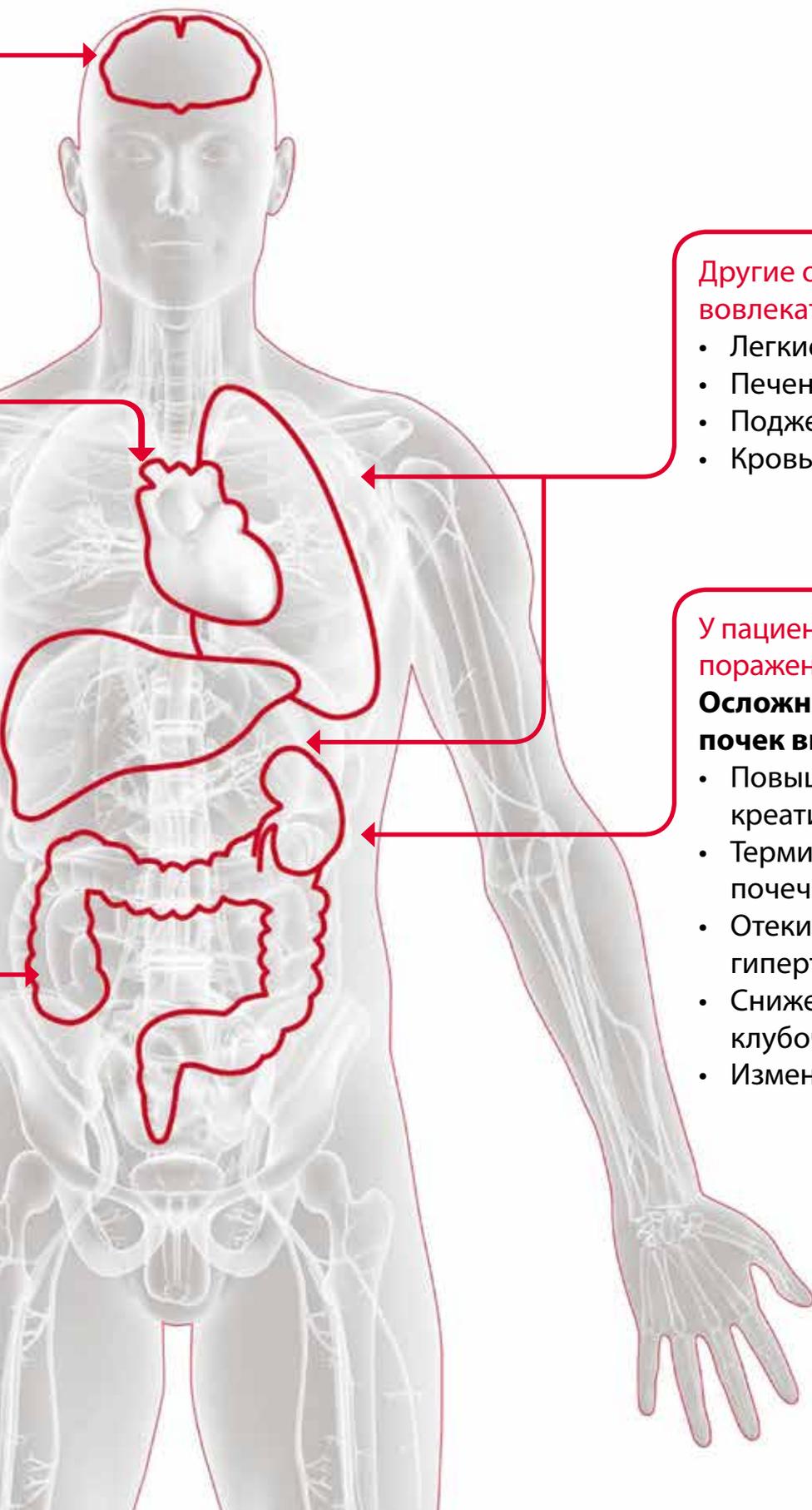
У 30% пациентов наблюдается диарея ¹⁴

Другие симптомы и осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта включают в себя:

- Колит ¹³
- Тошноту/рвоту ¹⁶
- Боли в животе ¹³
- Гастроэнтерит ²



при аГУС распространяются по всему организму и приводят
важных органов ⁹



Другие осложнения могут
вовлекать:

- Легкие ⁴
- Печень ²
- Поджелудочную железу ¹⁶
- Кровь ⁷

У пациентов с аГУС наблюдается
поражение почек ⁷

**Осложнения со стороны
почек включают в себя:**

- Повышение уровня креатинина ¹⁷
- Терминальную стадию почечной недостаточности ¹
- Отеки, злокачественную гипертензию ^{2,12}
- Снижение скорости клубочковой фильтрации ¹
- Изменения в анализах мочи

Клинические проявления и симптомы при системной комплемент-опосредованной ТМА не являются специфическими.

Почечные или неврологические осложнения при аГУС не отличаются от таковых при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП) ¹⁸:

- Считалось, что наличие неврологических нарушений свидетельствует в пользу ТТП:
 - однако, у 48% пациентов с аГУС встречаются неврологические нарушения ⁶
- Считалось, что наличие нарушений со стороны почек свидетельствует в пользу аГУС:
 - однако, у 47% пациентов с ТТП отмечаются нарушения со стороны почек ¹⁹

Наличие диареи не позволяет отличить аГУС от ГУС, вызываемого Шига-токсин-продуцирующей *E. coli* ²⁰:

- У 30% пациентов при манифестации аГУС отмечается диарея ¹⁵
 - в исследованиях было показано, что у каждого четвертого пациента со STEC-ГУС выявляется мутация в генах комплемента. ²¹

Дифференциальный диагноз основывается на диагностических тестах.

- Диагноз ТТП основывается на выявлении тяжелого дефицита (<5%) активности ADAMTS13 ²³
- Тест на Шига-токсин может помочь выявить пациентов со STEC-ГУС, однако в этом случае необходимо исключить аГУС ¹⁷
- Для установления диагноза аГУС не требуется проведения генетических анализов:
 - у 30 – 50% пациентов с аГУС не удастся выявить генетической мутации ²

Ввиду схожести клинических признаков и симптомов системной комплемент-опосредованной ТМА у пациентов со STEC-ГУС необходимо исключить аГУС ¹⁷

Дифференциальный диагноз при ТМА



*При наличии симптомов со стороны ЖКТ необходимо провести тест на Шига-токсин.

ЕНЕС = enterohaemorrhagic *E. coli*.

Информация, представленная на данной странице, является образовательной и предназначена для медицинских работников. Она не заменяет клинической верификации диагноза.

Диагностика

В проспективных исследованиях при аГУС не была доказана

Плазмообмены/инфузии плазмы не показали значимой эффективности и безопасности в клинических исследованиях по лечению аГУС.

- Более 65% пациентов с аГУС погибают, нуждаются в диализе или страдают от почечной недостаточности уже в течение 1 года от установления диагноза ^{2,5,7}
- У пациентов, получающих плазмообмен/инфузии плазмы, сохраняется активация тромбоцитов и системная, комплемент-опосредованная ТМА, что обуславливает плохой прогноз ^{5,25-27}
- Традиционные методы лечения не действуют на систему комплемента, основополагающую причину системной комплемент-опосредованной ТМА при аГУС ^{1,14,25,26}
- Введение больших объемов плазмы, часто ежедневно в течение нескольких часов, требует пребывания в специализированном центре ^{1,17}

Несмотря на успехи в трансплантации почки, результаты ее проведения у пациентов с аГУС остаются очень плохими ².

- После трансплантации почки у 60% пациентов сохраняется системная, комплемент-опосредованная ТМА, приводящая к потере трансплантированной почки более чем у 90% пациентов ^{2,27}

Несмотря на все достижения традиционных методов терапии, аГУС остается тяжелым заболеванием с катастрофическими последствиями ^{7,8,27}

Плазмообмен/инфузии плазмы сопряжены с риском развития тяжелых, иногда фатальных осложнений ²⁸

Согласно данным регистра ТТП-ГУС в Оклахоме (n=249) ²⁸⁻³¹:

- У 50% пациентов отмечаются тяжелые или легкие осложнения ²⁸⁻³¹
 - у 26% пациентов наблюдаются тяжелые, потенциально жизнеугрожающие осложнения ²⁸
- 83% всех катетер-ассоциированных осложнений составляют тромбозы и системные инфекции ²⁸
- Другие осложнения включают в себя ²⁸
 - смерть от катетер-ассоциированных осложнений
 - негенерализованные инфекции
 - легочные и ретроперитонеальные кровотечения
 - гипотензию
 - нефатальную анафилаксию с остановкой сердца
 - сывороточную болезнь
 - гипоксию
 - рвоту

Кроме того, у детей с аГУС сосудистые осложнения плазмаферезов включают в себя ³²:

- Нестабильность давления (23%)
- Тромбоз центральных вен (20%)
- Тромбы в сосудистом русле (18%)
- Катетерные инфекции (16%)

Признаки, симптомы и тяжелые осложнения системной комплемент-опосредованной ТМА ^{8,9}

Ранние признаки и симптомы системной комплемент-опосредованной ТМА:

Боли в животе ¹³
Снижение количества тромбоцитов ¹
Повышение уровня ЛДГ ⁷
Анемия/Шизоцитоз ^{1,7}
Повышение уровня креатинина ³³
Нарушение сознания ¹³
Диарея ¹⁵
Отеки ¹²
Слабость ^{1,7}
Протеинурия ²⁴
Тошнота/Рвота ¹⁶

Тяжелые осложнения системной комплемент-опосредованной ТМА при aTUS:

Острая почечная недостаточность ¹
Хроническая почечная недостаточность ¹
Недостаточность трансплантата ¹
Инфаркт миокарда ⁴
Судороги ⁶
Кома ²³
Смерть ¹
Инфаркт кишечника ¹³
Энцефалопатия ²
Осложнения со стороны легких ⁴
Некроз печени ^{1,2}
Панкреатит ¹⁶
Злокачественная гипертензия ²
Инсульт ¹³

У пациентов, переживших первую клиническую манифестацию аГУС, постоянно сохраняется комплемент-опосредованная ТМА и риск прогрессирования осложнений или внезапной смерти^{4,7}.

- Системная комплемент-опосредованная ТМА может привести к внезапным, фатальным осложнениям и прогрессирующей полиорганной недостаточности, включая почки, сердце, мозг и другие жизненно важные органы и системы.^{1,2,4,6}
- Различные факторы, такие как распространенные инфекции, приводят к дальнейшей активации комплемента при аГУС
- Хроническая неконтролируемая активация комплемента при аГУС может сохраняться на субклиническом уровне или иметь минимальные проявления и симптомы^{1,10}

Все пациенты с аГУС требуют длительной терапии по поводу хронической неконтролируемой активации комплемента и системной комплемент-опосредованной ТМА⁵.

- 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^{1,17}
- Всем пациентам, имеющим признаки и симптомы ТМА, необходимо исключить аГУС¹⁷

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. LOIRAT C, NORIS M, FREMEAUX-BACCHI V. PEDIATR NEPHROL. 2008;23:1957-1972.
2. NORIS M, CAPRIOLI J, BRESIN E, ET AL. CLIN J AM SOC NEPHROL. 2010;5:1844-1859.
3. FANG CJ, RICHARDS A, LISZEWSKI MK, KAVANAGH D, ATKINSON JP. BR J HAEMATOL. 2008;143:336-348.
4. SALLÉE M, DANIEL L, PIERCECCHI MD, ET AL. NEPHROL DIAL TRANSPLANT. 2010;25:2028-2032.
5. LOIRAT C, GARNIER A, SELLIER-LECLERC AL, KWON T. SEMIN THROMB HEMOST. 2010;36:673-681.
6. NEUHAUS TJ, CALONDER S, LEUMANN EP. ARCH DIS CHILD. 1997;76:518-521.
7. CAPRIOLI J, NORIS M, BRIOSCHI S, ET AL; INTERNATIONAL REGISTRY OF RECURRENT AND FAMILIAL HUS/TTP. BLOOD. 2006;108:1267-1279.
8. SELLIER-LECLERC AL, FREMEAUX-BACCHI V, DRAGON-DUREY MA, ET AL; FRENCH SOCIETY OF PEDIATRIC NEPHROLOGY. J AM SOC NEPHROL. 2007;18:2392-2400.
9. HIRT-MINKOWSKI P, DICKENMANN M, SCHIFFERLI JA. NEPHRON CLIN PRACT. 2010;114:c219-c235.
10. NORIS M, REMUZZI G. N ENGL J MED. 2009;361:1676-1687.
11. HOLERS VM. IMMUNOL REV. 2008;223:300-316.
12. STÄHL AL, VAZIRI-SANI F, HEINEN S, ET AL. BLOOD. 2008;111:5307-5315.
13. OHANIAN M, CABLE C, HALKA K. CLIN PHARMACOL ADV APPL. 2011;3:5-12.
14. KAVANAGH D, GOODSHIP THJ, RICHARDS A. BR MED BULL. 2006;77-78:5-22.
15. ZUBER J, LE QUINTREC M, SBERRO-SOUSSAN R, LOIRAT C, FRÉMEAUX-BACCHI V, LEGENDRE C. NAT REV NEPHROL. 2010; doi:10.1038/nrneph.2010.155.
16. DRAGON-DUREY MA, SETHI SK, BAGGA A, ET AL. J AM SOC NEPHROL. 2010;21:2180-2087.
17. ARICETA G, BESBAS N, JOHNSON S, ET AL; EUROPEAN PAEDIATRIC STUDY GROUP FOR HUS. PEDIATR NEPHROL. 2009;24:687- 696.
18. MANNUCCI PM. HAEMATOLOGICA. 2007;92:878-880.
19. GEORGE JN. BLOOD. 2010;116:4060-4069.
20. DRAGON-DUREY MA, LOIRAT C, CLOAREC S, ET AL. J AM SOC NEPHROL. 2005;16:555-563.
21. BITZAN M, SCHAEFER F, REYMOND D. SEMIN THROMB HEMOST. 2010;36:594-610.
22. TSAI H-M. INT J HEMATOL. 2010;91:1-19.
23. NORIS M, REMUZZI G. J AM SOC NEPHROL. 2005;16:1035-1050.
24. AL-AKASH SI, ALMOND PS, SAVELL VH JR, GHARAYBEH SI, HOGUE C. PEDIATR NEPHROL. 2011;26:613-619.
25. MACHE CJ, ACHAM-ROSCITZ B, FRÉMEAUX-BACCHI V, ET AL. CLIN J AM SOC NEPHROL. 2009;4:1312-1316.
26. TSAI H-M. KIDNEY INT. 2006;70:16-23.
27. BRESIN E, DAINA E, NORIS M, ET AL; INTERNATIONAL REGISTRY OF RECURRENT AND FAMILIAL HUS/TTP. CLIN J AM SOC NEPHROL. 2006;1:88-99.
28. NYUGEN L, TERRELL DR, DUVALL D, VESELY SK, GEORGE JN. TRANSFUSION. 2009;49:392-394.
29. RIZVI MA, VESELY SK, GEORGE JN, ET AL. TRANSFUSION. 2000;40:896-901.
30. McMINN JR JR, THOMAS IA, TERRELL DR, DUVALL D, VESELY SK, GEORGE JN. TRANSFUSION. 2003;43:415-416.
31. HOWARD MA, WILLIAMS LA, TERRELL DR, DUVALL D, VESELY SK, GEORGE JN. TRANSFUSION. 2006;46:154-156.
32. MICHON B, MOGHRABI A, WINIKOFF R, ET AL. TRANSFUSION. 2007;47:1837-1842.
33. SCHEIRING J, ROSALES A, ZIMMERHACKL LB. EUR J PEDIATR. 2010;169:7-13.

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (аГУС)

КАТАСТРОФИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Тяжелые осложнения аГУС требуют быстрой диагностики и скорейшего начала лечения ^{7,8,17}.

- Все пациенты, имеющие признаки и симптомы системной комплемент-опосредованной ТМА, требуют незамедлительного обследования для исключения диагноза аГУС ^{8,17}.
- После дебюта первых клинических проявлений признаки системной комплемент-опосредованной ТМА и риск прогрессирования осложнений или внезапной смерти сохраняются у пациентов с аГУС на всю жизнь ^{4,5,7,25}.
- Системная комплемент-опосредованная ТМА может привести к острым, фатальным осложнениям с развитием прогрессирующей недостаточности таких жизненно важных органов, как почки, сердце и головной мозг ^{1,2,4,6}.
- Все пациенты с аГУС должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение для контроля хронической неконтролируемой активации комплемента и системной комплемент-опосредованной ТМА ⁵.

ALEXION

143421, РФ, Московская обл., Красногорский р-н,
территория 26 км автодороги Балтия, бизнес
центр «Рига-Лэнд», стр. Б, +7 (495) 280 17 01